POST'U

FMC-HGE

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

PARIS
JFHOD
14 au 17 mars
2024

L'alimentation

FMC HGE

Qualiopi
processus certifié
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

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 2024

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9592518-0-1

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

Pour ma dernière année aux titres d'administrateur et président de la FMC-HGE, j'ai de nouveau l'honneur et le plaisir de vous proposer notre nouveau ***POST'U***, ouvrage de référence pour notre spécialité.

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 2023 a été une année importante pour la FMC-HGE avec l'obtention de la recertification *Qualiopi* pour la catégorie « actions de formation ». La FMC-HGE a également renouvelé 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 « synthèses et recommandations » et termine le programme le dimanche matin avec une session très attendue consacrée aux MICI. Nous vous proposons également le samedi matin, en plus de nos sessions habituelles, une session dédiée à l'alimentation et à la nutrition. Cette année encore, les 9 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 2025.

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 05 mai 2024 puis sur notre site : www.fmcgastro.org.

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 2024 !

Docteur Gilles Macaigne
Président de la FMC

Sommaire

SESSION SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS 15

Modérateurs : **Patrice PIENKOWSKI, Corinne BONNY, Christine LEFORT et Jean-Christophe SAURIN**

Questions à choix unique 17

Diagnostic et traitement de la maladie cœliaque (MC) : recommandations de l'*American College of Gastroenterology 2023* 21
Christophe CELLIER *(Paris)*

Prise en charge de l'hémochromatose : recommandations européennes (EASL) 31
Edouard BARDOU-JACQUET *(Rennes)*

Troubles fonctionnels intestinaux avec diarrhée : recommandations de la société européenne de neuro-gastroentérologie et de motricité 41
Benoit COFFIN *(Colombes)*

Exploration de l'intestin grêle par vidéo-capsule endoscopique (VCE) : recommandations ESGE 2023 49
Jean-Christophe SAURIN *(Lyon)*

Les nouvelles recommandations sur l'usage des biomarqueurs dans la prise en charge des cancers colorectaux 55
Christelle de la FOUCHARDIERE *(Marseille)*

SESSION GASTRO ENTÉROLOGIE 63

Modérateurs : **Frédéric HELUWAERT, Christine LEFORT et Gilles MACAIGNE**

Questions à choix unique 65

Carence martiale : comment l'explorer et la traiter en pratique quotidienne 69
Alain ATTAR *(Paris)*
- Connaître les critères diagnostiques en fonction du contexte
- Connaître les principales causes
- Savoir hiérarchiser les examens complémentaires en fonction de l'enquête clinique
- Connaître les principes et modalités pratiques du traitement

Causes extra-digestives de vomissements chez l'adulte 75
Julie RICARD *(Biarritz)*
- Connaître la physiopathologie et les différentes causes de vomissements extra digestives
- Connaître les examens complémentaires à réaliser en fonction de l'orientation clinique
- Savoir diagnostiquer et prendre en charge l'hyperemesis cannabinoïde
- Savoir diagnostiquer et prendre en charge les vomissements cycliques idiopathiques
- Connaître les principes du traitement des vomissements répétés

Œsophagites rares 83
Vincent QUENTIN *(St Brieuc)*
- Savoir reconnaître les aspects endoscopiques des œsophagites rares
- Connaître les œsophagites infectieuses (associées ou pas au VIH) et leur prise en charge
- Connaître les principaux médicaments à l'origine d'œsophagite
- Connaître "l'œsophage noir" et sa prise en charge
- Connaitre les causes d'œsophagite disséquante

Hyperlymphocytose duodénale hors maladie cœliaque 91
Georgia MALAMUT *(Paris)*
- Connaître les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale
- Connaître les causes d'hyperlymphocytose duodénale non liées à l'intolérance au gluten
- Connaître les explorations complémentaires à réaliser
- Connaître les traitements en fonction de la cause

Y a-t-il une place pour les probiotiques dans la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ? 99
Jean-Marc SABATE *(Bobigny)*
- Connaître le rôle du microbiote dans le syndrome de l'intestin irritable (SII)
- Connaître les souches disponibles en France et disposant de preuves d'efficacité
- Connaître les mécanismes d'action des différents probiotiques
- Connaître les symptômes du SII pour lesquels les probiotiques peuvent être prescrits

ATELIERS 109

MICI et voyages 111
Jean-François RAHIER *(Namur - Belgique)* **et Frédéric HELUWAERT** *(Annecy)*
- Savoir anticiper et mettre à jour les vaccinations
- Connaître les délais d'interruption et de reprise de traitement IS ou par biothérapie en cas d'utilisation d'un vaccin vivant.
- Savoir gérer le traitement et anticiper ses contraintes
- Connaître les principes de prévention et de traitement de la diarrhée aiguë

Pourquoi et comment promouvoir l'écoresponsabilité en endoscopie ? 117
Joel LACROUTE *(Strasbourg)* **et Christine LEFORT** *(Bayonne)*
- Connaître le rationnel d'une politique d'éco-responsabilité en endoscopie
- Savoir identifier les problématiques écologiques d'un bloc d'endoscopie
- Connaître les principales solutions à mettre en œuvre et les prioriser

Régimes "anticancer" : attention danger ! 121
Bruno RAYNARD *(Villejuif)* **et Aziz ZAANAN** *(Paris)*
- Connaître les différents régimes médiatisés
- Connaître l'argumentaire de ces régimes
- Connaître les dangers de ces régimes
- Connaître les outils d'information disponibles

SESSION ENDOSCOPIE

Modérateurs : **David BERNARDINI, Thierry HELBERT, Maxime PALAZZO et Jean-Christophe SAURIN** 125

Questions à choix unique 127

Prise en charge d'un kyste pancréatique de découverte fortuite 131
Maxime PALAZZO *(Marseille)*
- Connaître les principaux diagnostics et leur histoire naturelle
- Connaitre les critères d'un diagnostic étiologique
- Connaître les modalités de surveillance
- Connaître les principes thérapeutiques et leurs indications

Que doit-on exiger de son plateau technique d'endoscopie digestive en 2024 ? 141
Jean-Baptiste CHEVAUX *(Nancy)*
- Connaître les contraintes réglementaires inhérentes au bloc d'endoscopie
- Savoir organiser une salle d'endoscopie, de décontamination et de stockage
- Savoir gérer un parc d'endoscopes, connaître les principes de son renouvellement
- Connaître les impératifs en terme de personnel non médical

VIDEO SESSION : Comment traiter une perforation colique ? 151
Sarah LEBLANC *(Lyon)*
- Connaître les facteurs de risque d'une perforation colique per endoscopique
- Savoir reconnaître une perforation et apprécier sa gravité
- Connaître les indications du traitement endoscopique et chirurgical
- Connaître les outils indispensables du traitement endoscopique
- Savoir surveiller un patient

Myotomie endoscopique de A à Z : Achalasie, Gastroparésie, Diverticules, Troubles moteurs, Zenker 155
Marc BARTHET *(Marseille)*
- Connaître les différents principes techniques d'une myotomie endoscopique
- Savoir indiquer une myotomie endoscopique selon la pathologie
- Connaître les complications potentielles et savoir les gérer
- Connaître les résultats attendus à court et moyen terme selon les indications

Prise en charge endoscopique des hémorragies liées à l'hypertension portale 161
Paul CASTELLANI *(Marseille)*
- Connaître les principes de la prévention primaire
- Connaître les principes du traitement médical associé
- Connaître les techniques endoscopiques, leurs indications et leurs résultats
- Connaître les indications du TIPS pré-emptif
- Connaître les possibilités thérapeutiques en cas d'échec de l'hémostase primaire
- Connaître les principes de la prévention secondaire

VIDEO SESSION : Comment bien réaliser une coloscopie en immersion ? 175
Romain LEGROS *(Limoges)*
- Connaître le principe et les modalités de réalisation d'une coloscopie en immersion
- Connaître ses indications
- Connaître ses performances diagnostiques par rapport à une coloscopie standard

SESSION HÉPATOLOGIE

Modérateurs : **Aurore BARON, Corinne BONNY, Charlotte COSTENTIN, Corinne BONNY et Bertrand HANSLIK** 179

Questions à choix unique 181

Cytolyse chronique : quand on ne trouve rien ? 187
Thierry FONTANGES *(Lyon)*

- Connaître les causes fréquentes de cytolyse chronique et le bilan étiologique de première intention
- Connaître les causes rares de cytolyse chronique et savoir mener une enquête étiologique hiérarchisée
- Savoir quand réaliser une biopsie hépatique
- Connaître les nouveaux outils diagnostiques des causes rares

Cirrhose et insuffisance rénale 197
Florent ARTRU *(Rennes)*

- Savoir prévenir une insuffisance rénale aiguë chez le cirrhotique
- Connaître la démarche diagnostique face à une insuffisance rénale aiguë
- Connaître la physiopathologie, les critères diagnostiques et le traitement d'un syndrome hépato-rénal
- Connaître les causes et complications de l'insuffisance rénale chronique
- Connaître les modalités et indications d'épuration extra rénales
- Savoir évoquer la double transplantation foie/rein

Maladies hépatiques liées à la grossesse 209
Juliette VERLYNDE *(Dunkerque)*

- Connaître les modifications physiologiques des fonctions hépato-biliaires au cours de la grossesse
- Connaître les principales causes de perturbations du bilan hépatique selon le trimestre de la grossesse
- Savoir diagnostiquer une cholestase gravidique, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge
- Savoir diagnostiquer un HELLP syndrom, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge
- Savoir diagnostiquer une stéatose aiguë gravidique, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge

Maladies vasculaires du foie (hors thrombose porte) 219
Laure ELKRIEF *(Tours)*

- Connaître la classification des maladies vasculaires du foie
- Savoir diagnostiquer un syndrome de Budd Chiari, en connaître les causes, les complications et les modalités thérapeutiques
- Savoir diagnostiquer une maladie porto-sinusoïdale, en connaître les causes, les complications et les modalités thérapeutiques
- Connaître les modalités de surveillance des maladies vasculaires du foie

Troubles de l'usage d'alcool : boîte à outils pour l'hépato-gastro-entérologue 229
Hélène DONNADIEU *(Montpellier)*

- Savoir décrire un trouble lié à l'usage d'alcool : abus, usage nocif et/ou dépendance
- Connaître les outils diagnostiques simples de l'usage nocif et de la dépendance
- Savoir quand et comment proposer un parcours de soin addictologique
- Connaître les traitements médicamenteux disponibles, leurs indications et leurs modalités d'utilisation
- Connaître les bénéfices attendus d'une prise en charge addictologique

SESSION COLO PROCTOLOGIE

Modérateurs : **Pauline ROUMEGUERE, Jean-Michel DIDELOT et Véronique VITTON** 235

Questions à choix unique 237

Lésions obstétricales des sphincters de l'anus (LOSA) : prévention, pronostic et traitement 241
Aurélien VENARA *(Angers)*

- Connaître la définition et les facteurs de risque
- Connaître leur évolution à moyen et à long terme
- Savoir orienter les modalités de l'accouchement en fonction des facteurs de risque de LOSA
- Connaître les spécificités en cas de maladie de Crohn
- Connaître les principes de prise en charge en post-partum immédiat et à distance

Prise en charge des sténoses ano-rectales 249
Damien SOUDAN *(St Herblain)*

- Connaître les causes des sténoses anorectales
- Connaître les modalités de la prise en charge médicale
- Connaître la prise en charge endoscopique et ses indications
- Connaître les principes et les indications des traitements chirurgicaux

Troubles colorectaux des patients neurologiques 257
Véronique VITTON *(Marseille)*

- Connaître les troubles du transit et leurs mécanismes en fonction de la pathologie neurologique
- Connaître les examens complémentaires utiles
- Connaître les principes de prise en charge

Les cancers non épidermoïdes de l'anus : diagnostic et prise en charge 265
Vincent DE PARADES *(Paris)*

- Connaître les manifestations proctologiques des hémopathies
- Savoir reconnaître les lésions anales métastatiques
- Savoir identifier les cancers rares de l'anus et connaître les principes de prise en charge

Tout savoir sur le kyste pilonidal 275
Lucas SPINDLER *(Paris)*

- Connaître la physiopathologie et l'épidémiologie
- Connaître son histoire naturelle
- Savoir qui et quand ne pas opérer
- Connaître les techniques chirurgicales classiques et leurs résultats
- Connaître la place des traitements mini-invasifs

SESSION ALIMENTATION NUTRITION 285

Modérateurs : **Véronique VITTON, Thierry HELBERT, François MION et Patrice PIENKOWSKI**

Questions à choix unique 287

Intolérance, hypersensibilité, allergie au gluten : comment s'y retrouver ? 291
Corinne BOUTELOUP *(Clermont Ferrand)*

- Savoir différencier allergie, intolérance et hypersensibilité au gluten
- Savoir diagnostiquer ces 3 entités
- Savoir rechercher les pathologies associées
- Connaître les indications et les modalités du bilan de surveillance
- Connaître la prise en charge thérapeutique dans chaque cas

Comment identifier un trouble du comportement alimentaire (TCA) en consultation d'HGE ? 303
Gilbert ZEANANDIN *(Nice)*

- Connaître la définition des troubles du comportement alimentaire (TCA)
- Connaître leur fréquence
- Savoir les rechercher et les identifier en consultation d'HGE
- Savoir orienter la prise en charge du patient atteint de TCA

Complications nutritionnelles de la chirurgie bariatrique 313
Ginette FOTSING *(Lausanne)*

- Connaître les différents types de chirurgie bariatrique
- Connaître les conséquences nutritionnelles de chaque type de chirurgie
- Connaître le bilan de surveillance à réaliser
- Savoir prendre en charge les conséquences nutritionnelles

Quelles recommandations diététiques dans le RGO ? 321
Frank ZERBIB *(Bordeaux)*

- Connaître les facteurs diététiques favorisant le RGO
- Connaître les régimes recommandés dans le RGO et leur efficacité
- Connaître l'impact de la perte de poids dans le RGO
- Savoir à quels patients les prescrire

ATELIERS 327

TIPS et cirrhose : pour qui, quand, comment ? 329
Delphine WEIL *(Besançon)* **et Charlotte COSTENTIN** *(Grenoble)*

- Connaître les indications du TIPS en cas d'hémorragie digestive
- Connaître les indications du TIPS en cas d'ascite ou hydrothorax réfractaires
- Connaître les indications du TIPS avant chirurgie
- Connaître le bilan pré TIPS et les contre-indications
- Connaître les modalités pratiques de la pose et la surveillance
- Connaître les complications du TIPS, leur prévention et leur traitement

Les « régimes sans » ont-ils encore du sens en HGE ? 339
Chloé MELCHIOR *(Rouen)* **et Jean-Baptiste BACHET** *(Paris)*

- Connaître l'intérêt du régime sans résidus
- Connaître l'intérêt du régime pauvre en graisse
- Connaître l'intérêt du régime sans lactose
- Connaître l'intérêt du régime pauvre en FODMAPS
- Connaître l'intérêt du jeûne

IPP : du bon usage à la connaissance des effets secondaires 345
Gilles MACAIGNE *(Montfermeil)* **et Philippe AYGALENQ** *(Grasse)*
- Connaître le contexte actuel des prescriptions d'IPP et les enjeux de leur bon usage
- Savoir prescrire les IPP
- Connaître les indications de l'AMM, les indications pertinentes et les non-indications
- Connaître les effets secondaires des traitements par IPP au long cours
- Connaître les risques de la sous-prescription

Pancréatite aiguë : prise en charge à la phase initiale 353
Vinciane REBOURS *(Clichy La Garenne)* **et Aurore BARON** *(Corbeil Essonnes)*
- Savoir évaluer la gravité de la pancréatite aiguë
- Connaître le traitement à la phase initiale selon la gravité
- Savoir mener l'enquête étiologique
- Connaître les prises en charge spécifiques en fonction de l'étiologie

SESSION CANCÉROLOGIE 359
Modérateurs : **Catherine BREZAULT, Jean-Baptiste BACHET et Aziz ZAANAN**

Questions à choix unique 361

Dépistage du cancer colo-rectal (CCR) dans la population générale par test immunologique fécal (FIT) : état des lieux 365
Sylvain MANFREDI *(Dijon)*
- Connaître l'épidémiologie du cancer colorectal en France
- Connaître les principes, indications et modalités de réalisation du dépistage par FIT
- Connaître les résultats actuels du dépistage par FIT
- Connaître les principaux moyens évalués pour améliorer le taux de participation

Comment prendre en charge les patients âgés en cancérologie digestive ? 373
Blandine GALLET-SUCHET *(Montpellier)*
- Connaître les spécificités de la prise en charge des patients âgés
- Savoir quand demander une consultation d'onco-gériatrie
- Connaître les principaux éléments d'évaluation d'une consultation d'onco-gériatrie
- Connaître l'impact de l'évaluation gériatrique sur la prise en charge

Cancer colorectal métastatique : nouveautés thérapeutiques 379
Clémence TOULLEC *(Avignon)*
- Connaître les éléments influençant le choix de la chimiothérapie de 1re ligne
- Connaître les options thérapeutiques en 1re ligne selon les sous-groupes moléculaires
- Connaître les traitements locaux des métastases et leurs indications
- Connaître les principales options thérapeutiques au-delà de la 1re ligne

Traitements systémiques des cancers des voies biliaires 391
Jean-Frédéric BLANC *(Bordeaux)*
- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque
- Connaître les modalités diagnostiques et les anomalies moléculaires influençant la prise en charge
- Connaître la prise en charge oncologique des formes résécables
- Connaître la prise en charge oncologique des formes avancées

Les complications de l'immunothérapie en oncologie digestive 405
Delphine BONNET *(Toulouse)*
- Connaître les contre-indications absolues et relatives de l'immunothérapie
- Connaître les principales toxicités de l'immunothérapie et leur fréquence
- Connaître le bilan pré-thérapeutique avant de débuter l'immunothérapie
- Connaître la prise en charge de leurs complications

SESSION MICI

Modérateurs : **Stéphane NANCEY, Philippe AYGALENQ et Jérôme FILIPPI** 427

Questions à choix unique 429

Récidive post-opératoire de la maladie de Crohn après résection iléo-colique : prévention, diagnostic et traitement 435
Pauline RIVIERE *(Bordeaux)*

- Connaître les facteurs de risque de récidive post-opératoire
- Connaître les outils et les scores validés d'évaluation
- Connaître les stratégies thérapeutiques en prévention de la récidive
- Connaître les stratégies thérapeutiques en cas de récidive
- Connaître les modalités de surveillance

Colite aiguë grave : diagnostic et prise en charge 447
David LAHARIE *(Bordeaux)*

- Connaître les critères diagnostiques d'une colite aiguë grave
- Savoir identifier et prévenir les complications
- Connaître les examens pré-thérapeutiques à réaliser
- Connaître les modalités du traitement médical et chirurgical
- Connaître la stratégie actuelle de prise en charge

Manifestations cliniques de la MICI en rémission : origine fonctionnelle ou organique ? 457
Pauline JOUET *(Bobigny)*

- Connaître la prévalence des symptômes fonctionnels en cas de MICI en rémission
- Connaître les modalités d'évaluation pour distinguer les symptômes fonctionnels ou organiques
- Connaître la prise en charge de ces manifestations cliniques
- Savoir évaluer l'efficacité de la prise en charge

Quelle place actuelle des immunosuppresseurs dans les MICI ? 467
Mathurin FLAMANT *(Nantes)*

- Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono ou combothérapie
- Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs
- Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie
- Connaître leurs effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance
- Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur

Quel traitement proposer après échec d'une première ligne par anti-TNF alpha dans la maladie de Crohn ? ... 479
Stéphanie VIENNOT *(Paris)*

- Connaître les traitements médicamenteux de seconde ligne dans la maladie de Crohn, leur efficacité et tolérance
- Connaître les paramètres liés au patient, à sa maladie et aux traitements antérieurs qui vont guider la décision
- Connaître les stratégies thérapeutiques
- Connaître les perspectives thérapeutiques

ATELIERS 485

Proctologie infectieuse : infections sexuellement transmissibles, maladies d'importation et infections opportunistes 487
Thierry HIGUERO *(Beausoleil)* **et Jean-Michel DIDELOT** *(Montpellier)*

- Savoir identifier et traiter les infections sexuellement transmissibles anorectales
- Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses d'importation anorectales
- Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses opportunistes anorectales

Caractérisation des lésions colorectales : formation, autoévaluation ou intelligence artificielle 495
Mathieu PIOCHE *(Lyon)* **et Maxime PALAZZO** *(Marseille)*

- Connaître les principales classifications utiles
- Savoir maîtriser les différents outils
- Connaître les indications des biopsies
- Connaître les moyens de formation, d'évaluation et le niveau de compétence attendu
- Connaître les performances de l'intelligence artificielle

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)

→ Diagnostic et traitement de la maladie cœliaque (MC)

Recommandations de *l'American College of Gastroenterology* 2023

Christophe CELLIER (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant la maladie cœliaque, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Le diagnostic est fait dans plus de 80 % des cas avant l'âge de 20 ans.
- ❍ B. La présence d'une diarrhée est observée au moment du diagnostic dans plus de 80 % des cas.
- ❍ C. Une perte de poids est toujours présente au moment du diagnostic.
- ❍ D. Un dépistage sérologique est recommandé chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint.
- ❍ E. Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Question 2

1 seule réponse exacte

Le diagnostic de maladie cœliaque :

- ❍ A. Nécessite toujours une confirmation histologique par des biopsies gastriques.
- ❍ B. Nécessite toujours une confirmation histologique par des biopsies duodénales.
- ❍ C. Peut être fait, chez l'adulte, uniquement sur la présence d'un taux sanguin d'anticorps antitransglutaminase à plus de 10 fois la normale.
- ❍ D. Peut être fait, chez l'enfant, uniquement sur la présence d'un taux sanguin d'anticorps antitransglutaminase à plus de 10 fois la normale.
- ❍ E. Nécessite la recherche du HLA DQ2/DQ8.

Question 3

1 seule réponse exacte

A propos du traitement de la maladie cœliaque, laquelle des propositions suivantes est exacte ?

- ❍ A. Le régime sans gluten nécessite l'exclusion du blé, du seigle, du maïs et de l'orge de l'alimentation.
- ❍ B. Le régime sans gluten peut être interrompu après 12 mois en cas d'amélioration significative des symptômes.
- ❍ C. Des biothérapies sont possibles en alternative au régime sans gluten.
- ❍ D. Le régime sans gluten strict et bien suivi permet une amélioration des symptômes et une régression de l'atrophie villositaire dans plus de 95 % des cas après 12 mois.
- ❍ E. L'objectif principal du traitement est la régression de l'atrophie villositaire contrôlée à deux ans.

➔ Prise en charge de l'hémochromatose : recommandations européennes (EASL)

Edouard BARDOU-JACQUET (Rennes)

Question 1

1 seule réponse exacte

La mise en évidence d'une simple hétérozygotie p.C282Y du gène HFE dans le bilan d'une hémochromatose avec surcharge en fer avérée :

- ❍ A. Doit faire rechercher le variant p.H63D du gène *HFE*.
- ❍ B. Peut suffire à poser le diagnostic d'hémochromatose *HFE*.
- ❍ C. Ne permet pas de débuter un traitement par saignée.
- ❍ D. Doit faire rechercher d'autres variants rares des gènes du métabolisme du fer.
- ❍ E. Doit faire initier un dépistage familial.

Question 2

1 seule réponse exacte

Le traitement de l'hémochromatose HFE :

- ❍ A. Peut se limiter à des modifications alimentaires.
- ❍ B. Se base principalement sur la réalisation de saignées.
- ❍ C. Se base principalement sur l'utilisation des chélateurs oraux du fer.
- ❍ D. Doit être initié dès le diagnostic d'hémochromatose indépendamment du stock en fer.
- ❍ E. A pour objectif de maintenir la ferritine dans les valeurs normales.

Question 3

1 seule réponse exacte

Une IRM hépatique pour déterminer la concentration hépatique en fer est indiquée pour :

- ❍ A. Une hémochromatose p.C282Y homozygote en l'absence de cofacteur.
- ❍ B. Évaluer la fibrose hépatique chez un patient avec une surcharge en fer.
- ❍ C. Déterminer le niveau de surcharge en fer en présence de facteurs confondants.
- ❍ D. Suivre l'efficacité du traitement par saignée.
- ❍ E. Dépister le carcinome hépatocellulaire.

→ Troubles fonctionnels intestinaux avec diarrhée : recommandations de la société européenne de neuro-gastroentérologie et de motricité

Benoit COFFIN (Colombes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les 5 examens biologiques suivants, lequel doit-être réalisé systématiquement chez des patients ayant les critères cliniques d'un SII-D ?

- ❍ A. TSH us.
- ❍ B. Anticorps anti-transglutaminase.
- ❍ C. VS.
- ❍ D. Test respiratoire au lactulose.
- ❍ E. Étude du microbiote fécal.

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez un patient consultant pour un SII-D typique, parmi les affirmations suivantes, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Lors d'un examen par capsule vidéo, la mise en évidence d'érosions et de pétéchies superficielles diffuses a une très bonne valeur diagnostique.
- ❍ B. Il est indispensable de réaliser une étude du microbiote fécal pour adapter un traitement par probiotique.
- ❍ C. Une malabsorption des acides biliaires est fréquente, seul un test thérapeutique à la colestyramine positif permet de poser un diagnostic.
- ❍ D. Il est indispensable de réaliser une iléo-coloscopie avec biopsies multiples pour retenir le diagnostic.
- ❍ E. Lors d'un test respiratoire, une élévation précoce du méthane > 40 PPM est un bon critère diagnostique de SIBO associé au SII-D.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement du SII-D, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Le lopéramide diminue la douleur abdominale et le nombre de selles.
- ❍ B. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont recommandés comme traitement de seconde intention, après échec des antispasmodiques.
- ❍ C. La transplantation fécale est recommandée en cas de forme réfractaire aux autres traitements.
- ❍ D. Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés cars ils agissent en tant que neuromodulateur.
- ❍ E. La mésalazine à forte dose est efficace chez environ 50 % des patients.

➔ Exploration de l'intestin grêle par vidéo-capsule endoscopique (VCE) : recommandations ESGE 2023

Jean-Christophe SAURIN (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition inexacte concernant les indications d'examen par capsule de l'intestin grêle en 2023 ?

- ❍ A. Suspicion de maladie de Crohn.
- ❍ B. Suspicion TDM de tumeur endocrine du grêle.
- ❍ C. Polypose de Peutz-Jeghers.
- ❍ D. Maladie cœliaque équivoque.
- ❍ E. Saignement digestif chronique avec coloscopie et gastroscopie négatives.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la meilleure attitude chronologique pour écarter une sténose de l'intestin grêle à risque avant de réaliser un examen par capsule pour maladie de Crohn ?

- ❍ A. Interrogatoire puis imagerie puis capsule de calibrage.
- ❍ B. Imagerie puis capsule de calibrage.
- ❍ C. Interrogatoire puis imagerie en coupe (entéro IRM ou entéro-scanner).
- ❍ D. Interrogatoire puis capsule de calibrage.
- ❍ E. Aucun examen n'est vraiment recommandé.

Question 3

1 seule réponse fausse

Devant une anémie ferriprive inexpliquée, quel diagnostic n'est pas une cause confondante à rechercher avant de réaliser une exploration du grêle ?

- ❍ A. Hernie hiatale.
- ❍ B. Œsophagite à éosinophiles.
- ❍ C. Gastrite à *H.Pylori*.
- ❍ D. Ménorragies.
- ❍ E. Régime d'exclusion type vegan.

➔ Les nouvelles recommandations sur l'usage des biomarqueurs dans la prise en charge des cancers colorectaux

Christelle de la FOUCHARDIERE (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le biomarqueur à rechercher chez un patient avec un cancer du côlon localisé ?

- ❍ A. Statut RAS.
- ❍ B. Statut BRAF.
- ❍ C. Statut MMR/Microsatellite.
- ❍ D. Hyperexpression HER2.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quels sont les biomarqueurs à rechercher en routine chez les patients avec un cancer du côlon ou du rectum métastatique, dès la 1re ligne?

- ❍ A. RAS, BRAF, HER2.
- ❍ B. MSI-H, BRAF, NTRK.
- ❍ C. RAS, BRAF, MSI-H.
- ❍ D. Immunoscore, MSI-H, BRAF, RAS.

Question 3

1 seule réponse exacte

La combinaison encorafenib-cetuximab dans les cancers du côlon ou du rectum métastatique :

- ❍ A. Est utilisée dans les tumeurs avec mutation *BRAF*-nonV600E.
- ❍ B. Provoque beaucoup de rashs cutanés.
- ❍ C. Est utilisée dès la 1ere ligne.
- ❍ D. Est utilisé en seconde ligne après échec de chimiothérapie +/- bevacizumab.

Diagnostic et traitement de la maladie cœliaque (MC) : recommandations de *l'American College of Gastroenterology* 2023

Christophe CELLIER

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, APHP et Université Paris Cité - 20 rue Leblanc 75015 Paris (France)
christophe.cellier@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Dr Shar, Sandoz, Takeda, Thermofisher

MOTS-CLÉS

Maladie cœliaque ; Anticorps antitransglutaminase ; Atrophie Villositaire ; Régime sans gluten

ABRÉVIATIONS

MC : Maladie cœliaque
RSG : Régime sans Gluten
AV : Atrophie villositaire

Introduction

La maladie cœliaque (MC) ou intolérance au gluten est une entéropathie chronique auto-immune chez des individus génétiquement prédisposés (1). Elle est induite par l'ingestion de gluten, protéine non digestible présente dans le blé, le seigle et l'orge et largement utilisée dans l'industrie agro-alimentaire pour sa capacité texturante et son goût. La MC est caractérisée par une atteinte inflammatoire de la muqueuse de l'intestin grêle et une élévation d'anticorps sériques spécifiques. Les symptômes et signes de la maladie cœliaque sont polymorphes et parfois absents, rendant le diagnostic souvent difficile. Ces dernières décennies ont été marquées par une augmentation du nombre de diagnostic de MC (2) dont la prévalence est estimée à 1 % de la population générale des pays occidentaux (3). Le seul traitement reconnu à ce jour est le régime sans gluten (RSG) à vie dont l'efficacité est bonne, mais l'observance difficile. Des traitements alternatifs sont en cours d'évaluation.

Dans la lignée des dernières recommandations européennes de 2019 (4), l'*American College of Gastroenterology* (*ACG*) a publié de nouvelles recommandations en janvier 2023 (5). L'objectif de cet article est d'en identifier les points importants afin d'aider le clinicien dans le diagnostic, le traitement et la surveillance de la MC.

Diagnostic

Le diagnostic de MC est classiquement basé sur l'analyse de biopsies intestinales. Le dépistage a été rendu possible, suite à la mise en évidence d'anticorps circulants spécifiques. La sérologie est alors devenue la première étape diagnostique permettant de sélectionner les patients nécessitant une gastroscopie. Les situations cliniques pour lesquelles une MC peut être recherchée sont nombreuses, diverses et restent controversées. La MC se caractérise par une activation du système immunitaire de l'intestin grêle aboutissant le plus souvent à une atrophie villositaire (AV) de la muqueuse intestinale responsable d'une diminution de la surface d'absorption et d'une réduction fonctionnelle des enzymes digestives. Cela a pour conséquence une fuite intraluminale de liquide, une malabsorption et une maldigestion à l'origine de symptômes digestifs et de déficits métaboliques.

Selon l'*ACG*, une recherche de maladie cœliaque est recommandée chez les patients avec des symptômes, et/ou des anomalies biologiques compatibles avec une malabsorption, tels que diarrhée chronique avec perte de poids, stéatorrhée, ballonnements et douleurs abdominales. Une recherche de maladie cœliaque peut être évoquée dans d'autres situations moins caractéristiques (tableau 1). Un dépistage sérologique de MC peut également être proposé chez tous les membres

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

Tableau 1 : Situations médicales justifiant la réalisation de la sérologie de la MC (réf.[5])

Recherche de MC recommandée Syndrômes fréquemment associés à la MC	**Recherche de MC à considérer** Syndromes moins fréquemment liés à la MC. Peuvent s'améliorer ou être résolus sous RSG si présence de MC
- Symptômes ou signe de malabsorption - Diarrhée chronique avec perte de poids - Diarrhée chronique avec ou sans douleurs abdominales - Déficit en fer et anémie inexpliquée - Maladie métabolique osseuse et ostéoporose précoce - Ballonnements post-prandiaux et flatulences - Perte de poids inexpliquée - Anomalie inexpliquée du bilan hépatique - Découverte fortuite d'atrophie villositaire (Endoscopique et/ou histologique) - Dermatite herpétiforme - Neuropathie périphéri(a)que - Ulcères buccaux - Pédiatrie : Cassure de la courbe de croissance - Décoloration de l'émail dentaire - Maladie thyroïdienne autoimmune - Syndrome de l'intestin irritable - Syndromes de Turner ou de Down - Pancréatite aigüe récidivante inexpliquée	- Hémosidérose pulmonaire - Infertilité masculine ou féminine - Dyspepsie - Aménorrhée - Fatigue chronique - Epilepsie ou ataxie - Constipation - Douleurs abdominales chroniques - Arthralgie chronique inexpliquées - Sensation de brouillard « *brain fog* » - Maux de tête et migraine récurrents

MC : Maladie cœliaque, RSG : Régime sans gluten

de la famille au 1er degré d'un sujet atteint de MC même en l'absence de symptômes. Un dépistage systématique est recommandé chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome de l'intestin irritable.

Une recherche d'une maladie cœliaque est recommandée chez des patients ciblés avec une suspicion clinique ou biologique évocatrices (tableau 1) et non un dépistage en population générale (Recommandation forte, bas niveau d'évidence).

Sérologie de la MC

Les sérologies utilisées pour le diagnostic de MC sont les anticorps anti-transglutaminase (anti-tTG), anti-endomysium (anti-AEM) et anti-gliadine déamidé (DGP). Une sérologie positive rend le diagnostic hautement suspect mais individuellement aucun test n'a une spécificité et une sensibilité suffisante pour imposer un RSG *ad vitam*. De plus, la performance de ces différents tests varie entre les laboratoires, ainsi pour les anti-tTG la sensibilité peut varier de 63 % à 93 % et la spécificité de 96 % à 100 % (6).

Chez un patient avec régime normal, l'étape initiale consiste à rechercher des AC anti-tTG IgA. Le dosage des IgA totaux doit y être associé afin d'exclure le risque de faux négatif induit par un déficit en IgA. Dans ce cas, la présence d'anti-tTG IgG et/ou anti-DPG IgG doit être recherchée.

En dehors du déficit en IgA, l'apport diagnostique des anti-DPG IgG est discutée. Son élévation isolée n'ayant pas une valeur prédictive significative, sa recherche systématique n'est donc pas recommandée.

Selon l'*ACG*, la recherche d'anti-AEM chez l'adulte n'est pas proposée en raison de sa disponibilité inconstante et de la variabilité des résultats selon le laboratoire. Toutefois, en cas de taux sériques d'anti-tTG peu élevé ou de situation diagnostique incertaine, nous proposons de l'utiliser comme test de confirmation en raison de sa spécificité élevée (7).

En France, seuls les Ac anti-tTG et AEM (en test de confirmation) sont pris en charge par la SS.

En cas de RSG débuté plus de 2 mois avant les investigations, même en cas de régime imparfaitement suivi, le dosage des anticorps peut devenir faussement négatif. Dans cette situation non exceptionnelle en consultation de gastro-entérologie, un test génétique avec typage HLA DQ2/DQ8 permet d'exclure une maladie cœliaque en cas d'absence de ce phénotype et d'éviter des investigations supplémentaires inutiles (voir paragraphe dédié). Ces stratégies diagnostiques sont synthétisées dans les figures 1 et 2.

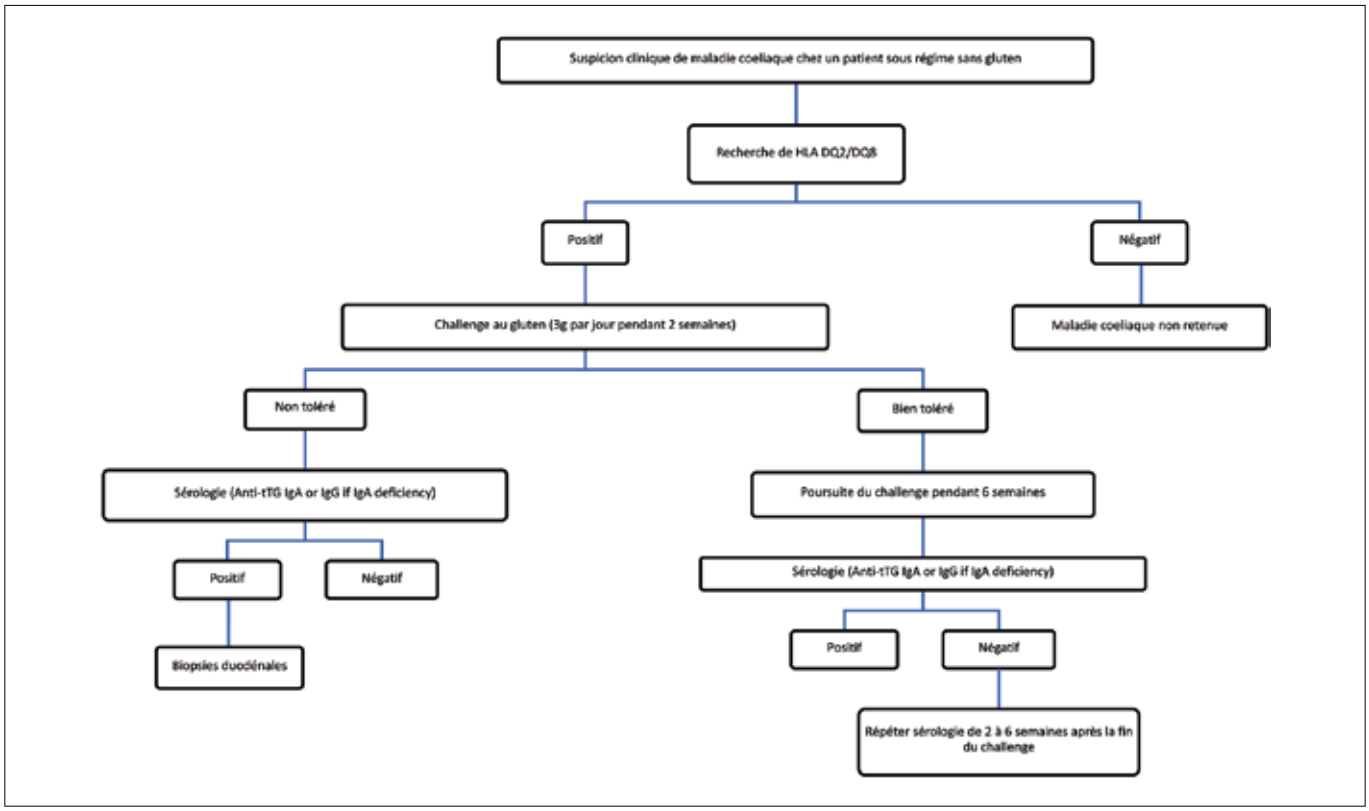
Chez l'enfant, les recommandations de l'*European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) (8), préconisent de retenir un diagnostic de MC sans avoir recours aux biopsies duodénales, mais uniquement en cas de symptômes typiques et d'élévation des anti-tTG IgA à une valeur supérieure à 10 fois la limite supérieure de la norme et d'une confirmation par des anti-EMA positif. Chez les enfants de moins de 2 ans, les anticorps anti-tTG IgA et anti-EMA IgA pourraient être moins spécifiques.

Chez l'adulte, cette approche pourrait être utile à l'avenir. Elle n'est pas encore suffisamment étayée dans la littérature pour être recommandée mais semble une tendance inéluctable, avec dans une publication récente une valeur prédictive positive de plus de 95 % dans des groupes à risque (Ciacci *et al.* ; *in press* Lancet 2023) en cas d'élévation des anti-tTG IgA à plus de 10 fois la limite supérieure de la norme était de 95 % (9). Une approche sans biopsie peut ainsi être discutée avec les patients en cas de risque endoscopique élevé ou d'un refus d'investigation invasive.

Biopsies duodénales et bulbaires

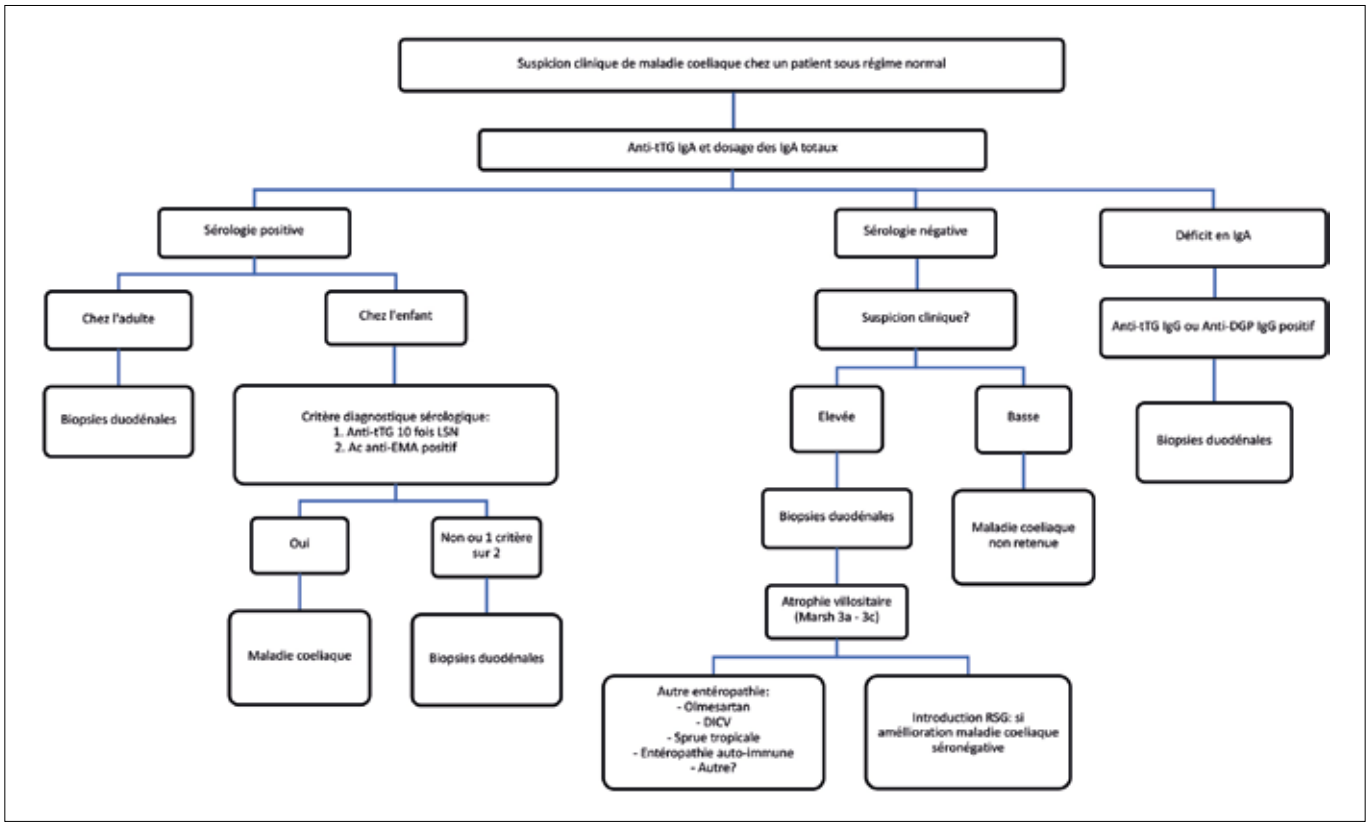
Chez l'adulte, en cas de sérologie positive, une gastroscopie avec biopsies duodénales doit être réalisée ou en cas de sérologie négative chez un patient avec forte suspicion de MC. En raison de l'atteinte muqueuse hétérogène, plusieurs

Figure 1 : Algorithme diagnostique de maladie cœliaque chez un patient déjà sous régime sans gluten selon recommandation de l'*American College of Gastroenterology*[5]



HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité, tTG : Transglutaminase, IgA : Immunoglobuline A, IgG : Immunoglobuline G.

Figure 2 : Algorithme diagnostique de maladie cœliaque chez un patient déjà sous régime normal selon recommandation de l'*American College of Gastroenterology*[5]



tTG : Transglutaminase, IgA : Immunoglobuline A, IgG : Immunoglobuline G, EMA : Endomysium, LSN : Limite supérieure de la norme, DICV : déficit immunitaire commun variable

biopsies sur des sites différents sont nécessaires afin de ne pas méconnaître une AV hétérogène. La sensibilité des biopsies est augmentée de manière significative lors de la réalisation de 4 biopsies ou plus (10) et 9 à 13 % des patients ont une atteinte limitée au bulbe duodénal (short Celiac) (11). À la lumière de ces données, l'*ACG* recommande la réalisation d'un minimum de 4 biopsies duodénales au niveau D2 et/ou D3 et d'une à 2 biopsies supplémentaire au niveau du bulbe duodénal.

Les descriptions histologiques de la MC doivent être rapportées selon la classification de Marsh et se caractérisent par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) (Marsh I), une hyperplasie des cryptes (Marsh II) et une atrophie villositaire décrite comme partielle (Marsh IIIa), subtotale (Marsh IIIb) et totale (Marsh IIIc). Seule la présence d'une atrophie villositaire significative (partielle ou totale) permet d'évoquer le diagnostic de MC.

L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) est considérée comme significative dès la présence d'un nombre supérieur ou égal à 25 LIE par 100 cellules épithéliales. Cette lymphocytose sans AV est toutefois fréquente en population générale (5,4 %) (12) et peut être observée en dehors de la maladie cœliaque lors d'infection à *H.pylori*, de pullulation bactérienne du grêle, de prise de médicament tels que des AINS, d'hypersensibilité au gluten non cœliaque et de maladie de système. Après exclusion de ces étiologies alternatives, une MC peut être considérée et un RSG introduit en cas de sérologie cœliaque positive et de symptômes compatibles.

S'il est fortuitement découvert en endoscopie ou à l'histologie des lésions d'AV compatibles avec une MC avant que le statut sérologique ne soit connu, la recherche d'anticorps selon la stratégie discutée ci-dessus doit être effectuée avant de débuter un RSG.

Une gastroscopie (OGD) avec réalisation de multiples biopsies duodénales (1 à 2 dans le bulbe, et 4 dans D2-D3) est préconisée, chez l'adulte, pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque et éliminer un diagnostic alternatif (Recommandation forte, qualité d'évidence modérée.

Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ≥ 25 par 100 cellules épithéliales dans le duodénum sans atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque.

Chez l'enfant, l'association d'un taux sérique d'anti-tTG IgA élevé (> 10 fois la limite supérieure haute) et d'anticorps anti-endomysium positifs est suffisant pour poser le diagnostic de maladie cœliaque sans avoir recours à la gastroscopie et biopsies.

Les mêmes critères peuvent être appliqués aux adultes ayant des contre-indications à une endoscopie (Recommandation conditionnelle, qualité d'évidence modérée).

Test génétique

Une prédisposition génétique est nécessaire au développement de la MC et l'haplotype DQ2/DQ8 du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) est le mieux étudié. Il est présent chez 97 % des patients avec maladie cœliaque et 40 % de la population générale (13). En cas de résultats clinique, sérologique et histologique discordants ou de patient déjà sous régime sans gluten lors de l'évaluation initiale, la recherche du HLA DQ2/DQ8 peut être utile en raison de sa VPN proche de 100 % permettant d'exclure une maladie cœliaque en cas de résultat négatif.

Traitement

Régime sans gluten

Actuellement, le régime sans gluten reste le seul traitement recommandé permettant un bénéfice sur les symptômes, une amélioration de la qualité de vie et une diminution du risque de complication (14). Les symptômes disparaissent habituellement dans les jours ou semaines suivants le début du RSG (15). La consommation d'avoine qualifié « sans gluten » semble sans conséquence chez la plupart des patients mais pourrait induire une activité immunologique chez un petit nombre. Cette différence de tolérance pourrait être corrélée à la quantité et dépendante de l'origine de l'avoine consommé. Le rythme de la surveillance nécessaire chez ces patients est inconnu.

Le régime sans gluten à vie est actuellement le seul traitement recommandé et efficace de la maladie cœliaque.

La consommation d'avoine qualifié « sans gluten » est autorisée. La contamination de celui-ci par du gluten, la toxicité variable selon le type d'avoine et le faible risque d'une réaction immune à la protéine de l'avoine (Avénine) justifient une surveillance de la tolérance lors de sa consommation. (Recommandation forte, qualité d'évidence modéré).

Probiotiques

Une dysbiose a été observée chez les patients avec un diagnostic confirmé ou un risque familial de MC (16, 17). Toutefois, son rôle dans la pathogenèse et la symptomatologie est incertain. Des études pilotes chez des enfants et adultes atteints ont montré des modifications de la composition du microbiote et des résultats prometteurs ont été obtenus avec améliorations des symptômes lors d'administration de probiotiques (18). Toutefois, aucune étude de suivi sur le long terme n'a été menée et la persistance de l'effet bénéfique dans le temps est inconnue. De plus, des facteurs confondants fréquemment observés chez ces patients, tels qu'un syndrome de l'intestin irritable, rendent les résultats difficilement interprétables. Au final, aucune recommandation pour ou contre les probiotiques ne peut être faite à ce stade en raison de l'absence de preuves scientifiques.

Une dysbiose a été observée chez les patients avec maladie cœliaque, mais son rôle dans la pathogenèse et dans la symptomatologie est incertain. Il n'y a actuellement pas suffisamment d'évidence pour établir des recommandations pour ou contre l'utilisation de probiotiques dans la maladie cœliaque (Absence de recommandation, très bas niveau d'évidence).

Surveillance

La surveillance après instauration d'un RSG consiste en une évaluation de symptômes résiduels, une recherche et une prévention de complications (ostéoporose, vaccination anti-pneumococcique), la vérification de la disparition du taux des anticorps sous RSG (séroconversion) et une recherche d'autres pathologies auto-immunes (diabète de type 1, dysthyroïdie par exemple). L'objectif principal du traitement est la régression de l'atrophie villositaire qui s'observe après une durée médiane de 3 ans d'exclusion du gluten (19). En effet, ce critère pourrait être le plus important pour prévenir les complications telles que les lymphoprolifératives, les maladies cœliaques réfractaires et l'ostéoporose (20, 21). Le rythme et les modalités de la surveillance proposée par l'*ACG* sont résumés dans le tableau 2.

En pédiatrie, l'objectif principal est une croissance et un développement normal et doit être utilisé pour surveiller l'efficacité du RSG.

Chez l'adulte, la guérison muqueuse (mucosal healing) semble être la cible à obtenir, en plus de la réponse clinique et sérologique pour prévenir les complications lymphomateuses. En pratique cet objectif n'est pas atteint chez 20 à 30 % des patients principalement du fait d'un RSG imparfaitement suivi. (Recommandation conditionnelle, faible qualité d'évidence).

Tableau 2 : Approche diagnostique et recommandations de suivi selon l'American College of Gastroenterology (réf.[5])

	Recommandations de l'*American College of Gastroenterology*
Diagnostic de maladie cœliaque	**Symptômes** **Bilan biologique avec :** - Sérologie Ac antitTg IgA - Formule sanguine - Vitamines A, D, E, B9 et B12 - Ferritine - Cuivre et zinc **OGD avec biopsies duodénales** **Consultation diététique** **Mise en contact avec association de patients** **Ostéodensitométrie**
3 à 6 mois après diagnostic (1 à 2 visites)	**Suivi des symptômes** **Vaccins (pneumocoque)** **Prévention famille (Dépistage apparentés au 1er degré)** **Bilan biologique avec :** - Sérologie - Formule sanguine - Vitamines A, D, E, B9 et B12 - Ferritine - Cuivre et zinc **Consultation diététique si réponse insuffisante* puis :** - RSG bien suivi : Surveillance ou recherche de causes de MC non répondeuse - RSG non suivi : Recherche des obstacles au RSG et Education thérapeutique
1 an après diagnostic	**Suivi des symptômes** **Bilan biologique avec :** - Sérologie - Formule sanguine - Vitamines A, D, E, B9 et B12 - Ferritine - Cuivre et zinc **Ostéodensitométrie** **Consultation diététique si réponse insuffisante# puis :** - RSG bien suivi : Surveillance ou recherche de causes de MC non répondeuse - RSG non suivi : Recherche des obstacles au RSG et soutien
Visites tous les 6 à 12 mois	**Suivi des symptômes** **Bilan biologique avec :** - Sérologie - Formule sanguine - Vitamines A, D, E, B9 et B12 - Ferritine - Cuivre et zinc **OGD avec biopsies duodénales (Uniquement à 2 ans après diagnostic)** (Voir texte)

OGD : Œsophago-gastro-duodénoscopie, RSG: Régime sans gluten, MC: Maladie cœliaque.
**: Réponse considérée insuffisante à visite 1 : absence d'amélioration des symptômes, absence de diminution du taux sanguin d'anticorps, absence d'amélioration des déficits nutritionnels.*
 # : Réponse considérée insuffisante à visite 2 : persistance de symptômes ou d'un déficit ou absence de séroconversion

Sérologie durant le suivi du RSG

La recherche d'anticorps anti-tTG IgA ou d'anti-tTG IgG en cas de déficit en IgA doit faire partie du suivi et peut se faire 2 fois la 1re année, puis annuellement lors du suivi à long terme. Il est principalement utile lors de la présence d'un taux détectable, qui témoigne souvent d'erreurs dans le suivi du RSG. Toutefois, la corrélation entre une sérologie négative et l'absence d'AV n'est pas constante et la disparition des anticorps circulants ne permet pas d'éliminer des erreurs ponctuelles du RSG.

Endoscopie durant le suivi du RSG

L'histologie duodénale reste le meilleur outil pour écarter la persistance d'une AV qui peut être décelée chez un nombre non négligeable de patients. Dans ce contexte, l'*ACG* propose une gastroscopie avec biopsies duodénales 2 ans après le diagnostic initial. En cas d'histologie normale sur ces dernières, le bénéfice d'un suivi endoscopique à long terme est insuffisant. Une nouvelle gastroscopie avec des biopsies peut être répétée en cas de réponse clinico-biologique insuffisante ou de rechute clinique malgré un RSG bien suivi.

Chez des patients asymptomatiques, des biopsies duodénales 2 ans après l'introduction d'un régime sans gluten peuvent être réalisée pour confirmer la guérison muqueuse.

Lors du suivi à long terme, une gastroscopie avec biopsies duodénales est recommandée en cas de réponse insuffisante au régime sans gluten ou d'une rechute clinique malgré la bonne adhésion au régime sans gluten.

Vaccination

D'après une méta-analyse, les patients avec MC ont un risque de sepsis et de pneumopathie à pneumocoque 2 fois plus élevé que la population générale (23). Un hyposplénisme fonctionnel suspectés par la présence de Corps de Howell-Jolly chez un tiers des patients avec une MC, pourrait être à l'origine de cette augmentation du risque (24). La vaccination antipneumococcique est considérée comme sûre et efficace chez ces patients.

La vaccination contre le pneumocoque chez les patients avec maladie cœliaque doit être proposée (Recommandation conditionnelle, bas niveau d'évidence).

Évaluation de l'adhésion au régime sans gluten

Ces dernières années, plusieurs tests ont été développés pour évaluer la présence de gluten dans les aliments. Leur performance en termes de sensibilité et spécificité limite leur utilisation quotidienne. Le gluten étant dégradé de façon incomplète après son ingestion, il est possible d'en déceler des fragments dans les urines et dans les selles respectivement 2 et 4 jours après une consommation de gluten (25, 26). La détection de ces résidus – nommés *peptides immunogènes du gluten* (GIP) – est toutefois positive pour des taux inférieurs au seuil toxique chez une majorité de patients et leur utilisation pratique sera limitée par des sensibilités et spécificités inadaptées pour procurer un bénéfice thérapeutique aux patients. Une consultation diététique reste la méthode de référence pour évaluer l'adhésion au RSG, mais son coût (pas de prise en charge en France) et sa disponibilité en limitent l'accès pour les patients.

L'évaluation du suivi du RSG doit être idéalement réalisée lors d'une consultation diététique spécialisée et reste la méthode de référence.

Les tests de détection du gluten dans les selles et les urines (GIP) ne sont pas recommandés en l'absence de bénéfice clinique en termes de qualité de vie et d'observance du RSG. (Recommandation conditionnelle, niveau d'évidence faible).

Maladie cœliaque réfractaire et/ou non répondeuse au RSG

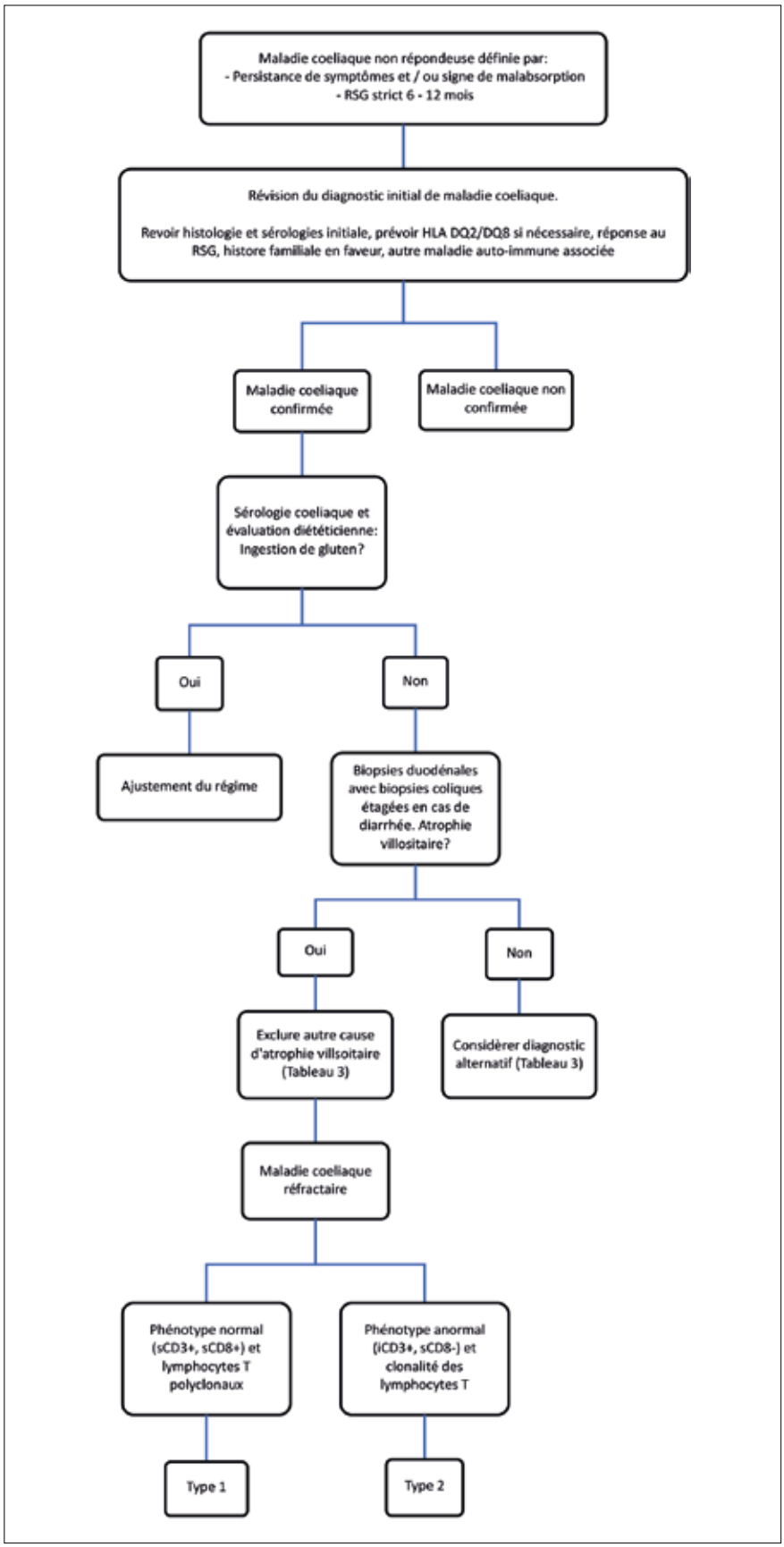
La maladie cœliaque réfractaire est définie comme la persistance de symptômes et/ou de signe de malabsorption avec persistance d'une AV malgré un RSG strict depuis 6 à 12 mois (27). Avant d'en établir le diagnostic, les autres causes d'AV doivent être exclues (*cf.* Tableau 3). Cette complication est rare et surviendrait chez moins de 1 % des patients atteints de MC (28). La stratégie d'exploration des patients avec des symptômes ou signes évocateurs d'une maladie cœliaque réfractaire est résumée dans la figure 3. La maladie cœliaque réfractaire est divisée en deux sous types selon le phénotype de marqueurs de surface (CD3 et CD8) des lymphocytes T intraépithéliaux (LIE) duodénaux identifié par immunohistochimie ou cytométrie en flux et la présence d'un réarrangement monoclonal du récepteur des lymphocytes T (TCR). La maladie cœliaque réfractaire

Tableau 3 : Diagnostics différentiels d'une maladie cœliaque avec et sans atrophie villositaire[5]

Diagnostics différentiels Symptômes, signes ou anomalie biologique compatible avec une maladie cœliaque	
Avec atrophie villositaires À exclure avant d'établir le diagnostic de maladie cœliaque réfractaire	**Sans atrophie villositaire**
- Entéropathie auto-immune - Sprue collagène - Sprue tropicale - Pullulation bactérienne du grêle - Hypogammaglobulinémie et DICV - Entérite à éosinophiles - Maladie de Crohn - Duodénite peptique	- Syndrome de l'intestin irritable - Intolérance alimentaire - Pullulation bactérienne du grêle - Entérite à éosinophiles - Maladie de Crohn - Colite microscopique

DICV : Déficit immun commun variable.

Figure 3 : Stratégie d'investigation d'une maladie cœliaque avec persistance ou réapparition de symptômes, signe ou anomalie laboratoire sous régime sans gluten selon recommandation de l'*American College of Gastroenterology*



RSG : Régime sans gluten, HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité, sCD3 : marqueur CD3 de surface cellulaire, iCD3 : marqueur CD3 intracytoplasmique, sCD8 : marqueur CD8 de surface cellulaire

de type 1 est caractérisée par une population polyclonale et un phénotype CD3/CD8 normal avec expression de surface de ces 2 marqueurs. La prise en charge se base sur une réévaluation du RSG et une élimination des aliments transformés. Malgré l'absence d'étude contrôlée contre placebo, les traitements proposés sont le budésonide en *open-capsule*, la prednisone, les immunomodulateurs et certaines biothérapies. La MC réfractaire de type 2 est caractérisée par la détection d'un réarrangement clonal lymphocytaire T, une absence du marqueur CD8 et une présence aberrante de CD3 intracytoplasmique des LIE. Elle est assimilée à un lymphome intra épithélial et présente un mauvais pronostic avec un risque de mortalité élevé et de transformation en lymphome T de haut grade (EATL). Les traitements proposés sont le budésonide *open-capsule*, la cladribine (ou fludarabine) et l'autogreffe de moelle (29). Des traitements utilisant des anticorps anti IL15 ou des inhibiteurs Jak peuvent être proposés après prise en charge dans un centre référent.

Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la consommation de gluten chez des patients génétiquement prédisposés. Une augmentation de son incidence a été observée ces dernières décennies du fait de l'amélioration des outils diagnostiques mais également en raison d'une augmentation de la fréquence de la maladie. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps sériques spécifiques (Anticorps anti-transglutaminase IgA) de la maladie cœliaque avec confirmation par des biopsies duodénales pour rechercher une AV. La réalisation de biopsies duodénales n'est plus indispensable pour confirmer le diagnostic chez l'enfant et cette possibilité devrait être prochainement étendue chez l'adulte jeune avec des taux sériques d'Ac antitransglutaminase élevés. Le régime sans gluten reste le seul traitement reconnu efficace pour le traitement de la maladie et la prévention des complications. Son suivi est complexe et son efficacité clinique et histologique reste imparfaite chez 20 à 30 % des patients. Des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (endopeptidases, inhibiteurs transglutaminases) sont en cours d'évaluation.

Références

1. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-1743. doi:10.1056/NEJMra071600
2. Murray JA, Dyke CV, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2003;1(1):19-27. doi:10.1053/jcgh.2003.50004
3. Singh P, Arora A, Strand TA, *et al.* Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
4. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al*. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol j*. 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, *et al.* American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075
6. Li M, Yu L, Tiberti C, *et al*. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):154-163. doi:10.1038/ajg.2008.8
7. Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2520-2524. doi:10.1038/ajg.2010.276
8. Thompson G, Grover Z, Loh R, *et al*. Assessment of European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guidelines in an Australian paediatric population. *Pathology*. 2020;52(5):568-575. doi:10.1016/j.pathol.2020.05.002
9. Penny HA, Raju SA, Lau MS, *et al.* Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut*. 2021;70(5):876-883. doi:10.1136/gutjnl-2020-320913
10. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PHR, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011;74(1):103-109. doi:10.1016/j.gie.2011.03.1236
11. Evans KE, Aziz I, Cross SS, *et al.* A Prospective Study of Duodenal Bulb Biopsy in Newly Diagnosed and Established Adult Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(10):1837-1742. doi:10.1038/ajg.2011.171
12. *Increasing Duodenal Intraepithelial Lymphocytosis Found at Upper Endoscopy: Time Trends and Associations.* Vol 80.; 2014. doi:10.1016/j.gie.2014.01.008
13. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.098
14. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28(9):1042-1066. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x
15. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):669-673. doi:10.1093/ajcn/79.4.669
16. Olivares M, Neef A, Castillejo G, *et al*. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406-417. doi:10.1136/gutjnl-2014-306931
17. Lorenzo Pisarello MJ, Vintiñi EO, González SN, Pagani F, Medina MS. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol*. 2015;61(1):32-37. doi:10.1139/cjm-2014-0472
18. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, *et al*. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis natren life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):139-147. doi:10.1097/MCG.0b013e31827759ac
19. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412-1420. doi:10.1038/ajg.2010.10
20. Lebwohl B, Michaëlsson K, Green PHR, Ludvigsson JF. Persistent mucosal damage and risk of fracture in celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):609-616. doi:10.1210/jc.2013-3164
21. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *J Am Med Assoc*. 2009;302(11):1171-1178. doi:10.1001/jama.2009.1320
22. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, *et al*. Predictors and Significance of Incomplete Mucosal Recovery in Celiac Disease After 1 Year on a Gluten-Free Diet. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(7):1078-1085. doi:10.1038/ajg.2015.155
23. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, Moss SF, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(1):83-89. doi:10.1016/j.amjmed.2017.07.021
24. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, *et al*. Splenic Hypofunction and the Spectrum of Autoimmune and Malignant Complications in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(2):179-186. doi:10.1016/S1542-3565(05)00982-1
25. Comino I, Real A, Vivas S, *et al*. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(3):670-677. doi:10.3945/ajcn.111.026708
26. Moreno M de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, *et al.* Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148
27. Malamut G, Cellier C. Refractory Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):137-144. doi:10.1016/j.gtc.2018.09.010
28. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, *et al.* Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(4):418-425. doi:10.1111/apt.12606
29. Rubio-Tapia A, Malamut G, Verbeek WHM, *et al.* Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):704-714. doi:10.1111/apt.13755

Remerciements

Docteur Olivier Chatelanat (CHU Genève et HEGP) qui a contribué grandement à la rédaction de ce manuscrit.

5

Les cinq points forts

- La maladie cœliaque (MC) atteint au moins 1 % de la population générale, et peut être diagnostiquée à tout âge. Elle reste sous diagnostiquée en raison de symptômes et de présentation très polymorphes.
- Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la présence sérique d'anticorps anti-transglutaminase IgA. Sa valeur prédictive positive est supérieure à 95 % en cas de taux à plus de 10 fois la valeur normale.
- La recherche d'AC anti-transglutaminase est recommandée dans des populations à haut risque : apparentés au premier degré de MC, certaines maladies auto-immunes, syndrome de l'intestin irritable, carences biologiques ou ostéoporose inexpliquées.
- Chez l'adulte, la confirmation diagnostique histologique est impérative. Chez l'enfant, les biopsies ne sont plus nécessaires pour confirmer le diagnostic si les anticorps anti-transglutaminase IgA sont très positifs (> 10N).
- Le traitement de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten strict. L'objectif principal du traitement est la régression de l'atrophie villositaire contrôlée à deux ans.

NOTES

Prise en charge de l'hémochromatose : recommandations européennes (EASL)

Édouard BARDOU-JACQUET

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

Edouard.bardou-jacquet@chu-rennes.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead (Orateur), AbbVie (Orateur), Novartis (Expertise), La Jolla (Expertise)

MOTS-CLÉS

Hémochromatose, HFE, fer

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population française touchant potentiellement une personne sur 250. Décrite et bien connue depuis plusieurs décennies, l'amélioration des connaissances scientifiques a permis une nette progression de sa prise en charge, mais a aussi soulevé la complexité de son expression. Le champ diagnostic génétique s'est considérablement élargi, tandis qu'à l'inverse la variabilité des conséquences cliniques chez des patients « porteurs » sur le plan génétique a été mise en évidence. Deux efforts majeurs de consensus effectués récemment ont cherché d'une part, à clarifier la définition et la classification de l'hémochromatose, porté par la société savante BioIron (International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine), et d'autre part à répondre de façon pragmatique et consensuelle aux questions que pose la prise en charge des patients, portée par la société savante EASL (European Association for the Study of the Liver).

Définition et classification de l'hémochromatose

La BIOIRON society est la société savante internationale s'intéressant au métabolisme du fer. Elle regroupe les scientifiques de différents horizons (biologie moléculaire, biochimie, physique), les cliniciens (hépatologues, hématologues, biologistes, radiologues, néphrologues, neurologues, internistes) travaillant de façon transversale sur tous les axes du métabolisme du fer. Au fil des avancées scientifiques mettant en évidence les différents acteurs impliqués dans la régulation du métabolisme du fer, la définition de l'hémochromatose et de ses différentes formes a évoluée. Il est apparu un décalage entre la complexité fondamentale et la prise en charge pragmatique des patients. Un travail de consensus fut initié en 2019 dans l'objectif de définir ce qu'était une hémochromatose, et quelle pouvait être la classification simple sur le plan clinique, mais cohérente sur le plan scientifique pour en distinguer les différentes formes. Le fruit de ce travail a été publié en 2022 (1).

Définition de l'hémochromatose

L'hémochromatose est une maladie du métabolisme du fer caractérisée par une absorption digestive dérégulée. La conséquence est l'augmentation du fer circulant avec un coef-

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

ficient de saturation de la transferrine élevé puis une possible surcharge organique en fer, en particulier hépatique. Cette approche clinique a par la suite été complétée par les données de la génétique, avec la découverte du gène *HFE*. 80 % des cas d'hémochromatose dans la population européenne sont liés à une homozygotie p.C282Y (2, 3). La découverte de nombreux facteurs régulateurs et transporteurs ont permis la meilleure compréhension du métabolisme du fer. L'hepcidine et les facteurs associés à sa régulation, dont *HFE* fait partie, se sont imposés comme les pivots de la pathologie avec une physiopathologie et une présentation clinique cohérente.

Il est donc maintenant considéré qu'une hémochromatose correspond à une anomalie génétique conduisant à un déficit en hepcidine altérant l'équilibre de l'axe hepcidine-ferroportine. Ne sont ainsi considérées comme hémochromatose que les formes de surcharge en fer d'origine génétique, excluant toute cause acquise (1) (Tableau 1). L'absence de cause acquise doit être considérée de façon proportionnelle par rapport à la sévérité de la surcharge et du contexte clinique. La présence associée de plusieurs éléments du syndrome métabolique (hypertension, surpoids, diabète, dyslipidémie) peut ainsi facilement expliquer une hyperferritinémie ou une surcharge en fer modérée chez un homme âgé (hépatosidérose métabolique). À l'inverse chez une femme jeune, la simple présence isolée d'un des éléments du syndrome métabolique explique plus difficilement une concentration hépatique en fer ou une ferritine à plusieurs fois la normale. Les causes acquises sont donc à discuter au cas par cas pour évaluer les seuils incitant à pousser les explorations génétiques.

L'hémochromatose est caractérisée sur le plan clinique par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (>45 % à deux reprises), une surcharge en fer hépatique (>100-120 µmol/g), l'absence de surcharge splénique, associée ou non à des signes cliniques compatibles.

Les pathologies hématologiques génétiques, (par exemple les thalassémies ou myélodysplasies) peuvent être associées à une surcharge en fer même en l'absence de transfusion. Pour éviter la confusion entre l'hémochromatose et ces pathologies génétiques hématologiques, l'absence d'anomalie de la lignée rouge (anémie ou réticulocytose) est indispensable au diagnostic.

Classification de l'hémochromatose

La mise en évidence des nouveaux acteurs du métabolisme du fer a conduit à une classification de l'hémochromatose en fonction de la caractérisation génétique. Ces progrès ont permis de réduire la part de surcharge non expliquée, mais ont également abouti à une classification peu pratique sur le plan clinique (4). Les différentes formes sont classées par un chiffre dépendant de l'ordre chronologique de découverte du gène, puis pour certain en sous type A/B en fonction de variations phénotypiques.

Cette classification intéressante sur le plan moléculaire présente de nombreuses limites. En premier lieu les tests génétiques de deuxième ligne ne sont pas disponibles dans tous les centres, et demandent une interprétation complexe pour certains variants. Tous les patients ne peuvent donc être classés et la classification ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs les phénotypes initialement décrits comme homogènes se sont révélés beaucoup moins cohérents avec l'extension du dépistage de ces formes, avec par exemple des formes « juvéniles » mises en évidence chez des patients de plus de 60 ans. Le nombre toujours plus important de gènes impliqués nécessiterait une extension numérique continue de la classification. Enfin certaines données suggèrent que des formes de surcharge puissent être liées à l'association de variants délétères à l'état hétérozygote dans différents gènes (digénisme, *cf. infra*).

Le groupe de travail a donc proposé une nouvelle classification se voulant plus pertinente sur le plan clinique et plus ouverte à l'évolution des connaissances (Tableau 2).

Les points principaux de cette classification outre la simplification, sont en premier lieu l'uniformisation du phénotype autour du déficit en hepcidine, et la mise en avant d'une hémochromatose *HFE* élargie puisque prenant désormais en compte les variants rares du gène *HFE*. Sur ce point il est aussi fortement souligné l'importance de caractériser les variants de façon adaptée pour ne pas retenir de variant comme délétère à tort. De la même façon, il est nécessaire de discuter en RCP le diagnostic de digénisme, devant la présence de plusieurs variants délétères à l'état hétérozygote, mais présents en association sur des gènes distincts impliqués dans la même cascade de régulation. Les hémochromatoses non liées à *HFE* et digéniques laissent la porte ouverte aux futurs acteurs identifiés du métabolisme du fer. Enfin l'ancien sous type A de la Ferroportine est exclu du champ des hémochromatoses, son phénotype et son mécanisme particulier en faisant une entité à part entière, la maladie de la Ferroportine.

Tableau 1 : critère diagnostiques d'une hémochromatose

Critères diagnostiques d'une hémochromatose	
Saturation de la transferrine > 45 %	(contrôlée à deux reprises)
Surcharge hépatique en fer	(évaluée par IRM)
Absence de surcharge macrophagique/splénique	
Absence de maladie hématologique	
Absence de cause acquise de surcharge en fer	Alcool Syndrome métabolique Maladie chronique du foie Transfusions (significative par rapport au niveau de surcharge)

Tableau 2 : Classification des hémochromatoses

Nouvelle Classification	Génétique	Commentaires
Liée à *HFE*	p.C282Y homozygote heterozygote composite : p.C282Y avec variant rare délétère du gène *HFE*	Le variant p.H63D n'est pas un variant délétère et ne peut expliquer un diagnostic. L'interprétation des variants non connus doit être prudente et faire l'objet de discussion en RCP
Non liée à *HFE*	Variant délétère dans un gène autre que *HFE* - *HJV* - *HAMP* - *TFR2* - *SLC40A1* Gain de Fonction	Potentiellement tous les gènes impliqués dans la régulation du métabolisme de l'hepcidine peuvent être responsables. Les nouveaux gènes candidats doivent faire l'objet de validations *in vitro* et épidémiologiques
Digénique	Double hétérozygotie ou homozygotie pour des variants délétères dans 2 gènes différents du métabolisme du fer	Principalement l'association du variant p.C282Y du gène *HFE*, à un ou des variants délétères dans un autre gène du métabolisme du fer
Génétiquement indéterminée	Caractérisation génétique non (encore) disponible après séquençage des gènes connus	Dans la mesure du possible, adresser le patient à un centre expert pour poursuite des explorations

HJV : Hémojuvéline, *HAMP* : hépcidine, *SLC40A1* : ferroportine, *TFR2 :* récepteur 2 de la transferrine

Recommandations européennes pour la prise en charge des hémochromatoses

Dans le cadre de la mise à jour de ses recommandations de pratique clinique, l'EASL a souhaité modifier leur structure pour s'orienter vers une méthodologie de type PICO/Delphi. Les précédentes recommandations de 2010, de méthodologie plus classique, visaient à proposer un consensus : étude bibliographique extensive afin de mettre en avant les preuves disponibles, un consensus d'expert était proposé sur ces faits, puis un niveau de preuve était attribué selon la classification GRADE. Dans ces nouvelles recommandations, un panel d'experts a défini 15 questions cliniques pour la prise en charge des patients, qui ont été validées par un panel d'experts externe dans le cadre d'une méthode Delphi. Puis le panel d'experts a rédigé un consensus basé sur la littérature et pragmatique pour répondre à ces questions. Ensuite les réponses ont fait l'objet d'une validation par le panel externe. Ces recommandations se veulent donc plus pragmatiques et orientées vers la pratique clinique.

Dépistage et diagnostic

- ***Qui devrait être dépisté pour l'hémochromatose ?***

Les signes cliniques associés à l'hémochromatose sont dépendants du stade de la maladie et du niveau de surcharge en fer. L'asthénie et les douleurs articulaires qui sont les signes cliniques les plus fréquents sont peu spécifiques. Dans les formes les plus sévères ou les plus avancées, les signes cliniques de maladie chronique du foie, une arythmie cardiaque, une mélanodermie et/ou un trouble endocrinien sont possibles (5).

Biologiquement les signes devant faire évoquer une hémochromatose sont l'association d'un coefficient de saturation de la transferrine élevé (>45 % chez la femme, 50 % chez l'homme) ainsi qu'une augmentation de la ferritine (>200 µg/L chez la femme et >300 µg/L chez l'homme) (Figure 1). Une surcharge en fer peut par ailleurs être mise en évidence de manière fortuite sur une biopsie ou une IRM hépatique.

Tous les patients présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'hémochromatose, ou majeurs apparentés au 1er degré d'un patient avec une hémochromatose doivent être dépistés pour l'hémochromatose.

- ***Quel doit être le bilan biologique de première ligne pour dépister l'hémochromatose ?***

Le premier signe biologique de l'hémochromatose est l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine. En raison de la variabilité de son dosage, un contrôle sur un deuxième prélèvement est souhaitable. Elle peut être faussement augmentée en cas de dysérythropoïèse ou d'insuffisance hépatocellulaire. Le deuxième signe biologique est l'augmentation de la ferritine. Néanmoins la ferritine peut être augmentée dans de nombreuses situations (inflammation, syndrome métabolique, alcool, etc.) qui doivent donc être considérées pour son interprétation (Figure 1). Bien que central sur le plan physiologique, le dosage de l'hepcidine n'a aucun intérêt clinique.

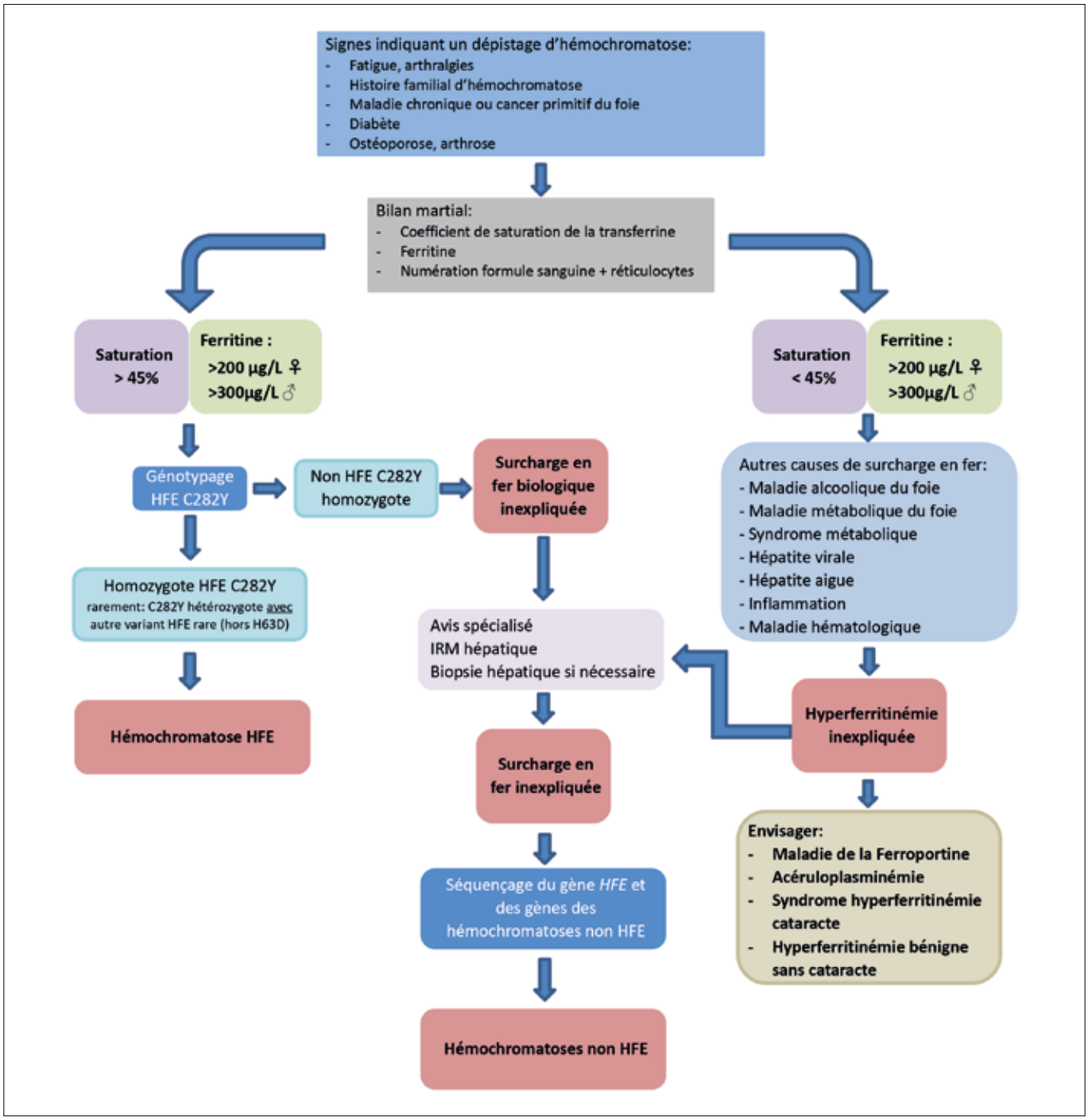
Le bilan biologique d'une hémochromatose doit comporter la mesure du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine.

- ***Qui devrait être testé pour le variant p.C282Y du gène HFE ?***

L'homozygotie p.C282Y explique la vaste majorité des cas d'hémochromatoses dans la population caucasienne (>80 %). La prévalence de ce variant présente un gradient Nord-Sud en Europe, avec une prévalence estimée en France à 6,4 % de la population (soit une personne homozygote p.C282Y sur 250) (Figure 1). Néanmoins la pénétrance de l'homozygotie p.C282Y est variable en fonction du sexe et de l'âge, ainsi le dépistage systématique en population n'est pas considéré comme pertinent.

Un génotypage p.C282Y HFE devrait être proposé aux patients caucasiens présentant des signes biologiques de surcharges en fer, avec ou sans signes cliniques, ainsi qu'aux majeurs apparentés au 1er degré de patients avec une hémochromatose HFE.

Figure 1



- ***Les patients devraient-ils être aussi testés pour le variant p.H63D ?***

La prévalence du variant p.H63D dans la population est très élevée, ce qui est en faveur d'un variant bénin. De grandes études de population ont montré que le variant p.H63D à l'état homozygote, ou hétérozygote composite avec le variant p.C282Y n'avait aucune conséquence clinique (6). Les cas décrits de surcharge en fer, associé à ce génotype, ont de façon quasi systématique des surcharges modérées, et présentent plusieurs cofacteurs pouvant expliquer la surcharge. La présence de ce variant ne peut expliquer une surcharge significative, et les explorations génétiques complémentaires doivent donc être poursuivies. En France la réalisation de ce test n'est pas recommandée et n'est pas prise en charge par la Sécurité sociale.

La réalisation d'un génotypage p.H63D n'est pas recommandé. Les patients homozygotes p.H63D ou hétérozygotes composite p.C282Y/H63D présentant une surcharge en fer doivent être explorés pour les autres causes génétiques ou acquises de surcharge en fer.

- ***Quand devrait être réalisée une recherche des variants génétiques rares d'hémochromatose ?***

Si la recherche de l'homozygotie p.C282Y est le premier test à effectuer pour le diagnostic d'une hémochromatose en population caucasienne, cette attitude est moins pertinente dans les populations non caucasiennes ou sa prévalence est faible

(<1-2/10 000). Il a été clairement établi que l'absence de diagnostic précis engendrait de nombreuses conséquences psychologiques ayant un impact direct sur la qualité de vie et la prise en charge du patient. (7).

Chez les patients présentant une hémochromatose sans homozygotie p.C282Y la recherche de variant rare est donc recommandée pour limiter les conséquences de l'incertitude, améliorer l'évaluation pronostique et guider les explorations complémentaires, permettre un dépistage familial, et améliorer la compréhension des anomalies du métabolisme du fer.

En France, pour discuter de la réalisation et interprétation de telle recherche, il est recommandé de se rapprocher d'un centre du réseau maladie rare des hémochromatoses (www.centre-reference-fer-rennes.org). Il n'existe pas de donnée permettant d'établir des valeurs seuil claires à partir desquelles ces recherches génétiques doivent être engagées. Il est en effet indispensable de prendre en compte le phénotype, les cofacteurs personnels et environnementaux éventuels, et l'histoire familiale. L'interprétation des résultats concernant les variants identifiés peut être délicate et doit faire l'objet de discussion en RCP (Figure 1).

La recherche des variants rare doit comporter au minimum l'analyse des gènes *HFE, HAMP, HJV, TFR2, TF, CP, BMP6 et SLC40A1*. En cas de négativité la réalisation d'un exome, permettant d'élargir les recherches au-delà des gènes classiquement associés au métabolisme du fer, doit être discutée avec un centre expert si elle est disponible.

Les patients jeunes présentant une hémochromatose avec des manifestations cliniques organiques doivent être testés pour les variants rares des gènes de l'hémochromatose. Les dossiers de patients présentant une hémochromatose inexpliquée doivent être discutés avec un centre expert pour la recherche des variants rares des gènes de l'hémochromatose. Les apparentés au 1er degré et majeurs de patients présentant des variants rares considérés comme délétères des gènes de l'hémochromatose doivent être dépistés pour ces variants.

Explorations complémentaires

- ***Chez quels patients une quantification non invasive de la charge en fer devrait être proposée ?***

Les marqueurs biologiques du métabolisme du fer sont des reflets indirects de la charge en fer de l'organisme. La saturation de la transferrine peut être augmentée par une consommation d'alcool excessive ou une insuffisance hépatocellulaire. La ferritine peut être augmentée par un syndrome inflammatoire indépendamment de sa cause, une lyse cellulaire, le syndrome métabolique ou une consommation d'alcool. Les marqueurs biologiques sont donc parfois insuffisants pour évaluer le stock en fer de l'organisme. La concentration hépatique en fer peut être estimée de façon non invasive par IRM, le coût et la disponibilité de cet examen peuvent néanmoins limiter son recours. Chez un patient présentant une hémochromatose *HFE* sans cofacteur, la mesure de la concentration hépatique en fer est inutile car la ferritine est alors un bon reflet du stock en fer. Chez un patient sans diagnostic précis, ou présentant des cofacteurs rendant l'interprétation des marqueurs biologiques délicats, la mesure de la concentration hépatique en fer aide à guider la prise en charge.

Chez les patients avec une cause incertaine d'hyperferritinémie ou de surcharge en fer, une IRM hépatique devrait être proposée pour quantifier la concentration hépatique en fer et évaluer le risque de surcharge en fer extrahépatique. Une IRM cardiaque peut être proposée aux patients présentant une hémochromatose et une cardiopathie, ainsi que dans les formes juvéniles d'hémochromatoses.

- ***Quand est-il nécessaire de proposer une biopsie hépatique chez un patient avec une hémochromatose ?***

Avec le développement des outils non invasifs pour mesurer le stock en fer, la biopsie hépatique n'a d'utilité que pour évaluer la sévérité de la fibrose hépatique, ou faire la part des choses lorsque plusieurs maladies du foie sont intriquées. La sévérité de la fibrose étant proportionnelle au niveau de surcharge en fer, le risque de fibrose est négligeable si la ferritine est inférieure à 1 000 µg/L. Ce seuil prudent peut toutefois être modulé par la présence d'autres maladies du foie associée (syndrome métabolique, alcool). La biopsie hépatique peut ainsi être discutée en cas de ferritine inférieure à 1 000 µg/L si elle est associée à une cytolyse. Les différents tests non invasifs biologiques ou physique (élastométrie), bien qu'intéressants dans le contexte, n'ont pas encore été validés à ce jour. Chez un patient présentant une hémochromatose, si la cirrhose ne peut être écartée ou affirmée avec certitude, une biopsie hépatique doit être proposée.

La biopsie hépatique vise à évaluer la présence d'une cirrhose, elle n'est donc pas recommandée en cas de diagnostic de cirrhose évident. La biopsie hépatique n'est pas recommandée pour évaluer la charge hépatique en fer. Une biopsie peut être proposée pour évaluer la fibrose si la ferritine est supérieure à 1 000 µg/L ou s'il existe une cytolyse.

- ***Quand et comment le degré de fibrose doit être évalué ?***

Des travaux préliminaires ont montré des résultats intéressants concernant les tests non invasifs de fibrose (APRI, FIB-4, élastométrie hépatique), cependant il s'agissait d'études monocentriques et d'effectifs modestes limitant la force de leurs conclusions. Il semble néanmoins que du fait de sa physiopathologie particulière, les seuils soient significativement plus bas que pour les autres maladies chroniques du foie (hépatite virales, maladie du foie lié à l'alcool). Aucune donnée scientifique ne permet d'établir à quel rythme le degré de fibrose doit être évalué au-delà du diagnostic initial.

Tous les patients ayant une hémochromatose doivent avoir une évaluation de la fibrose lors du diagnostic initial. L'élastométrie hépatique peut permettre d'éliminer une fibrose significative si elle est <6.4kPa. Les données sont limitées concernant les scores biologiques (FIB-4).

- ***Quelles manifestations extra hépatiques doivent être recherchées ?***

Les arthropathies et l'ostéoporose sont fréquentes chez les patients avec une hémochromatose, et ne répondent pas de façon uniforme au traitement par saignée. La prévalence des douleurs articulaires et des remplacements prothétiques est particulièrement élevée, affectant principalement les mains, poignets, chevilles et hanches (6). Les manifestations articulaires sont similaires à celle de l'arthrose classique, mais

présentes à un âge plus jeune, avec des ostéophytes et une perte du cartilage plus rapide. L'arthropathie ne répond pas toujours au traitement, et peut même apparaître ou progresser chez les patients sous traitement, elle présente un impact très significatif sur la qualité de vie. Son traitement se limite à la prise en charge symptomatique rhumatologique.

Dans les hémochromatoses sévères, une atteinte endocrinienne ou cardiaque est présente. C'est particulièrement le cas dans les formes juvéniles, pouvant engendrer des insuffisances cardiaques majeures (5). La surcharge en fer myocardique peut entraîner une cardiopathie restrictive avec dysfonction diastolique, pouvant évoluer vers une cardiopathie dilatée avec dysfonction systolique associée. La surcharge en fer peut aussi affecter le tissu nodal, en particulier le nœud atrio-ventriculaire, occasionnant différents types de trouble du rythme. L'atteinte cardiaque doit être évaluée de façon classique, au-delà de l'examen clinique, par une échographie cardiaque transthoracique ainsi qu'un électrocardiogramme. Une IRM cardiaque avec quantification du fer cardiaque peut être intéressante lorsqu'elle est disponible. Il n'existe pas de seuil défini de ferritine ou de concentration hépatique en fer qui soit associé avec l'apparition d'une surcharge cardiaque. Pour les hémochromatoses chez l'adulte il est donc proposé une approche pragmatique avec des investigations paracliniques guidées par le contexte, l'anamnèse et l'examen clinique. Pour les hémochromatoses survenant chez l'enfant au vu de la fréquence et du caractère parfois asymptomatique de l'atteinte cardiaque, une exploration systématique est recommandée au diagnostic, puis une surveillance adaptée en fonction de l'atteinte initiale.

Les manifestations extra hépatiques doivent être évaluées cliniquement chez les patients avec une hémochromatose. Cela concerne l'atteinte osseuse (arthropathie, ostéoporose), et endocrinienne (diabète, dysfonction érectile, perte de libido, aménorrhée).

Les patients avec une surcharge en fer sévère doivent être évalués sur le plan cardiaque par un électrocardiogramme et une échographie cardiaque. Si des signes cliniques cardiologiques sont associés, une IRM cardiaque avec quantification de la charge en fer doit être proposée.

Les patients avec une hémochromatose survenant avant l'âge adulte doivent systématiquement être évalués sur le plan cardiaque par un électrocardiogramme, une échographie et une IRM cardiaque.

- ***Quels patients doivent être inscrits dans un programme de dépistage du Carcinome hépatocellulaire et à quelle fréquence ?***

Le cancer primitif du foie, principalement le carcinome hépatocellulaire (CHC), est la première cause de mortalité des patients avec une hémochromatose *HFE* (8, 9). Le risque pour un patient homozygote *HFE* p.C282Y serait d'approximativement 10 fois celui de la population générale. Comme dans la plupart des maladies chroniques du foie le CHC survient chez un patient cirrhotique, chez qui doit donc être mis en place un dépistage. Cependant quelques cas ont été décrits chez des patients avec une fibrose avancée, mais aussi parfois avec une fibrose minime, voire absente. Dans les recommandations de l'EASL pour le CHC il est proposé de discuter la mise en place du dépistage chez les patients ayant un stade de fibrose F3 en fonction de l'évaluation du risque individuel. Bien que peu de données soient disponibles dans le contexte spécifique de l'hémochromatose, il semble approprié de suivre la même approche. Les risques identifiés de CHC chez un patient avec une hémochromatose sont un âge plus élevé, une surcharge en fer plus importante, la durée d'exposition à la surcharge en fer, le sexe masculin, la présence d'un diabète, la consommation d'alcool ou de tabac, et la présence d'une hépatite virale chronique. Les autres facteurs de risques généraux de carcinomes hépatocellulaires tels que la stéatopathie métabolique doivent aussi être pris en compte pour l'évaluation de ce risque.

La régression de la fibrose après traitement a été décrite, y compris chez des patients avec une cirrhose initiale au diagnostic, dans ces situations le risque de CHC est significativement réduit. Il n'existe cependant pas de critère permettant de guider la temporalité et les moyens de réévaluation de la fibrose, et donc de critère permettant d'interrompre le dépistage du CHC.

En l'absence de donnée précisant l'histoire naturelle du CHC dans l'hémochromatose, elle est considérée comme similaire aux autres maladies chroniques du foie. Un intervalle de 6 mois pour les examens de dépistages est donc conseillé. Il peut être associé au dosage de l'alpha fœto-protéine. Le but du dépistage étant d'améliorer la survie des patients, le dépistage n'est pertinent que chez les patients qui pourraient bénéficier d'un éventuel traitement de ce CHC.

Les patients ayant une hémochromatose et une cirrhose doivent bénéficier d'un programme de dépistage du carcinome hépatocellulaire tous les 6 mois indépendamment de la normalisation de la surcharge en fer.

Le dépistage, tous les 6 mois, peut être discuté chez les patients ayant une fibrose avancée (F3).

Le dépistage doit être effectué par échographie, le dosage de l'alpha fœto protéine peut y être associé. En cas de limitation technique de l'échographie, l'IRM ou le scanner peuvent être proposés.

Traitement et suivi

- ***Quel est le traitement de première ligne de l'hémochromatose ?***

Le traitement standard de l'hémochromatose est la saignée thérapeutique qui réduit la surcharge en fer en mobilisant le fer pour l'érythropoïèse. Ce traitement permet de significativement améliorer la survie et la morbidité des patients s'il est initié avant l'apparition de la cirrhose ou du diabète. Les données disponibles montrent que les saignées améliorent l'asthénie, les douleurs articulaires, l'atteinte cardiaque et l'atteinte hépatique.

Le traitement comporte deux phases, une phase initiale d'induction pour normaliser le stock en fer, puis une phase de maintenance visant à éviter la ré-accumulation. Bien que présentant certaines contraintes, les saignées sont généralement bien supportées et peu coûteuses. Les patients présentant une hémochromatose peuvent être donneurs de sang.

L'apparition d'une carence en fer, ou d'une réduction inexpliquée du besoin de saignée doit faire rechercher une cause sous-jacente de saignement occulte.

Une étude récente suggère que l'érythrocytaphérèse pourrait améliorer la fatigue et les paramètres biologiques du métabolisme du fer. Une étude randomisée de petite taille suggère que cela permettrait une normalisation plus rapide du stock en fer et un moindre nombre de procédures que les saignées avec une bonne tolérance. Cependant l'évaluation en termes de coût-efficacité dépend des techniques et de sa disponibilité.

Les patients diagnostiqués précocement sans surcharge en fer constituée peuvent être encouragés à être donneurs de sang.

Les patients ayant une hémochromatose avec une surcharge en fer doivent avoir un traitement déplétif du fer.

Le traitement de première intention est la saignée. L'érythrocytaphérèse peut être proposée en phase d'induction si elle est disponible.

- ***Quand un traitement de deuxième ligne doit être discuté ?***

Lorsque les saignées ne sont pas possibles, ou à un rythme insuffisant pour normaliser le stock en fer, un traitement chélateur peut être envisagé. Cela peut être le cas en l'absence d'abord veineux, de phobie des aiguilles, d'anémie concomitante (dont le bilan étiologique doit être fait, car l'hémochromatose n'engendre pas d'anémie), ou d'atteinte cardiaque sévère.

Des traitements par deferoxamine (perfusion), et hors autorisation de mise sur le marché par deferiprone (oral) ou deferasirox (oral) ont été décrits. Au vu des faibles données disponibles, ils sont à réserver aux centres en ayant l'expérience clinique. Le traitement par deferasirox est celui qui a fait l'objet de plus d'études dans le cadre d'un développement en phase I et II. Les résultats suggèrent une dose initiale de 10 mg/kg/j, à adapter en fonction de la réponse et de la tolérance.

Dans les formes juvéniles d'hémochromatose les saignées sont efficaces et bien tolérées, cependant la présence d'atteinte clinique sévère incite à envisager un traitement combiné avec un chélateur dans la phase initiale de normalisation du stock en fer. Le traitement de maintenance est assuré par la suite par saignée ou chélateur en fonction de l'évolution et de la tolérance. En situation de surcharge massive avec atteinte cardiaque sévère une association de chélateur a été décrite dans plusieurs cas cliniques avec des résultats intéressants.

Les traitements chélateurs sont contre indiqués pendant la grossesse. Leur posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Les effets indésirables spécifiques à chaque traitement doivent être évalués et les patients surveillés de manière régulière.

En réduisant l'absorption du fer non héminique, les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être une aide utile chez certains patients. En effet une étude randomisée a montré que les inhibiteurs de la pompe à protons réduisaient de moitié le besoin en saignées des patients avec une hémochromatose (10). Bien qu'insuffisants de manière isolée ils peuvent être une aide ponctuelle dans la gestion de certains patients compliqués.

Lorsque les saignées ne sont pas réalisables, un traitement chélateur doit être débuté en évaluant la balance bénéfice/risque.

Le deferasirox est le chélateur qui bénéficie du plus de données et a montré son efficacité pour réduire la charge en fer. Les données restent cependant limitées, et il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché.

- ***Quels sont les objectifs du traitement ?***

Les différentes sociétés savantes suggèrent des objectifs similaires, mais non strictement égaux. Tous sont basés sur la ferritine, avec des seuils qui peuvent être variables en fonction de la phase et des recommandations, en notant que finalement très peu de données objectives sont disponibles pour évaluer ces objectifs. En se basant sur la littérature, il a été proposé de façon empirique le seuil de 50 µg/L à la phase d'induction puis un seuil de 50 à 100 µg/L lors de la phase d'entretien.

Le volume et la fréquence des saignées pour atteindre ces objectifs sont de 400 à 500 ml tous les sept ou quinze jours en fonction du poids pendant la phase d'induction, puis tous les 1 à 4 mois lors de la phase d'entretien. Le taux d'accumulation du fer chez les patients avec hémochromatose varie grandement, avec une estimation d'une majoration de 100 µg/L par an en l'absence de traitement.

Le taux d'hémoglobine doit être surveillé au cours du traitement d'induction et d'entretien. Le traitement doit être diminué en cas d'hémoglobine <12 g/dl, et interrompu en cas d'hémoglobine <11 g/dl.

La ferritine doit être surveillée pour s'assurer de l'obtention de l'objectif du traitement sans traitement excessif. Le rythme de la surveillance est mensuel en phase d'induction, puis quand la ferritine est inférieure à 200 µg/L, toutes les unes à deux saignées. Pendant la phase d'entretien, elle doit être surveillée tous les 6 mois pour adapter le traitement. Un changement inattendu de la ferritine au cours du traitement d'entretien doit être exploré, car une fluctuation significative n'est pas habituelle dans l'hémochromatose.

La question de l'intérêt de la surveillance du coefficient de saturation de la transferrine au cours du traitement n'est pas résolue. La saturation peut rester élevée chez des patients dont la ferritine est dans l'objectif thérapeutique, et des données rétrospectives suggèrent que cela pourrait être associé à une moindre qualité de vie à long terme. Il n'y a cependant pas de donnée permettant de donner un objectif de traitement associé à une amélioration clinique.

Il est recommandé de vérifier périodiquement les taux de folates et de vitamines B12, en particulier en cas de saignée très fréquente. Si nécessaire une supplémentation peut être proposée.

Le traitement par saignée comporte une phase d'induction et une phase d'entretien.

Pendant la phase d'induction les saignées sont effectuées toutes les unes ou deux semaines avec un objectif de ferritine de 50 µg/L.

Pendant la phase d'entretien, la ferritine doit être maintenue entre 50 et 100 µg/L avec une certaine flexibilité.

- ***Grossesse***

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à l'évolution maternelle et fœtale au cours de l'hémochromatose. Considérant l'histoire naturelle de la maladie, il est peu probable que l'interruption des saignées le temps de la grossesse affecte significativement le devenir à long terme. Une grossesse normale est fortement consommatrice de fer, et la carence en fer est un facteur de risque maternel et fœtal qui doit être évité. Il est recommandé d'éviter la carence en fer avant et pendant la grossesse. Chez une patiente envisageant une grossesse, le traitement peut être allégé avec un objectif de ferritine >45 µg/L. La cirrhose et l'hypertension portale, si présentes, doivent être prises en charge dans le contexte de grossesse de façon similaire aux autres maladies chroniques du foie.

Chez une patiente envisageant une grossesse la carence en fer doit être évitée.

Chez une patiente avec une hémochromatose et une surcharge modérée ou faible sans signe de maladie du foie avancée, la décision concernant le traitement peut être individualisée, mais les saignées peuvent être arrêtées pendant la durée de la grossesse chez la plupart des patientes.

- ***Quelles sont les recommandations diététiques dans l'hémochromatose ?***

Il est fréquent que les patients s'interrogent sur les éventuelles restrictions alimentaires à adopter, et puissent parfois adopter des modifications alimentaires inappropriées. De façon générale les patients ayant une hémochromatose doivent éviter les supplémentations en fer ou en vitamine C ainsi qu'une consommation d'alcool excessive.

La vitamine C est une amplificatrice puissante de l'absorption du fer minéral, elle peut aussi jouer un rôle pro oxydant. Ses interactions avec le métabolisme du fer sont complexes, ainsi chez les patients ayant une thalassémie majeure et une surcharge en fer, la supplémentation en vitamine C est associée à une dégradation rapide de la fonction cardiaque. La consommation de fruits et légumes ne doit pas être limitée, en revanche la consommation de fruits ou jus de fruits riche en vitamine C doit se faire préférentiellement de façon isolée pour ne pas augmenter l'absorption de fer par ailleurs.

Le fer lié à l'hémoglobine est absorbé de façon efficace et sa biodisponibilité est peu affectée par la composition alimentaire. Les patients ayant une hémochromatose ont une absorption significativement supérieure du fer minéral et du fer lié à l'hémoglobine y compris en cas de surcharge en fer. Pour limiter l'absorption de fer, la consommation de viande rouge peut être limitée.

Certains aliments (tels que le thé noir ou le curcuma) peuvent limiter l'absorption du fer. Les modifications alimentaires peuvent aider à réduire l'accumulation de fer ou le nombre de saignées requises, mais il n'y a pas de donnée montrant un bénéfice clinique significatif.

La consommation excessive d'alcool majore le niveau de surcharge en fer et accélère la progression de la fibrose hépatique vers la cirrhose, elle est associée à une augmentation de la mortalité de cause hépatique et de l'incidence du CHC. L'impact d'une consommation modérée est moins clairement établi dans l'hémochromatose. Cependant de façon générale une consommation modérée (10-20 g/jours) d'alcool est associée à une surmortalité liée au foie ou par cancer.

La consommation d'alcool doit donc toujours être évaluée chez un patient ayant une surcharge en fer. Il doit être conseillé au patient d'éviter la consommation d'alcool ou de façon réduite, en fonction des seuils, considérée comme à risque tout en prenant en compte les autres facteurs de risque hépatique potentiels. En présence d'une surcharge en fer ou d'une atteinte hépatique, la consommation d'alcool devrait être exceptionnelle.

Les infections à *Vibrio vulnificus*, qui est une bactérie Gram négatif présente dans les fruits de mer, peuvent être particulièrement graves chez les patients présentant une surcharge en fer. La mortalité est supérieure à 50 % en cas de septicémie, cette virulence s'expliquant par la très forte affinité de cette bactérie pour le fer. Chez les patients avec un stock en fer normal ce risque est atténué.

Les conseils alimentaires ne doivent pas être substitués au traitement déplétif en fer.

Les supplémentations en fer ou en vitamine C doivent être évitées.

La consommation de viande rouge devrait être modérée.

La consommation d'alcool doit être limitée aux seuils considérés comme à risque. Chez les patients ayant une surcharge en fer ou une atteinte hépatique la consommation doit être évitée.

Les fruit et jus de fruits, en particulier agrumes, riches en vitamines C doivent être consommés avec modération et de préférence sans association aux autres aliments.

***Chez les patients ayant une hémochromatose et une surcharge en fer la consommation de fruits de mer peut être associée à une infection grave à* Vibrio vulfinicus.**

Références

1. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 19 mai 2022;139(20):3018-29.
2. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, *et al.* EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). Eur J Hum Genet. avr 2016;24(4):479-95.
3. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. The Lancet. août 2016;388(10045):706-16.
4. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primer. 5 avr 2018;4:18016.
5. Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD, Dixon JL, Ramm LE, Ramm GA, *et al.* Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. Blood. 5 juill 2018;132(1):101-10.
6. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, *et al.* Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. BMJ. 16 janv 2019;364:k5222.
7. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Arconada-López B, Ruiz-García B, Posada de la Paz M, *et al.* Psychosocial impact at the time of a rare disease diagnosis. PloS One. 2023;18(7):e0288875.
8. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, *et al.* Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol. mars 2015;62(3):682-9.
9. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, *et al.* Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. JAMA. 24 nov 2020;324(20):2048-57.
10. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. sept 2017;153(3):678-680.e2.

5.

Les cinq points forts

- La classification génétique des hémochromatoses a été modifiée : liée au gène *HFE*, non liée au gène *HFE*, digénique (mutations sur deux gènes différents).
- Seule la mutation C282Y du gène *HFE* doit être recherchée en première intention ; le variant p.H63D ne doit plus être recherché et la recherche d'autres variants doit se discuter avec un centre expert.
- Une IRM hépatique est utile pour l'évaluation de la charge en fer en cas d'hyperferritinémies d'étiologie indéterminée.
- Le dépistage familial des apparentés au premier degré majeurs est recommandé.
- Le traitement repose sur les saignées avec un objectif de ferritinémie entre 50-100 µg/L.

NOTES

Troubles fonctionnels intestinaux avec diarrhée : recommandations de la société européenne de neuro-gastroentérologie et de motricité

Benoit COFFIN

Service de Gastroentérologie, AP-HP Hôpital Louis Mourier, 92700 Colombes et Université Paris-Cité - 178 rue des Renoulliers, 92700 Colombes (France)

benoit.coffin@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Viatris, Danone

MOTS-CLÉS

Syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante, diarrhée fonctionnelle, traitement

ABRÉVIATIONS

SII-D : syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante ; DF : diarrhée fonctionnelle ;
SIBO : small intestinal bacterial overgrowth ; FODMAPs : Fructo Olido Di Monosacchrides And Polyols

Introduction

Les syndromes fonctionnels intestinaux, dorénavant appelés désordres de l'axe cerveau-intestin, sont des pathologies chroniques caractérisées par des symptômes persistants ou récurrents. Les deux syndromes caractérisés par une diarrhée sont le syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante (SII-D) et la diarrhée fonctionnelle (DF) (1). Selon les critères de Rome IV, le signe clinique permettant de différencier le SII-D de la DF est la présence et la fréquence d'une douleur abdominale (tableau 1). Au cours du SII-D, la douleur abdominale doit être présente au moins 1 jour par semaine durant les 3 derniers mois. Au cours de la DF, la douleur peut être présente mais ne doit pas être le symptôme principal. Ces deux syndromes peuvent être considérés comme faisant partie d'un continuum, il n'est pas toujours facile de les différencier. Une étude épidémiologique récente a montré que la prévalence de la DF était de 4,7 %, celle du SII-D de 1,2 % (2). Bien que ces 2 syndromes soient fréquents, de nombreuses incertitudes persistent quant aux stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus pertinentes et les plus efficaces. Sous l'égide de la société européenne de neuro-gastroentérologie et de motricité et de la société européenne de gastroentérologie, un panel de 30 experts a donc répondu à 31 questions sur les stratégies diagnostiques et le traitement de ces 2 syndromes (3).

Tableau 1 : Critère de Rome IV pour le diagnostic du SII-D et de la DF

Critères diagnostiques du SII-D	Critères diagnostiques de la DF
1. Douleur abdominale récidivante, au moins 1 jour par mois durant les 3 derniers mois associée à au moins 2 des critères suivants : a. Associée à la défécation b. Associée à une modification de la consistance des selles c. Associée à une modification de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol : > 25 % de selles Bristol 6 ou 7 et < 25 % de Bristol 1 ou 2	1. Selles molles, pâteuses ou liquides, sans douleur abdominale prédominante, survenant > 25 % des selles.
2. Critères remplis pendant les 3 derniers mois et apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic	2. Critères remplis pendant les 3 derniers mois et apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic
	3. Les critères diagnostiques du SII-D doivent être absents.

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

Diagnostic clinique

Le SII-D et la DF sont deux syndromes qui se chevauchent chez 27 % des patients environ, seule l'intensité de la douleur, qui n'est pas au premier plan au cours de la DF, les différencie (accord 96 %). L'impériosité fécale est plus fréquente au cours du SII-D (4). Les niveaux de stress, d'anxiété, de dépression ou de troubles du sommeil sont similaires. Il est recommandé de faire un diagnostic positif, basé sur les symptômes, et non de faire un diagnostic d'élimination basé sur une série d'examens complémentaires plus ou moins sophistiqués (accord 81 %). La recherche des signes d'alarme (perte de poids involontaire, selles nocturnes, ténesme, rectorragies, diarrhée de volume élevé, nombre très élevé de selles, signes de dénutrition, antécédents familiaux de cancer colo-rectal) est indispensable. La présence d'un ou plusieurs de ces signes d'alarme nécessite de réaliser des examens morphologiques rapidement (5). Les causes de diarrhée chronique sont très nombreuses, dans certains cas il faudra aller plus loin dans les explorations selon les données de l'interrogatoire.

Les facteurs psycho-sociaux sont fréquents au cours du SII-D, il y a peu de données au cours de la DF (accord 100 %). Au cours du SII, somatisation et catastrophismes sont les deux anomalies les plus fréquentes (5). Une somatisation excessive peut expliquer les manifestations extra-digestives (symptômes urinaires ou sexuels, céphalées, fatigue) souvent retrouvées lors de l'interrogatoire (6). Une personnalité dépressive est plus fréquente au cours du SII-D que dans les autres formes cliniques de SII (7). Il y a peu de données chez les patients avec DF, mais une personnalité dépressive semble aussi plus fréquente (8).

Au cours de ces deux syndromes, il faut rechercher une incontinence anale lors de l'interrogatoire (pertes de selles/gaz, port de protection) (accord 96 %). L'incontinence anale touche entre 5 et 10 % de la population générale selon les études, 5,1 % de la population adulte dans la région Rhône-Alpes (9). Elle est souvent sous-estimée car peu déclarée spontanément par le patient et peu recherchée systématiquement par le praticien. Tant au cours du SII-D que de la DF, une incontinence anale, plus ou moins intense, serait présente chez près d'un patient sur 2 (10). Il est probable que l'incontinence augmente la sévérité des symptômes même si cela n'a jamais été quantifié ; il est important de la prendre en charge de manière adaptée.

Examens complémentaires

En l'absence de signes d'alarme, les experts recommandent de faire de manière systématique une NFS-plaquettes, un dosage de la CRP et une sérologie de la maladie cœliaque (accord 96 %). La NFS a pour but de rechercher une anémie ou une hyperleucocytose qui, si elles sont présentes, nécessiteront des explorations complémentaires. Chez des patients avec une diarrhée et ayant une CRP <5 mg/L, le risque d'avoir une maladie inflammatoire intestinale est <1 % (11). Le dosage de la vitesse de sédimentation ne doit pas être effectué (11). De nombreuses études cas-contrôles et plusieurs méta-analyses ont confirmé l'intérêt, tant sur le plan clinique que médico-économique, du dosage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA avec une positivité qui varie entre 2,1 et 5,2 % (12). Le dosage n'a pas d'intérêt si le patient suit déjà un régime sans gluten. Il doit être associé au dosage pondéral des IgA pour éliminer un déficit sélectif en IgA. Dans ce cas, le dosage des anticorps de type IgG est nécessaire. Le dosage systématique de la TSH n'est pas nécessaire, il ne sera effectué que si des signes cliniques évocateurs d'hyperthyroïdie sont présents (1). Les dosages d'anticorps anti-vinculine ou d'anti-zonuline, deux protéines impliquées dans le contrôle de la perméabilité intestinale, ne sont pas utiles en pratique courante malgré quelques études préliminaires ; leur intérêt doit être validé dans des études à grande échelle.

Il n'est pas recommandé de faire de manière systématique une coproculture et un examen parasitologique des selles (accord 96 %). En dehors d'un contexte évocateur (migrants, séjours répétés en zone endémique, eau de boisson de mauvaise qualité), des parasites sont retrouvés chez moins de 2 % des patients (13). Le dosage de la calprotectine fécale, une protéine soluble des polynucléaires neutrophiles marqueur d'une inflammation digestive, est recommandé au cours du SII-D et de la DF. Une valeur comprise entre 100 et 164 µg/g de selles identifie correctement 64 % des patients ayant une pathologie organique (sensibilité 0,64 ; IC 95 % : 0,49-0,77) ; si le dosage est inférieur à 100 µg/g de selles, cela permet d'identifier 90 % des patients n'ayant pas de pathologie organique (spécificité 0,9, IC 95 % : 0,75-0,86). Le seuil de 50 µg/g de selles augmente la sensibilité à 0,81, sans diminution majeure de spécificité (0,87) (12). Une valeur normale de calprotectine fécale permet d'éliminer une pathologie organique et ne nécessite pas de réaliser des endoscopies ; une calprotectine élevée oriente vers une atteinte inflammatoire digestive, sans préjuger de son étiologie, et nécessite de réaliser des explorations complémentaires…

La réalisation d'une coloscopie est utile pour éliminer une pathologie pouvant entraîner une diarrhée comme une maladie inflammatoire intestinale, une colite microscopique ou un cancer colo-rectal. Les experts recommandent de la faire systématiquement chez les patients ayant des signes cliniques d'alarme tels que décrits plus hauts et dans le cadre d'un éventuel programme de dépistage du cancer colo-rectal (accord 96 %). La majorité des lésions dépistés lors d'une éventuelle coloscopie (adénome, angiodysplasie) ne sont pas la cause de la diarrhée (14). Des biopsies coliques étagées, au minimum côlon droit et côlon gauche et au moins 2 par segments, doivent être réalisées chez des patients ayant une coloscopie (accord 88 %) dans le but d'éliminer une colite microscopique (15). L'intérêt des biopsies iléales systématiques n'est pas précisé par les experts. Dans une méta-analyse récente, une colite microscopique est retrouvée chez 9,8 % (IC 95 % : 4.4 %-17.1 %) des patients ayant un SII-D (16). Elle survient préférentiellement chez la femme et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 60 ans. Dans le sous-groupe des patients ayant des symptômes sévères et/ou réfractaires aux traitements habituels et si les examens morphologiques (coloscopie, imagerie de coupe) sont normaux, les experts recommandent de réaliser un examen par capsule vidéo-capsule du grêle (accord 81 %). Dans une étude menée chez 151 patients avec un SII-D réfractaire, chez 30 % des patients il existait des modifications minimes de la muqueuse (érosions, pétéchies, ulcérations superficielles) dont l'impu-

tabilité n'est pas certaine (17). Dans une autre étude menée chez 22 patients, la vidéo capsule a permis de rectifier le diagnostic vers une maladie cœliaque (18 %) ou une maladie de Crohn (36 %) (18). Chez les patients ayant une anomalie à la vidéo-capsule, une entéroscopie peut être réalisée pour conforter le diagnostic (accord 85 %).

La mesure du temps de transit colique avec des marqueurs radio-opaques chez ces patients n'est pas recommandée (accord 92 %). De même, il n'est pas recommandé de réaliser des tests respiratoires pour dépister la malabsorption de sucres (lactose, fructose). Dans une méta-analyse portant sur 2 008 patients, la fréquence d'une malabsorption du lactose n'était pas différente entre les patients ayant un SII et les sujets contrôles (19). Les résultats des études testant l'efficacité d'un régime sans lactose sur les symptômes sont discordants. Les capacités d'absorption du fructose par l'intestin grêle dans la population générale ne sont pas connues, les résultats des quelques études testant l'intérêt diagnostique du test respiratoire au fructose au cours de la dyspepsie et du SII ne sont pas contributifs (20). Le test respiratoire au sorbitol, un sucre non absorbé au niveau de l'intestin grêle, n'a aucun intérêt.

Il faut dépister un syndrome de malabsorption des acides biliaires qui peut entraîner une diarrhée (accord 93 %). Le test d'absorption de l'acide homo-taurocholique marqué (SeHCAT) est le test le plus communément utilisé dans la littérature. Le dosage d'un biomarqueur sérique, l'acide 7α-OH-4-cholesten-3-one ou C4 un précurseur des acides biliaires, a aussi été proposé. La prévalence d'un syndrome de malabsorption des acides biliaires est de 28 % (CI 95 % : 23-34 %) chez des patients SII-D (21). Cependant aucun de ces deux tests n'est disponible en France, seul un traitement d'épreuve par un chélateur des acides biliaires, la colestyramine, permettra de poser un diagnostic positif (voir paragraphe traitement).

La réalisation de tests respiratoires pour rechercher une colonisation bactérienne du grêle, plus communément appelée SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) actuellement, ne doit pas être systématique mais uniquement réservé aux patients ayant une pathologie associée favorisant l'apparition d'un SIBO comme un trouble de la motricité gastro-intestinale, un montage chirurgical favorisant (by-pass gastrique), une hypochlorhydrie, un déficit immunitaire ou des signes de malabsorption (accord 96 %). Le test respiratoire au lactulose ne doit pas être réalisé pour rechercher un SIBO. Le lactulose n'est pas absorbé par l'intestin grêle et par son pouvoir osmotique il peut accélérer le transit intestinal. Un test respiratoire positif peut simplement refléter l'arrivée du lactulose dans le colon. Le test respiratoire au glucose est la méthode la plus sensible. Une méta-analyse de 24 études, incluant 2 698 patients, a montré que le test respiratoire au glucose était positif chez 25 % des patients (IC 95 % : 19 %-32 %). Cependant ces études étaient très hétérogènes sur le plan méthodologique, notamment sur le seuil d'élévation de l'hydrogène permettant de définir un test positif, et ce chiffre de 25 % est peut-être surestimé (22). Une autre revue de la littérature confirmait que ces études sont très hétérogènes (23). Il y a peut-être une plus grande fréquence du SIBO au cours du SII, mais cela doit être confirmé par des études de bonne qualité prenant en compte les habitudes alimentaires et les traitements associés, en particulier les IPP. Dans cette mise au point, les experts ne parlent pas de la mesure du méthane dans l'air expiré. Une méta-analyse récente (24), a montré qu'il n'y avait pas de différence de tests au méthane positif entre les patients SII et les sujets contrôles (RR = 1,2 ; IC 95 % : 0,8-1,7 ; P = 0,37). La production de méthane, due à la présence de la bactérie *Methanobrevibacter smithii*, est associée à un ralentissement du transit digestif.

Les experts, comme la SNFGE et d'autres sociétés savantes, sont contre la réalisation de tests explorant le microbiote (accord 100 %). Certes il existe une dysbiose au cours du SII, mais la signification clinique de ces anomalies est toujours inconnue et il n'y a aucune étude clinique permettant de montrer que les résultats de ces tests débouchent sur un traitement spécifique et améliorent les patients. Une étude récente (25) a montré qu'une bactérie de la famille des spirochètes, *Brachyspira*, était plus souvent retrouvée chez des patients ayant un SII-D. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études avant d'envisager un traitement par métronidazole qui est l'antibiotique le plus efficace sur ces bactéries.

Traitements

L'utilisation d'antispasmodiques au cours du SII-D est recommandé en première intention, il n'y a aucune donnée permettant de les utiliser au cours de la DF (accord 96 %). Les antispasmodiques peuvent améliorer la douleur abdominale en diminuant les contractions musculaires. Leur profil de tolérance est bon (26). Ces études testant l'efficacité des antispasmodiques sont anciennes, les effectifs étaient souvent faibles et les critères de jugement assez loin des standards actuels. L'efficacité de l'huile de menthe poivrée a été démontrée dans plusieurs essais ne répondant pas aux critères actuels comme pour les autres antispasmodiques et 2 méta-analyses (27, 28). Une étude récente très bien menée avec des critères de jugement rigoureux n'a pas montré d'efficacité de l'huile de menthe poivrée, que ce soit une forme à libération intestinale ou une autre à libération iléo-colique, par rapport au placebo sur le critère principal de jugement qui était un score global. Par rapport au placebo, la forme à libération intestinale diminuait significativement certains critères secondaires comme l'inconfort abdominal, la douleur abdominale et le score de sévérité du SII (IBS-SS) (29). Une méta-analyse de 8 essais randomisés testant l'efficacité de la mébévérine n'a pas montré d'efficacité significative de cette molécule (30). L'otilonium bromide et l'hyoscine butylbromide ont montré une efficacité dans des méta-analyses, ils ne sont pas disponibles en France. L'efficacité du pinaverium bromide, un inhibiteur des canaux calciques, a été montrée dans une large étude randomisée chinoise (31). Enfin le citrate d'alvérine a été réévalué avec des critères stricts et l'efficacité a été confirmée par rapport au placebo (32).

Les experts se prononcent en faveur du lopéramide (accord 89 %) pour le traitement des troubles du transit chez les patients SII-D ou ayant une DF. Le lopéramide diminue significativement la fréquence des selles, il n'a aucun effet sur la douleur abdominale (33). La diosmectite est dans la classe des absorbants ; il n'y a aucune étude permettant de recommander son utilisation sur le long terme. Une association de xyloglucan et xylo-oligosaccharides, qui agit en formant un film sur la paroi intestinale, a montré une efficacité supérieure au placebo chez les patients ayant un SII-D et également une amélioration significative de la consistance des selles (34).

Aucune étude n'a montré une efficacité du racécadotril sur le long terme, tant au cours du SII-D que de la DF.

L'utilisation de la rifaximine est recommandée chez les patients SII-D, même si le gain thérapeutique par rapport au placebo est faible (accord 96 %). Il n'y a aucune donnée au cours de la DF. La rifaximine est un antibiotique non absorbé par la muqueuse digestive qui agit par un effet antibiotique, eubiotique (c'est-à-dire favorise la croissance des bactéries commensales) et anti-inflammatoire. Deux études randomisées de phase 3 contre placebo ont montré que la rifaximine (550 mg x 3 par jour, 2 semaines) améliorait significativement les patients ayant un SII non-constipation prédominante (40,8 % *vs*. 31,7 %, p < 0,001) (35). À 18 semaines, 64 % des patients répondeurs rechutaient. Les rechuteurs étaient à nouveau randomisés et après deux cures successives de rifaximine toutes les 12 semaines le taux de répondeur était plus élevé que dans le groupe placebo (38 % *vs*. 31 % ; p = 0,018) (36). Le nombre de patients à traiter pour en guérir 1 (NNT) était de 9. La rifaximine n'a pas l'AMM en France dans le traitement du SII quelle que soit la forme clinique.

L'utilisation de probiotiques est recommandée car ils peuvent améliorer les symptômes et la diarrhée chez certains patients ayant un SII-D, il n'y a aucune donnée au cours de la DF (accord 93 %). Deux méta-analyses ont montré que les probiotiques amélioraient les symptômes, évalués de manière globale au cours du SII, sans améliorer le symptôme diarrhée de manière significative (37, 38). Depuis la publication de ces méta-analyses, 3 études n'ont pas montré d'efficacité des probiotiques au cours du SII-D alors que 4 autres études bien menées avec des effectifs de plus de 100 patients ont montré des résultats positifs pour l'association des souches *Lactobacilus DDS1* et *bifidobacterium lactis UABla-12* (39), pour *Clostridium butirycum* (40), pour un mélange de 8 souches associé à un régime pauvre en FODMAPs (41) et pour une souche de *bifidobacterium bifidum MIMBb75* inactivée par la chaleur (42).

Les experts sont CONTRE la réalisation d'une transplantation fécale chez des patients SII-D ou ayant une DF (accord 100 %). Globalement les études testant l'efficacité de la transplantation fécale au cours du SII sont négatifs, comme l'a confirmé une méta-analyse (RR = 0,93 ; IC 95 % : 0,50-1,75) (43) ; la majorité des patients inclus étaient SII-D ou M. Cependant, une étude randomisée récente éliminant de nombreux biais car utilisant un seul donneur avec un index de dysbiose normal et une signature bactérienne favorable a rapporté des résultats positifs (44). Des études complémentaires sont donc nécessaires.

Il est recommandé de NE PAS utiliser la mésalazine chez des patients ayant un SII ou une DF (accord 93 %). Deux études randomisées contre placebo de très bonne qualité menées chez des patients souffrant d' un SII ou d'un SII-D ont montré que la mésalazine n'était pas plus efficace que le placebo (45, 46). Dans le sous-groupe des patients ayant un SII-D post-infectieux, la mésalazine pourrait avoir un effet positif (46), mais cela doit être confirmé sur des effectifs plus importants.

L'utilisation de chélateurs d'acide biliaire est recommandée chez des patients ayant une malabsorption des sels biliaires. En l'absence de tests diagnostiques, ce qui est le cas en France, il faut faire un traitement d'épreuve par un chélateur des sels biliaires (accord 93 %). En France, seule la colestyramine est disponible. La dose est variable selon les symptômes (4 à 12 g/j), le patient doit être prévenu de respecter un délai suffisant (environ 2 h) entre la prise de colestyramine et la prise d'autres médicaments.

L'utilisation de l'éluxadoline est recommandée dans le traitement du SII-D, il n'y a aucune donnée au cours de la DF (accord 96 %). L'éluxadoline est un agoniste de récepteurs opiacés ayant montré une efficacité au cours du SII-D (47). Des études post-marketings ont rapporté un risque de pancréatite aiguë et quelques décès. L'éluxadoline ne sera probablement jamais commercialisée en France.

Chez les patients SII-D, les antagonistes 5-HT3 peuvent être utilisés ; il n'y a pas de données au cours de la DF (accord 96 %). La stimulation des récepteurs 5-HT3 par la sérotonine sur les ganglions parasympathiques entraine des contractions digestives et une sécrétion intestinale. Les anti-5HT3, les -sétrons, en bloquant l'action de la sérotonine pourraient avoir un effet sur les symptômes des patients. Parmi les différents anti-5HT3 testés au cours du SII (ondansétron, alosétron, ramisétron), seul l'ondansétron est disponible en France. Deux études randomisées contre placebo chez des patients SII-D ont montré une efficacité significative de l'ondansétron sur le symptôme diarrhée mais pas sur la douleur abdominale (48, 49). L'ondansétron pourrait avoir un effet bénéfique au cours de la DF, il n'y a aucune donnée rapportée. L'ondansétron n'a pas l'AMM dans l'indication SII-D.

La prescription d'un régime pauvre en FODMAPs durant 4 à 6 semaines au cours du SII-D est recommandé lorsque les autres traitements ont échoué ; il n'y a aucune donnée pour le prescrire au cours de la DF (accord 100 %). Les FODMAPs (Fructo, Oligo, Di, Monosaccharides And Polyols) sont des sucres peu absorbés par l'intestin grêle où ils vont agir par leur pourvoir osmotique et qui sont fermentés dans le côlon générant des symptômes tels que ballonnement, douleur, gaz, diarrhée. Trois méta-analyses (50-52) ont montré qu'un régime pauvre en FODMAPs améliorait les symptômes au cours du SII quelle que soit la forme clinique, y compris le SII-D. La quasi-totalité des études testaient l'efficacité du régime strict sur une période de 4 à 6 semaines. Si le patient répond au régime, il est recommandé de proposer une réintroduction des aliments de manière progressive et pragmatique compte tenu des difficultés à suivre un régime strict durant une période prolongée. Une étude randomisée a montré qu'un régime pauvre en FODMAPs adapté au cas par cas était plus efficace que des recommandations diététiques standards (53). Le seuil de FODMAPs toléré ou tolérable varie selon chaque patient, c'est donc à lui d'adapter son régime et il ne peut y avoir de règles strictes (54). Sur le long terme, l'efficacité du régime se maintient. Une prise en charge par une diététicienne peut être utile.

Les experts NE recommandent PAS un régime sans gluten chez les patients SII-D, il n'y a pas de données au cours de la DF (accord 100 %). L'efficacité d'une restriction en gluten au cours du SII-D n'est pas clair. Certes deux études ont rapporté des résultats positifs, mais une méta-analyse ne permettait pas de montrer une efficacité d'un régime sans gluten au cours du SII-D (RR = 0,42 ; IC 95 % : 0,11-1,55) (50). Il est plus probable que l'efficacité éventuel d'un régime sans gluten, ou pauvre en gluten, est davantage lié à une diminution des FODMAPs associés au gluten qu'à une diminution du gluten (55).

Figure 1 : Approche diagnostique chez les patients ayant un SII-D ou une DF

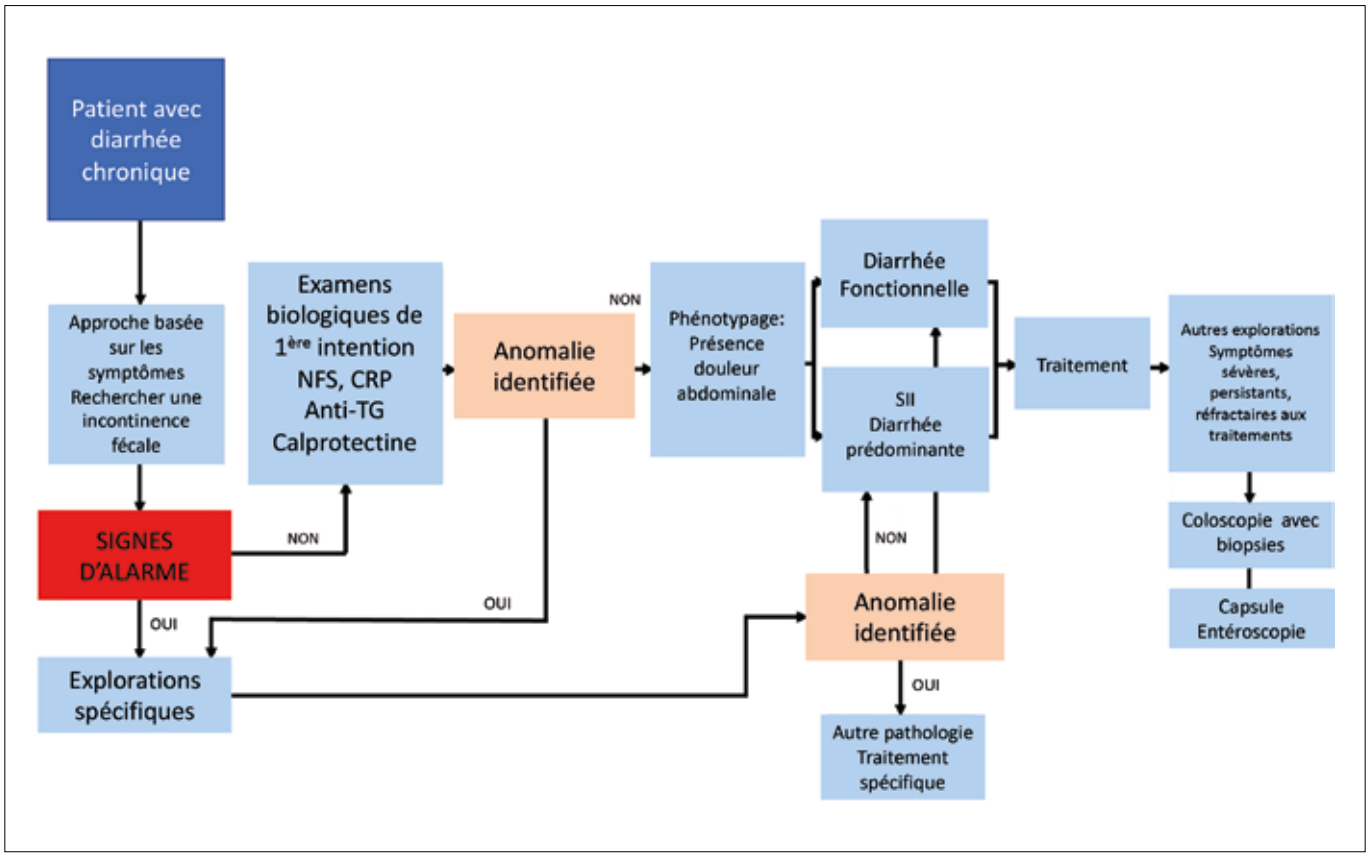
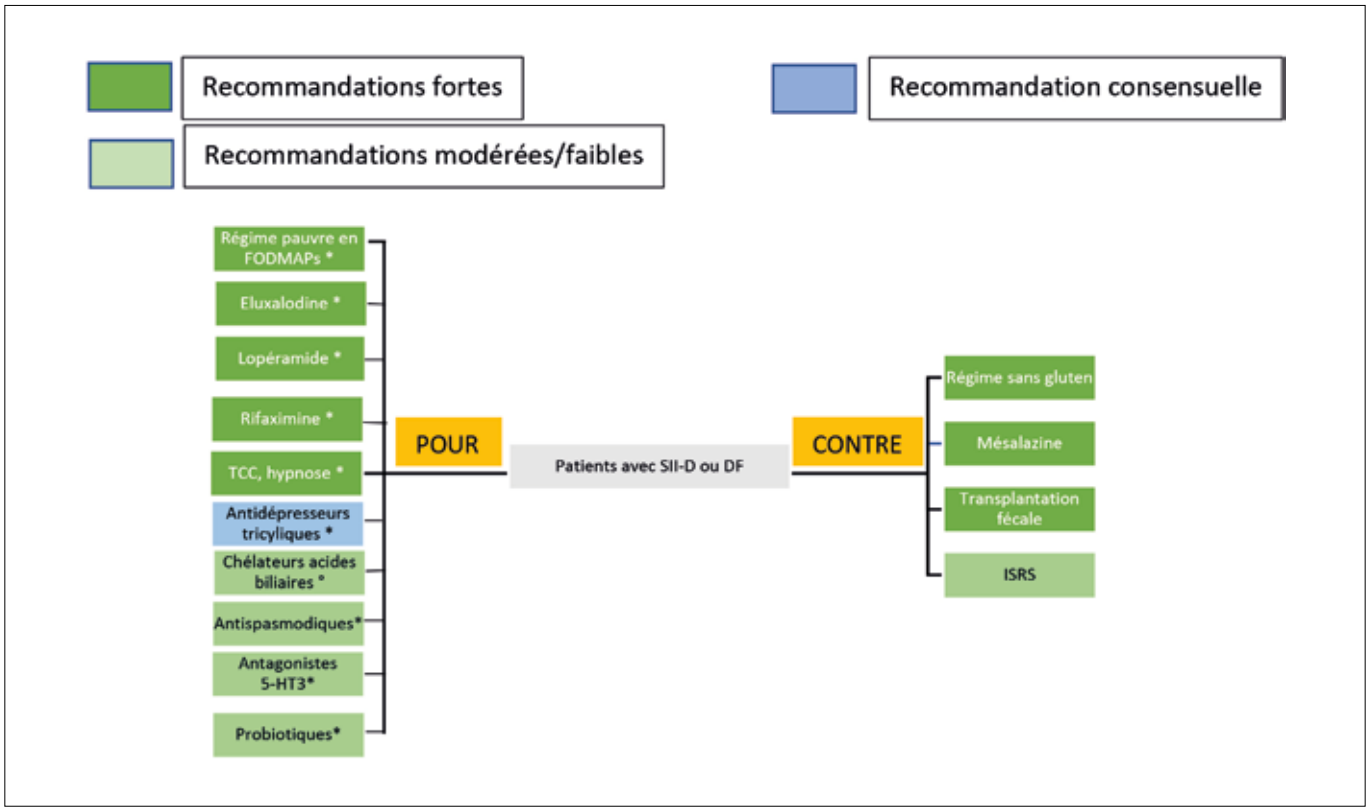


Figure 2 : Synthèse des recommandations thérapeutiques des experts



**Absence de données ou données insuffisantes pour la DF ; ° chez des patients ayant une malabsorption prouvée des acides bilaires ou bien comme test thérapeutique chez des patients ayant une diarrhée chronique sans possibilité de rechercher une malabsorption des acides biliaires.*

Les traitements alternatifs à visée psychologique sont efficaces au cours du SII-D, il n'y a aucune donnée au cours de la DF (accord 89 %). La physiopathologie du SII est multifactorielle, les facteurs psychologiques peuvent avoir un rôle dans l'apparition ou l'aggravation des symptômes. En particulier la présence d'un ou plusieurs traits psychologiques comme la peur des symptômes, le catastrophisme, des biais attentionnels, une hypervigilance, une somatisation ou une sensibilité au stress est associée à des symptômes plus sévères ou un pronostic plus péjoratif (56). Les techniques de relaxation comme l'hypnose et les thérapies cognitivo-comportementales sont plus efficaces que des traitements standards (57), avec un nombre de patients à traiter pour en améliorer 1 égal à 4. Dans ces études, les patients SII-D représentaient entre 30 et 50 % des patients inclus mais aucune ne rapportait en détail les résultats dans ce sous-groupe de patients.

Les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont efficaces chez les patients ayant un SII-D (accord 96 %), il n'y a aucune donnée au cours de la DF. Les ATC, amitriptyline et imipramine qui sont les 2 molécules commercialisées en France, sont considérés actuellement comme des neuromodulateurs plutôt que des antidépresseurs. Ils ont une action sur les composantes périphériques et centrales de la douleur, améliorent les troubles psychologiques, et améliorent les troubles du transit par leur action anticholinergique. Au cours du SII en général, deux méta-analyses (28, 57) ont confirmé que les ATC étaient plus efficaces que le placebo pour les symptômes évalués de manière globale (RR : 0,65 ; CI95 % : 0,55-0,77) mais aussi sur la douleur abdominale (RR : 0,59 ; CI 95 % : 0,42-0,83). L'efficacité sur la douleur apparaît entre 4 et 12 semaines. Une seule étude incluait spécifiquement des patients SII-D, avec des résultats positifs (58). Ces traitements doivent être prescrits à faible dose et pris le soir au coucher.

Les experts NE recommandent PAS l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) au cours du SII-D et de la DF (accord 100 %). Les ISRS disponibles en France sont le citalopram, la fluoxétine et la paroxétine. Ils agissent en réduisant la recapture de la sérotonine par les cellules épithéliales qui a un effet prokinétique et antisécrétoire. Deux méta-analyses (28, 57) ont montré que les ISRS étaient plus efficace que le placebo après 4 à 12 semaines de traitements (RR 0,81 ; IC 95 % : 0,59-1,11) au cours du SII en général. Cependant, il n'y avait aucune donnée spécifique dans le sous-groupe de patients SII-D et les effets secondaires étaient plus fréquents dans les groupes traités par ISRS, quel que soit le type de SII, que sous placebo (RR : 1,36 ; IC95 % : 0,7-2,66).

Conclusion

La démarche diagnostique recommandée par les experts au cours du SII-D et de la DF peut être résumée sur la figure 1. Elle doit être progressive, basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens simples. Concernant le traitement, plusieurs recommandations très fortes ou fortes ont été effectuées par les experts (figure 2) essentiellement pour les patients SII-D ; en France certaines de ces molécules n'ont pas l'AMM pour le SII-D ou la DF. Les recommandations thérapeutiques pour la DF sont très limitées compte tenu du faible nombre d'études de bonne qualité.

Bibliographie

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, *et al*. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00222-5.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160:99-114.e3.
3. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpinar H, *et al.* Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. United Eur Gastroenterol J. 2022;10:556-84.
4. Singh P, Lee HN, Rangan V, Ballou S, Lembo J, Katon J, *et al.* Similarities in Clinical and Psychosocial Characteristics of Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2020;18:399-405.e1.
5. van Tilburg MAL, Palsson OS, Whitehead WE. Which psychological factors exacerbate irritable bowel syndrome? Development of a comprehensive model. J Psychosom Res. 2013;74:486-92.
6. Nicholl BI, Halder SL, Macfarlane GJ, Thompson DG, O'Brien S, Musleh M, *et al.* Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome--results of a large prospective population-based study. Pain. 2008;137:147-55.
7. Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: looking beyond GI symptom severity. Am J Gastroenterol. 2014;109:224-33.

8. Ballou S, Katon J, Singh P, Rangan V, Lee HN, McMahon C, *et al.* Chronic Diarrhea and Constipation Are More Common in Depressed Individuals. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2696-703.

9. Damon H, Guye O, Seigneurin A, Long F, Sonko A, Faucheron JL, *et al.* Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality-of-life. Gastroenterol Clin Biol. 2006;30:37-43.

10. Leigh RJ, Turnberg LA. Faecal incontinence: the unvoiced symptom. Lancet Lond Engl. 1982;1(8285):1349-51.

11. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110:444-54.

12. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, Chey WD. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology. 2019;157:859-80.

13. Speich B, Croll D, Fürst T, Utzinger J, Keiser J. Effect of sanitation and water treatment on intestinal protozoa infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:87-99.

14. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. Am J Gastroenterol. 2010;105:859-65.

15. Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, *et al.* European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. United Eur Gastroenterol J. 2021;9:13-37.

16. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. Gastroenterology. 2011;140:1155-65.

17. Kalla R, McAlindon ME, Sanders DS, Sidhu R. Subtle mucosal changes at capsule endoscopy in diarrhoea predominant Irritable Bowel Syndrome. Med Hypotheses. 2012;79:423.

18. Valero M, Bravo-Velez G, Oleas R, Puga-Tejada M, Soria-Alcívar M, Escobar HA, *et al*. Capsule Endoscopy in Refractory Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Functional Abdominal Pain. Clin Endosc. 2018;51:570-5.

19. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, *et al.* Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol. 2019;2:6-29.

20. Wilder-Smith C, Lee SH, Olesen SS, Low JY, Kioh DYQ, Ferraris R, *et al.* Fructose intolerance is not associated with malabsorption in patients with functional gastrointestinal disorders. Neurogastroenterol Motil. 2021;33:e14150.

21. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, *et al.* Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2016;65:1951-9.

22. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. Gastroenterology. 2020;159:1526-32.

23. Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Am J Gastroenterol. 2020;115:190-201.

24. Gandhi A, Shah A, Jones MP, Koloski N, Talley NJ, Morrison M, *et al.* Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Gut Microbes. 2021;13:1933313.

25. Jabbar KS, Dolan B, Eklund L, Wising C, Ermund A, Johansson Å, *et al*. Association between Brachyspira and irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut. 2021;70:1117-29.

26. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1253-69.

27. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, *et al*. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 2019;19:21.

28. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, *et al.* Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:117-31.

29. Weerts ZZRM, Essers BAB, Jonkers DMAE, Willems JIA, Janssen DJPA, Witteman BJM, *et al.* A trial-based economic evaluation of peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome. United Eur Gastroenterol J. 2021;9:997-1006.

30. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 7 févr 2010;16(5):547-53.

31. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, *et al.* Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:1285-1292.e1.

32. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain MC. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31:615-24.

33. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol Suppl. 1987;130:81-4.

34. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. United Eur Gastroenterol J. 2019;7:1093-101.

35. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, *et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011;364:22-32.

36. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, *et al.* Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2016;151:1113-21.

37. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:1044-60.

38. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, *et al*. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:1054-70.

39. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2020;12(2).

40. Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, *et al.* The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sci Rep. 2018;8:2964.

41. Staudacher HM, Rossi M, Kaminski T, Dimidi E, Ralph FSE, Wilson B, *et al.* Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2022;34:e14241.

42. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:658-66.

43. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J. 2019;7:1033-41.

44. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2020;69:859-67.

45. Barbara G, Cremon C, Annese V, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, *et al.* Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. Gut. 2016;65:82-90.

46. Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, *et al.* A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). Gut. 2016;65:91-9.

47. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, *et al.* Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. N Engl J Med. 2016;374:242-53.

48. Plasse TF, Barton G, Davidson E, Abramson D, Kalfus I, Fathi R, *et al.* Bimodal Release Ondansetron Improves Stool Consistency and Symptomatology in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Trial. Am J Gastroenterol. 2020;115:1466-73.

49. Gunn D, Topan R, Barnard L, Fried R, Holloway I, Brindle R, *et al.* Randomised, placebo-controlled trial and meta-analysis show benefit of ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: The TRITON trial. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57:1258-71.

50. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018;113:1290-300.

51. van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2021;60:3505-22.

52. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2018;45:24-31.

53. Goyal O, Batta S, Nohria S, Kishore H, Goyal P, Sehgal R, *et al.* Low fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol diet in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36: 2107-15.

54. Rej A, Sanders DS, Buckle RL, Trott N, Aziz I, Shaw CC. What is the optimal FODMAP threshold in IBS? J Gastroenterol Hepatol. 2021;36:1723-5.

55. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, *et al.* Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. Gastroenterology. 2018;154:529-539.e2.

56. Goodoory VC, Mikocka-Walus A, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Ford AC. Impact of Psychological Comorbidity on the Prognosis of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2021; 116:1485-94.

57. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114:21-39.

58. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, *et al.* Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:678-84.

5.

Les cinq points forts

- Les diagnostics de syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante (SII-D) et de diarrhée fonctionnelle reposent essentiellement sur la clinique et les critères de Rome IV.
- NFS, CRP, anticorps anti-transglutaminase et calprotectine fécale sont les 4 dosages biologiques qui permettent d'orienter la prise en charge.
- Une malabsorption des acides biliaires est fréquente ; en France, seul un traitement d'épreuve par colestyramine permet d'en faire le diagnostic.
- Un régime pauvre en FODMAPs strict pendant 4 à 6 semaines, puis adapté au cas par cas est efficace. Il ne faut pas recommander un régime sans/pauvre en gluten.
- Les traitements à visée centrale (hypnose, thérapies cognitivo-comportementales) et les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en cas de SII-D. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ne sont pas indiqués.

Exploration de l'intestin grêle par vidéo-capsule endoscopique (VCE) : recommandations ESGE 2023

Jean-Christophe SAURIN

Service d'Hépatogastroentérologie - Hôpital Edouard Herriot – 5 place d'Arsonval – 69003 - Lyon (France)

jean-christophe.saurin@chu-lyon.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Enseignements rémunérés pour la firme Medtronic

MOTS-CLÉS

Capsule ; intestin grêle ; entéroscopie

ABRÉVIATIONS

ESGE : European Society for Digestive Endoscopy

Introduction

L'abord endoscopique de l'intestin grêle reste difficile malgré les progrès de l'entéroscopie : l'exploration diagnostique par capsule est par conséquent presque toujours l'examen de première intention. Cette exploration de l'intestin grêle n'est cependant pas standardisée mais dépend de chaque contexte clinique (saignement et suspicion de tumeur, suspicion et bilan de maladie inflammatoire ou auto immune, polyposes génétiques touchant l'intestin grêle). Des algorithmes de diagnostic et de traitement spécifiques à chaque situation clinique ont été proposés en raison de la diversité des pathologies du grêle. Il y a 11 recommandations principales de l'ESGE en 2023, la majorité ciblant les saignements digestifs, et 7/11 classées en niveau de preuve faible car la plupart des études publiées restent rétrospectives et mono-centriques (1). L'avis d'expert est donc une composante forte de ces recommandations. Enfin il n'est pas possible de parler de capsule de l'intestin grêle sans mettre cet examen en perspective avec l'entéroscopie qui est son pendant thérapeutique, et sans parler de radiologie qui garde une place importante dans l'arsenal diagnostique.

Prise en charge d'un saignement digestif inexpliqué suspect d'une origine grêlique, suspicion de tumeur du grêle

Saignement extériorisé

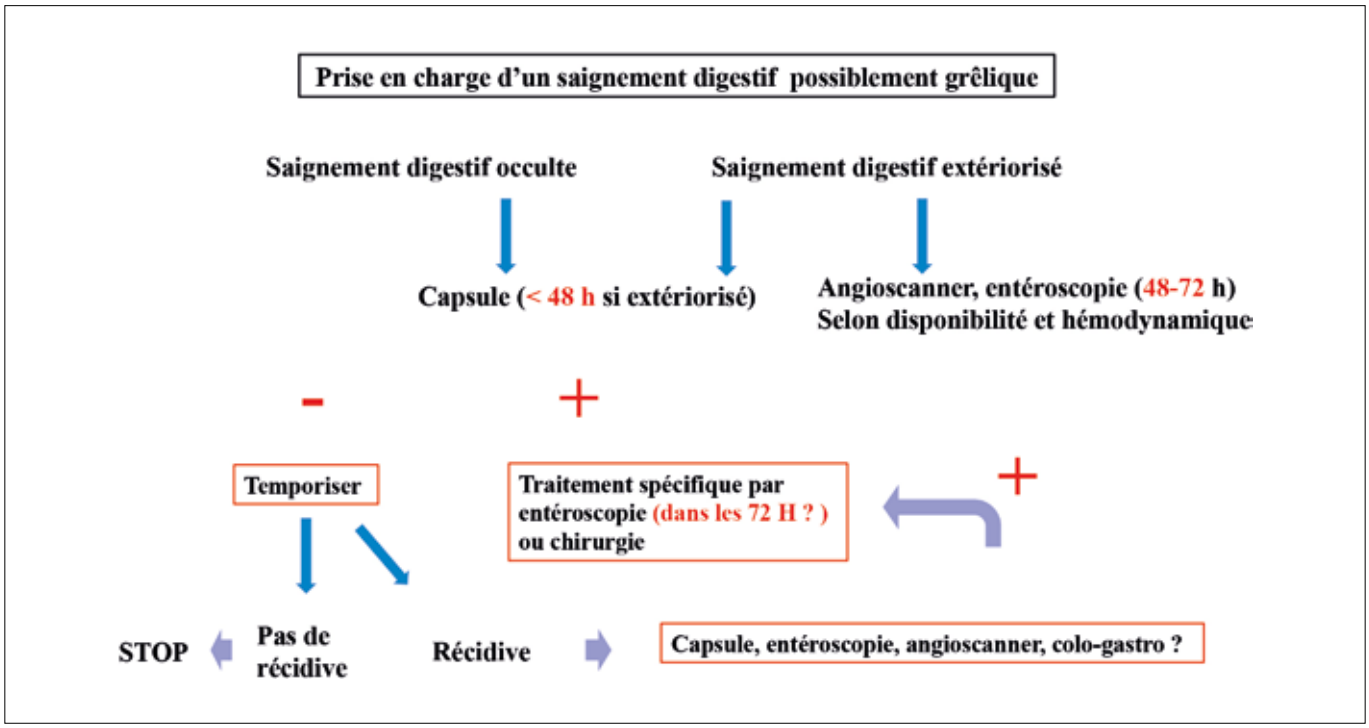
L'examen par capsule reste clairement le premier examen à proposer pour un saignement digestif inexpliqué par l'endoscopie bi directionnelle classique, en termes de rentabilité (> 60 %) et en termes de rapport bénéfice/risque. Les recommandations de 2015 ont été légèrement remaniées dans la version 2023, en particulier pour la prise en charge diagnostique initiale d'une hémorragie digestive provenant de l'intestin grêle, toujours bien évidemment après un bilan complet endoscopique, haut et bas, de qualité, mais sans exiger (avec un niveau de preuve cependant faible) une endoscopie de contrôle avant l'étape d'analyse de l'intestin grêle.

Les deux principales nouveautés sont :

1. La possibilité de choisir entre capsule endoscopique et entéroscopie dans certaines situations comme l'hémorragie extériorisée compte tenu des bonnes performances de diagnostic et surtout de traitement de l'entéroscopie en urgence, malgré un relatif manque d'études récentes (2).

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

Figure 1 : algorithme de prise en charge pour un saignement digestif d'origine grêlique suspectée, insistant sur le délai court de réalisation de la capsule en cas de saignement extériorisé, puis si positif de l'entéroscopie (en théorie)



2. L'importance du délai de réalisation, dans le sens d'un raccourcissement, des examens, qu'il s'agisse de l'intervalle entre le saignement et l'examen par capsule (le délai idéal étant de moins de 48 heures) et le délai entre l'examen par capsule et l'entéroscopie thérapeutique ciblée (idéalement moins de 48 heures également). La synthèse s'appuie sur plusieurs essais rétrospectifs et surtout une méta-analyse de 39 études montrant le bénéfice d'un examen précoce (24 ou 48 h *versus* après 72 h) : l'impact est diagnostique (plus de 83 % *versus* 63 %), mais aussi thérapeutique (57 % *versus* 19 %) (3, 4). D'autres études suggèrent même un taux de re-saignement tardif plus faible (15 % *versus* 30 %) chez les patients ayant ingéré de façon précoce la capsule (5). Cependant, compte tenu des délais et de l'accès imité à l'entéroscopie en France il paraît peu réaliste de coupler l'entéroscopie 48 à 72 h après une capsule positive.

Enfin un examen par capsule négatif est suffisamment fiable pour recommander de ne pas réaliser d'autre examen de l'intestin grêle s'il n'y a pas de récidive un saignement

Saignement occulte /anémie ferriprive

Concernant le bilan préalable à l'examen par capsule, la règle reste de ne pas réaliser de nouveau bilan endoscopique classique (coloscopie et gastroscopie) avant de proposer un examen de l'intestin grêle, en s'assurant cependant de la qualité de celui-ci (coloscopie complète, préparation, etc.). La société anglaise de gastroentérologie conseille en revanche un traitement d'épreuve par fer avant de proposer un examen par capsule dans les anémies modérées, ce qui n'a pas été retenu par l'ESGE (6).

La question des tests fécaux de recherche de saignement comme étape intermédiaire pour filtrer les cas d'anémie ferriprive à inventorier par capsule semble une piste intéressante qui pourrait augmenter de 1,4 à 3,96 fois le taux de diagnostic en capsule en cas de positivité (7). Pour l'ESGE, le niveau de preuve ne paraît pas encore suffisant cependant pour justifier une recommandation.

Enfin, les critères de sélection épidémiologiques font l'objet d'études pour déterminer les meilleurs candidats à une capsule du grêle en cas d'anémie. L'âge semble un mauvais critère, mais en revanche le sexe féminin est un critère important en fonction de l'âge puisque le taux de diagnostic passe de 1,8 % à 17,3 % si l'on considère le groupe de femmes avant ou après la ménopause, cela malgré le caractère monocentrique et rétrospectif de l'étude (8).

Ces différentes pistes d'étude n'ont donné lieu à aucune nouvelle recommandation en 2023, les 2 recommandations reprises étant la nécessité d'un bilan exhaustif (incluant en particulier les biopsies gastriques) avant capsule et la légitimité après ce bilan soigneux (tableau 1) de la capsule en première intention pour l'exploration du grêle.

Suspicion de tumeur de l'intestin grêle

La majorité des tumeurs du grêle diagnostiquées par capsule endoscopique correspondent aux chapitres précédents : saignement de l'intestin grêle probable, extériorisé ou occulte. Les tumeurs représentent 3 à 8 % des diagnostics dans cette situation, avec une surreprésentation des tumeurs stromales : elles ne représentent en effet que 12 % des tumeurs de l'intestin grêle en séries d'autopsies, *versus* 60 % dans certaines séries de saignements inventoriés par capsule (elles sont plus souvent responsables d'un saignement isolé que des lymphomes ou adénocarcinomes, qui sont pourtant les tumeurs du grêle les plus fréquentes en séries autopsiques) (9, 10). L'ESGE distingue en pratique 4 situations :

Tableau 1 : Bilan minimal avant discussion d'un examen par capsule de l'intestin grêle dans le cadre d'une anémie ferriprive, en insistant sur des causes évidentes et souvent négligées : hémorroïdes, hernie hiatale, infection par H.Pylori sans ulcère

Bilan avant capsule endoscopique du grêle pour anémie
Œso-gastro-duodénoscopie+ biopsies duodénales et gastriques (***H.pylori***) - **Hernie hiatale**
Iléo-coloscopie
Biologie de carence en fer : fer sérique, Ferritinémie, VGM, CRP, saturation
Histoire clinique complète (AINS, médicaments toxiques autres/sartans) - ex gynécologique-**hémorroïdes**

- Situation 1 : contexte à risque de tumeur de l'intestin grêle : capsule en première intention, bien que l'imagerie en coupe soit proche et complémentaire en termes de sensibilité. Ces situations sont rares : bilan de mélanome avancé, métastases hépatiques de tumeur pouvant provenir de l'intestin grêle (la maladie de Lynch n'est pas une recommandation de suivi de l'intestin grêle en capsule pour l'ESGE, suivant les recommandations internationales qui sont différentes des recommandations françaises). Dans cette situation, l'ESGE ne recommande pas d'examen préalable en dehors des facteurs de risque habituel de rétention (syndrome occlusif, grêle radique, etc.).
- Situation 2 (la plus fréquente) : tumeur suspectée en capsule faite pour saignement. La séquence recommandée comprend i) une imagerie en coupe qui est nécessaire pour compléter les informations et réaliser un bilan pré traitement ; ii) une entéroscopie justifiée essentiellement lorsqu'il faut différencier lymphome et adénocarcinome ; iii) une entéroscopie plus discutable en cas de masse sous muqueuse (stromale, endocrine), pour tenter d'obtenir un diagnostic histologique et le cas échéant réaliser un tatouage du site tumoral (11). Concernant l'imagerie en coupe des tumeurs, les recommandations ESGE ne tranchent pas entre entéroscanner (avec une vraie entéroclyse) et entéro IRM (idem), mais le texte suggère que le meilleur examen, ce qui est confirmé de nombreux radiologues, est l'entéroscanner.
- Situation 3 : tumeur du grêle détectée en imagerie : la recommandation est de réaliser une entéroscopie directement, sans capsule, pour biopsie et tatouage de repérage (biopsies positives 45-88 % des cas).
- Situation 4 : tumeur de l'intestin grêle traitée chirurgicalement : l'ESGE ne recommande pas de suivi par capsule après traitement d'une tumeur du grêle devant le très faible risque de nouvelle tumeur.

Bilan et diagnostic des troubles de l'immunité intéressant l'intestin grêle, maladie de Crohn et maladie cœliaque

Suspicion de maladie de Crohn et douleurs abdominales fonctionnelles

L'examen de référence en cas de suspicion de maladie de Crohn reste l'iléocoloscopie puisque 83 % des patients auront une atteinte iléale terminale. La discussion d'un examen par capsule n'intervient sur cette phase de diagnostic que lorsque cet examen est négatif, ou que l'iléoscopie n'a pas été faite/possible. Dans cette condition stricte, il est légitime de proposer un examen par capsule sur suspicion de maladie de Crohn. L'ESGE propose de se passer d'imagerie préalable ou de capsule de calibrage (patency), sauf en cas de symptômes obstructifs, considérant le faible risque de rétention de 2,5 % selon une méta-analyse récente (12).

Le tri des patients est majeur dans ce contexte, et l'ESGE reprend les recommandations de 2015 pour ne pas inclure des patients fonctionnels. En l'absence de marqueurs biologiques anormaux (CRP, albumine, calprotectine) ou de signes cliniques d'alarme, le taux de diagnostic de maladie inflammatoire passe de 20 % à 0 %. De la même façon, un arrêt des AINS (y compris l'aspirine à faible dose) d'au moins 4 semaines est une recommandation ancienne pour éviter des faux positifs.

Enfin, les recommandations de l'ESGE martèlent à nouveau l'absence de toute indication d'examen par capsule dans un contexte de douleurs abdominales isolées, sans signe d'alarme clinique ou biologique, données confirmées par une méta analyse récente (21).

Crohn établi (1)

Après l'étape de diagnostic de la maladie de Crohn, la question est la place d'un examen par capsule de l'intestin grêle en contexte de maladie de Crohn connue (bilan, suivi). Tout d'abord, l'intérêt de l'examen du grêle lorsqu'il est réalisable est avéré. Cela est vrai tant pour la capsule du grêle que pour la capsule panentérique (capsule dérivée de la capsule colique dotée de 2 caméras, 1 à chaque extrémité, prenant de 2 à 35 images par seconde, et de longue durée d'action pour enregistrer le grêle et le côlon) qui sont toutes 2 plus sensibles que l'association IRM /coloscopie pour décrire l'atteinte luminale en particulier au niveau du grêle proximal : ainsi, une capsule panentérique modifie le stade de gravité de la maladie chez 19 % des patients et prédit la nécessité de renforcer le traitement (13).

La difficulté de cet examen est le risque de rétention de la capsule dans une sténose longue du grêle. L'étude de la littérature suggère en premier lieu de réaliser une imagerie en coupe du grêle pour détecter des sténoses longues associées à une dilatation d'amont qui vont contre indiquer l'examen par capsule. Si cette étape est rassurante, l'ESGE ajoute en systématique la réalisation d'un examen par capsule de calibrage (capsule en lactose, ou « patency capsule », qui devrait être excrétée intacte dans les 72 h) : en effet, une étude italienne importante suggère que le bilan radiologique est utile mais

ne suffit pas à écarter une sténose qui bloquera la capsule. Le risque de rétention restait élevé après un examen radiologique négatif, et au contraire devenait faible après un test de *patency* normal. Dans cette large évaluation rétrospective de plus de 3 000 patients dont 175 à haut risque de rétention, la rétention était de 0,7 % chez les patients à faible risque (définis par des critères d'interrogatoire), 1,7 % chez 175 patients à haut risque avec *patency* négative, et 8,3 % (2/24) chez ceux qui n'avaient eu qu'une imagerie rassurante (14).

Maladie cœliaque

Les recommandations de 2023 confirment celles de 2015 sur ce point : une maladie cœliaque classique, avec une positivité des anticorps anti transglutaminases, ne justifie à ce jour pas d'examen du grêle par capsule car ni l'extension (définie par une atteinte au-delà du duodénum), ni les critères classiques endoscopiques ne sont prédictifs de complications et ils n'apportent pas d'élément supplémentaire.

Cœliaque « équivoque »

Les maladies cœliaques équivoques sont soit une discordance entre sérologie anti transglutaminases positive et atrophie villositaire absente (situation à faible risque qui pose peu de problèmes), soit des atrophies séronégatives, qui peuvent au contraire traduire le développement d'une pathologie importante. Dans ce cadre d'atrophies villositaires séronégatives, composante principale des maladies cœliaques dites « équivoques », 2 études récentes montrent l'importance d'évaluer en capsule l'intestin grêle pour i) préciser l'extension de l'atteinte (une atteinte étendue est définie par une atteinte dépassant le duodénum ou commençant après le duodénum) et ii) rechercher des signes endoscopiques (15, 16). En effet, il semble que, dans cette situation, une atteinte plus importante (des signes classiques : atrophie, fissures, scalloping) ou la présence d'ulcérations (31 à 54 % des cas) :

- Permettent d'identifier une maladie associée responsable comme une maladie de Crohn ;
- Soient prédictives du risque de développer un syndrome lymphoprolifératif ;
- Soient prédictives du risque de complication et de mortalité en cas de syndrome lymphoprolifératif ;
- Conduisent à une modification du traitement des patients dans 71 % des cas.

Cœliaque réfractaire (RCD)

La maladie cœliaque réfractaire se définit par une persistance de symptômes après 6-12 mois de régime sans gluten bien conduit. On différencie les maladies réfractaires de type 1 (RCD-1) et de type 2 (RCD-2) selon l'absence ou la présence de lymphocytes anormaux. Plusieurs études récentes confirment l'importance d'un examen par capsule dans ce contexte, qui identifie des anomalies du grêle dans 50 % des cas, la présence d'un cancer dans 3-10 % des cas (lymphomes ou adénocarcinomes) (17). Un élément nouveau est le caractère pronostique de l'extension (telle que définie ci-dessus) qui est un critère mieux corrélé à la mortalité que la gravité de l'atrophie. La capsule est bien entendu complétée par une entéroscopie pour confirmer et analyser les anomalies macroscopiques (18).

Examen de l'intestin grêle dans les polyposes digestives

La question des polyposes digestives dans le cadre des recommandations de l'ESGE 2023 se résume en 3 questions simples : i) Faut-il et comment doit-on examiner le duodénum ? Y a-t-il indication d'examen du grêle distal par capsule endoscopique ? Faut-il prévoir un traitement de lésions polypoïdes sur le grêle distal ?

Les réponses se font par type de polypose :

- Pour la polypose adénomateuse familiale, l'examen du duodénum est recommandé et repose sur l'endoscopie latérale et axiale dans le même temps (car complémentaires). Il n'y a pas d'indication spécifique d'examen distal par capsule. Les recommandations de l'ESGE sont sur ce point diagnostiques, et ne reprennent pas les indications thérapeutiques fixées en 2019 et proposant la résection systématique de toute lésion> 10 mm (19).
- Pour la polypose juvénile (SMAD4 ou BMPR1A) les réponses sont : examen duodénal par gastroscopie simple tous les 2 ans, pas d'examen du grêle distal par capsule ou tout autre moyen car la bibliographie ne montre pas d'atteinte du grêle distal ni de risque de cancer dans la polypose juvénile.
- Le syndrome de Peutz-Jeghers reste la seule vraie indication d'évaluation de l'intestin grêle sur l'ensemble de son anatomie, pour le dépistage de polypes hamartomateux de taille significative et nécessitant un traitement, donc> 15 mm. L'examen de l'intestin grêle se fait par endoscopie pour le duodénum, pas capsule ou entéro IRM (jugées équivalentes) pour le jéjunum et l'iléon. Le traitement d'une lésion polypoïde de plus de 15 mm se fait par entéroscopie adaptée à la localisation (voie haute ou basse).

L'ensemble de ces recommandations rejoint et est en cohérence avec les recommandations européennes pédiatriques (ESPHAN), européennes de l'ESGE en 2019 et américaines de 2020 pour les polyposes (20, 19).

Conclusion

Les recommandations de l'ESGE sont basées essentiellement sur des avis d'expert car la littérature en capsule est principalement rétrospective, biaisée, et de niveau de preuve insuffisant. Malgré cela, la place de la capsule en exploration de l'intestin grêle continue à s'étendre, récemment à des formes particulières de la maladie cœliaque et dans le bilan quasi systématique d'une maladie de Crohn. La limite de l'exploration de l'intestin grêle en 2023/24 est l'accès à l'entéroscopie, très limité en France souvent par choix des équipes, et encore impacté récemment par le retrait de l'entéroscope spiralé, pourtant un vraie avancée, par la firme Olympus.

Références

1. Pennazio M. *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* 55, 58–95 (2023).
2. de Leusse A. *et al.* Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology* 132, 855–862; quiz 1164–1165 (2007).
3. Uchida G. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic yield of small bowel endoscopy in patients with overt small bowel bleeding. *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* 33, 66–82 (2021).
4. Estevinho M. M. *et al.* Very High Yield of Urgent Small-Bowel Capsule Endoscopy for Ongoing Overt Suspected Small-Bowel Bleeding Irrespective of the Usual Predictive Factors. *Diagn. Basel Switz.* 12, 2685 (2022).
5. Song J. H. *et al.* Video Capsule Endoscopy Optimal Timing in Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Diagn. Basel Switz.* 12, 154 (2022).
6. Snook J. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* 70, 2030–2051 (2021).
7. Chang J. Y. *et al.* Positive Fecal Occult Blood Test is a Predictive Factor for Gastrointestinal Bleeding after Capsule Endoscopy in Patients with Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Korean Multicenter CAPENTRY Study. *Clin. Endosc.* 53, 719–726 (2020).
8. Silva J. C. *et al.* Yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: A comparative study between premenopausal and menopausal women. *World J. Gastrointest. Endosc.* 10, 301–307 (2018).
9. Rondonotti E. *et al.* Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 40, 488–495 (2008).
10. Stang A. *et al.* Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *Br. J. Cancer* 80, 1440–1444 (1999).
11. Robles E. P.-C. *et al.* Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors. *World J. Gastrointest. Endosc.* 7, 652–658 (2015).
12. Pasha S. F. *et al.* Capsule Retention in Crohn's Disease: A Meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 26, 33–42 (2020).
13. Tai F. W. D. *et al.* Panenteric capsule endoscopy identifies proximal small bowel disease guiding upstaging and treatment intensification in Crohn's disease: A European multicentre observational cohort study. *United Eur. Gastroenterol. J.* 9, 248–255 (2021).
14. Rondonotti E. *et al.* Short article: Negative small-bowel cross-sectional imaging does not exclude capsule retention in high-risk patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 871–875 (2016).
15. Chetcuti Zammit S. *et al.* Use of small-bowel capsule endoscopy in cases of equivocal celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 91, 1312-1321.e2 (2020).
16. Luján-Sanchis M. *et al.* Role of capsule endoscopy in suspected celiac disease: A European multi-centre study. *World J. Gastroenterol.* 23, 703–711 (2017).
17. Zammit S. C. *et al.* Small bowel capsule endoscopy in refractory celiac disease: a luxury or a necessity? *Ann. Gastroenterol.* 34, 188–195 (2021).
18. Ferretti F. *et al.* Effectiveness of Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Suspected Complicated Celiac Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 20, 941-949.e3 (2022).
19. van Leerdam M. E. *et al.* Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 51, 877–895 (2019).
20. Yang J. *et al.* American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest. Endosc.* 91, 963-982.e2 (2020).
21. Kim W. *et al.* Predictors of Positive Video Capsule Endoscopy Findings for Chronic Unexplained Abdominal Pain: Single-Center Retrospective Study and Meta-Analysis. *Diagn. Basel Switz.* 11, 2123 (2021).

5

Les cinq points forts

- L'examen par capsule est l'examen de première intention pour explorer un saignement digestif inexpliqué, en cas d'endoscopies haute et basse non contributives.
- L'exploration de l'intestin grêle dans le cadre d'une maladie de Crohn connue est utile mais justifie de soigneusement rechercher une sténose à risque d'impaction. (Clinique, imagerie et capsule de calibrage).
- L'examen par capsule est recommandé pour l'exploration du grêle dans les situations de maladie cœliaque réfractaire ou équivoque.
- Concernant les polyposes génétiques digestives, l'examen par capsule n'est justifié, en règle générale, que pour le syndrome de Peutz-Jeghers.
- La capsule endoscopique n'a pas d'indication dans le bilan de douleurs abdominales.

Les nouvelles recommandations sur l'usage des biomarqueurs dans la prise en charge des cancers colorectaux

Christelle de la FOUCHARDIÈRE

Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille (France)
delafouchardierec@ipc.unicancer.fr

LIENS D'INTÉRÊT

À jour sur le site des JFHOD

MOTS-CLÉS

cancer colorectal ; biomarqueurs ; mutations *RAS* et *BRAF*

ABRÉVIATIONS

Toutes décrites dans le texte

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente en France l'un des cancers les plus fréquents, avec 47 582 nouveaux cas rapportés en 2023 (2e rang chez la femme et 3e chez l'homme). Il est également l'un des plus meurtriers et constitue la 2e cause de décès par cancer chez l'homme et la 3e chez la femme. Il s'agit d'un groupe de cancers pour lesquels de plus en plus de décisions médicales, chirurgicales et indications thérapeutiques sont basées sur l'analyse d'altérations moléculaires. L'apparition de nouveaux traitements et le déploiement des techniques d'analyse moléculaire disponibles ont incité l'Institut national du cancer (INCa) à coordonner, en 2021-22, un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pour actualiser les indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision dans les CCR. Cet article propose une synthèse des recommandations sur les biomarqueurs tissulaires nécessaires à la prise en charge des patients porteurs d'un CCR en 2023 et sur les indications thérapeutiques en rapport.

La carcinogenèse colorectale est un processus complexe se produisant habituellement par étapes, caractérisées par des altérations génétiques successives maintenant bien connues (1).

L'analyse (epi)génétique des CCR a permis de décrire trois grands sous-types, caractérisés par :

- L'instabilité chromosomique (75 % des CCR) (*chromosomal instability* - CIN), caractérisée par la présence de nombreuses anomalies chromosomiques impliquant des chromosomes entiers ou seulement des fragments chromosomiques.
- L'instabilité génétique type instabilité microsatellitaire (15 %) (*microsatellite instability* - MIN), caractérisée par la présence d'un déficit de la voie de réparation MMR dû soit à la présence de mutations inactivatrices des gènes MMR (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) d'origine germinale ou somatique, soit à l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*.
- L'hyperméthylation des îlots CpG (25 %) (*CpG island methylator phenotype* - CIMP), caractérisé par une hypométhylation globale de l'ADN (avec l'activation possible de certains oncogènes) et l'hyperméthylation des îlots CpG d'autres gènes (dont *MLH1, MGMT, HIC1*) entraînant l'extinction de leur expression.

Les voies de signalisation les plus fréquemment altérées dans les CCR sont la voie WNT/β-caténine (les gènes le plus fréquemment mutés étant *APC, CTNNB1* et *RNF43*) et la voie RAS/MAPK (*KRAS, NRAS, BRAF*) auxquelles s'associe l'instabilité génomique liée aux altérations *TP53*.

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

Quelles cibles moléculaires dans les CCR ?

Mutations des gènes *RAS* et *BRAF*, voie des MAPK

La voie de signalisation RAS (*Rat sarcoma virus*)/MAPK (*Mitogen activated protein (MAP) kinase (MAPK)*), située en aval de nombreux récepteurs de facteurs de croissance, dont celui du facteur de croissance épidermique (EGF), est très fréquemment impliquée dans la carcinogénèse colorectale. La dérégulation de cette voie de signalisation se produit par le biais de multiples mécanismes, y compris des mutations activatrices qui conduisent à une activation permanente de la protéine avec l'activation de la voie de signalisation en aval et/ou des gains du nombre de copies du gène (amplification).

- KRAS, NRAS et HRAS sont des protéines cytoplasmiques dotées d'une activité GTPase. Elles fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires qui permettent le transfert de l'information provenant des stimuli extracellulaires vers des protéines effectrices du noyau (facteurs de transcription et en protéines du cycle cellulaire) pour promouvoir la croissance, la différenciation, la prolifération et la survie des cellules. Ces protéines sont codées par les gènes *RAS* qui peuvent être mutés dans la moitié des CCR. Ces mutations sont des mutations activatrices, localisées dans certaines régions des gènes appelées *hot spots* mutationnels. *KRAS* est le gène le plus fréquemment muté, entre 30 et 45 % des CCR selon la localisation droite/gauche, suivi par *NRAS* (2-7 %) et *HRAS* (<1 %) (https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic). Les mutations *NRAS* et *KRAS* sont généralement mutuellement exclusives. Ces mutations placent les protéines RAS dans un état d'activation permanente (conformation liée au GTP), entraînant l'activation des protéines de la voie de signalisation en aval et déterminant une augmentation de la prolifération, de l'angiogenèse et de la motilité, ainsi qu'une diminution de l'apoptose et des modifications du métabolisme cellulaire.
- La protéine BRAF est une protéine de la famille des sérines/thréonines kinases s'intégrant également dans la voie de signalisation des MAPK. Elle est codée par le gène *BRAF*, localisé sur le bras long du chromosome 7. Les mutations *BRAF* sont identifiées en moyenne dans 14 % des cancers colorectaux, plus fréquentes à droite (26%) qu'à gauche (8 %) ou du rectum (3 %) (https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic). Les mutations *BRAF*-V600E et *RAS* sont habituellement mutuellement exclusives.

L'instabilité microsatellitaire

La réplication de l'ADN pendant la phase S du cycle cellulaire est un processus critique au cours des divisions cellulaires, soumis à une stricte régulation dont le résultat est contrôlé par plusieurs mécanismes de réparation. Le système de réparation des mésappariements de l'ADN est constitué des protéines MMR (*mismatch repair*), MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, qui agissent en hétérodimères fonctionnels : MSH2 avec MSH6 et MLH1 avec PMS2. La présence de mutations dans ces gènes entraîne un déficit fonctionnel du système (*deficient mismatch repair* ou dMMR), se traduisant par la diminution de la capacité de réparation des mésappariements de l'ADN, aussi bien pour les variations du nombre des répétitions des microsatellites, que pour les erreurs d'incorporation de nucléotides (substitutions). Les microsatellites sont de petites séquences nucléotidiques répétées, représentant environ 1,6 % du génome humain et qui ont la particularité d'être très facilement mutées lors de la division cellulaire. La mise en évidence de leur variation dans les tumeurs est facilement réalisable avec les techniques de biologie moléculaire et constitue un biomarqueur (tumeurs MSI-H). Les mutations des gènes MMR peuvent avoir une origine germinale (dans ce cas on parle de syndrome de Lynch) ou somatique. En plus des altérations de l'ADN, le déficit MMR peut être secondaire aux modifications épigénétiques des gènes *MLH1* (hyperméthylation du promoteur) et *MSH2* (délétion partielle ou totale du gène *EPCAM*, entraînant la méthylation du promoteur du gène *MSH2*, représentant 1 % des syndromes de Lynch). Les cancers colorectaux MSI-H sporadiques sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes, à un âge plus avancé, développés au niveau du côlon droit (81 % contre 58 % pour cancers colorectaux MSI-H reliés au syndrome de Lynch) et associés à une mutation du gène *BRAF* V600E (30 % des cas). Globalement, le phénotype MSI-H confère un excellent pronostic avec très peu d'évolution vers le stade métastatique, ce qui explique la proportion décroissante de MSI-H avec le stade (15-18 % dans les stades II, 9-10 % dans les stades III et 4-5 % dans les stades IV).

Les autres anomalies somatiques dont la recherche est recommandée : amplification/hyperexpression HER2 (FISH/IHC), mutations *NTRK*, *POLE* et *POLD1*

- HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) est une protéine membranaire codée par le gène *ERBB2*. HER2 est le seul membre de la famille EGFR qui ne lie pas de ligand et qui est activé par homo- ou hétéro-dimérisation. La surexpression de HER2 est généralement due à l'amplification du gène *ERBB2*, ce qui entraîne l'activation de HER2 indépendamment de l'homo ou hétéro-dimérisation. Dans le cancer colorectal, la surexpression de HER2/l'amplification de *ERBB2* a été identifiée dans 2 et 5 % des CCR tous stades confondus (2). La surexpression de HER2 et l'augmentation du nombre de copies d'*ERBB2* sont considérées comme des biomarqueurs prédictifs d'efficacité des traitements anti-HER2, mais de mauvaise réponse aux anti-EGFR (3, 4). Sur le plan clinique, les CCR avec surexpression de la protéine HER2 sont plus fréquemment associés à une localisation colique gauche ou du rectum, une fréquence plus importante de métastases pulmonaires, cérébrales et ovariennes (5, 6).
- Les gènes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3)* codent pour des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, TRKA, TRKB et TRKC (*tropomyosin receptor kinase*), qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire et la physiologie du système nerveux. Des fusions de gènes *NTRK* peuvent être retrouvées dans les CCR, conduisant à la formation d'un gène chimérique associant la partie 3' d'un gène *NTRK* et la partie 5' d'un autre gène (codant notamment pour des facteurs de transcription) et à la synthèse d'une protéine pourvue d'une activité constitutionnelle. Ces fusions sont rares dans les CCR (< 1 % des cas), et particulièrement associées à une localisation colique droite, un nombre élevé de mutations tumorales (médiane=53 mut/MB), une instabilité des microsatellites (MSI-H, 76 %) et un enrichissement en mutations *POLE*

et *POLD1* (7). Le dépistage des fusions *NTRK* peut être effectué par IHC, mais est le plus souvent recherché par séquençage (RNA-Seq). Les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) limitent la recherche des fusions *NTRK* aux patients avec une tumeur *RAS* et *BRAF* sauvages et dMMR.

- Les gènes *POLE* et *POLD1* codent pour des ADN polymérases impliquées dans la réplication de l'ADN au cours de la phase S du cycle cellulaire. Des mutations localisées dans la région codant pour le domaine exonucléase de *POLE* et plus rarement de *POLD1* ont été incriminées dans la survenue de CCR familiaux. Il s'agit d'altérations rares (environ 1 à 3 % des cas) qui s'accompagnent d'une charge mutationnelle très élevée (phénotype hypermuté) et d'une sensibilité élevée aux inhibiteurs PD-1/PD-L1 (8, 9).

Le rôle de l'anatomopathologiste dans la détermination des biomarqueurs

- Toute analyse de génétique somatique sur tissu nécessite une préparation, une qualification et une sélection des échantillons. Les analyses peuvent être réalisées sur un échantillon tissulaire issu de la tumeur primitive (de préférence sur un prélèvement avant chimiothérapie du fait du risque d'avoir une moindre qualité/quantité de matériel tumoral après traitement) ou d'une métastase (recommandations du NCCN et TNCD). Les recommandations conseillent de privilégier l'utilisation de l'échantillon le plus riche en cellules tumorales et/ou le plus récent. En effet, il a été montré que les marqueurs moléculaires standards sont similaires dans les deux types de prélèvements, primitif ou secondaire. Un minimum de 6 à 8 biopsies sur la lésion tumorale colorectale est recommandé, ainsi qu'une fixation en formol tamponné pendant au moins 6 heures pour permettre une phase pré analytique optimale sur biopsie. Pour les pièces opératoires, la durée de fixation recommandée est de 24 à 48 heures.
- Le diagnostic d'adénocarcinome colorectal infiltrant implique la recherche systématique d'une déficience du système MMR. Des critères histologiques tels que la présence d'un contingent mucineux, un stroma inflammatoire abondant, la présence de nombreux ganglions dans le curage ganglionnaire peuvent faire suspecter un statut dMMR. L'évaluation du statut MMR peut être réalisée par immunohistochimie ou par biologie moléculaire. Puisque cette recherche est systématique, elle doit être réalisée selon une séquence permettant d'obtenir un résultat avec les 2 techniques. Le plus logique est donc de réaliser l'immunohistochimie en première intention pour déterminer quelle protéine est perdue. En effet, le carottage des zones tumorales pour réalisation des techniques moléculaires risque d'épuiser le matériel, ne permettant pas d'individualiser la protéine défaillante. Dans les stades localisés, le résultat du test MMR doit être rendu 4 semaines au plus tard après la chirurgie afin d'être disponible au moment de la décision de chimiothérapie adjuvante en RCP. Dans un second temps, la biologie moléculaire confirmera le statut MSI-H et recherchera une éventuelle hyperméthylation de *MLH1* ou une mutation *BRAF*-V600E en fonction des résultats immunohistochimiques.
- Recherche d'une surexpression HER2 par IHC

  La surexpression de la protéines HER2 et l'amplification du gène ERBB2 peuvent être détectées respectivement par IHC et hybridation *in situ* (FISH ou SISH) chez les patients en échec de traitement qui pourraient bénéficier d'un traitement anti-HER2. Les critères diagnostiques de la positivité de HER2 dans les CCRm sont basés sur un consensus international publié en 2015 (10). Ils prennent en compte à la fois le pourcentage de cellules positives (< 10 %, 10-49 % et ≥ 50 %) mais également la localisation cellulaire du marquage (circonférentielle, basale ou latérale). Bien que le NGS soit capable de mettre en évidence une amplification, le plus souvent sur ADN extrait du bloc tumoral mais aussi sur ADN tumoral circulant, il n'existe pas de recommandations permettant l'utilisation de cette technique sans confirmation ultérieure par FISH (11).
- Pour permettre un examen de génétique somatique optimal, l'anatomopathologiste cercle une zone tumorale et réalise une évaluation de la « cellularité tumorale ». Il s'agit d'une évaluation du pourcentage de cellules tumorales par rapport aux cellules totales dont les éléments inflammatoires et le stroma, ayant un impact sur la validité du résultat de l'analyse moléculaire.

Séquençage de nouvelle génération sur ADN ou ARN

Identification des mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF*

Plusieurs techniques d'analyse existent. Le séquençage Sanger ou le pyroséquençage ainsi que les techniques ciblant les *hot spots* mutationnels, comme la PCR quantitative ou la ddPCR, ont perdu de leur importance devant l'essor du séquençage de nouvelle génération (NGS) sur panel de gènes. Le NGS permet l'analyse d'un nombre très élevé de cibles simultanément, en réalisant le séquençage de plusieurs régions génomiques (gènes en entier ou seulement certains exons porteurs de mutations récurrentes) sur des échantillons biologiques provenant de plusieurs patients, en économisant ainsi le matériel biologique et en réduisant le temps et le coût des analyses. L'analyse NGS peut être réalisée soit sur ADN génomique extrait de prélèvements tissulaires frais/congelés ou fixés en formol et inclus en paraffine voire à partir de l'ADN circulant (DNA-Seq), soit sur ADN complémentaire préparé à partir de l'ARN extrait des prélèvements tissulaires (RNA-Seq). Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (plateformes SeqOIA et AURAGEN), un séquençage du génome complet est mis à disposition pour les patients avec un cancer colorectal métastatique prétraité (au moins deux lignes de traitements) mais il nécessitait jusqu'à présent de disposer d'échantillons tumoraux congelés ce qui est rare en routine.

L'évaluation du statut MMR tumoral

Il peut être réalisée par une technique de biologie moléculaire ou par IHC. La technique de biologie moléculaire la plus

répandue est basée sur l'amplification d'un panel de cinq marqueurs mononucléotidiques (le panel NCI pentaplex) ; une tumeur est considérée comme présentant une instabilité des microsatellites (MSI-H) si au moins 3 marqueurs sont instables. La capacité du test à détecter l'instabilité microsatellitaire est fortement liée à la proportion d'ADN tumoral dans l'échantillon analysé ; les recommandations actuelles retiennent comme seuil, dans le CCR, un pourcentage de cellules tumorale de 20 % (INCa 2021). La concordance, dans le CCR, de l'instabilité microsatellitaire et de l'IHC est très bonne, un résultat négatif avec une de ces deux techniques ne nécessitant pas d'être complété par l'autre technique. Cependant, lorsqu'un traitement par immunothérapie est envisagé ou dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (INCa 2021).

L'ADN tumoral circulant

Les biopsies liquides qui détectent l'ADN tumoral circulant (ou ADNtc) pourraient modifier la prise en charge des patients atteints de CCR dans les années à venir avec des applications potentiellement nombreuses. Pour les stades précoces, l'ADNtc pourrait permettre l'évaluation de la maladie résiduelle moléculaire après chirurgie, le contrôle de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et la détection précoce de la récidive au cours de la surveillance. L'évaluation de l'ADNtc pourrait également compléter les analyses tissulaires standard en situation métastatique pour la caractérisation des altérations moléculaires tumorales, avec la possibilité supplémentaire de surveiller les mutations émergentes sous la pression sélective de la thérapie ciblée. Aujourd'hui, l'INCA ne recommande la détection de mutations de RAS et BRAF à partir de l'ADNtc que dans certains cas particuliers, (1) en l'absence de matériel tumoral disponible et/ou (2) en cas de nécessité d'obtenir les résultats dans un délai < 21 jours (uniquement pour la prise en charge d'un patient nécessitant une mise en traitement rapide) (recommandations INCA 2022).

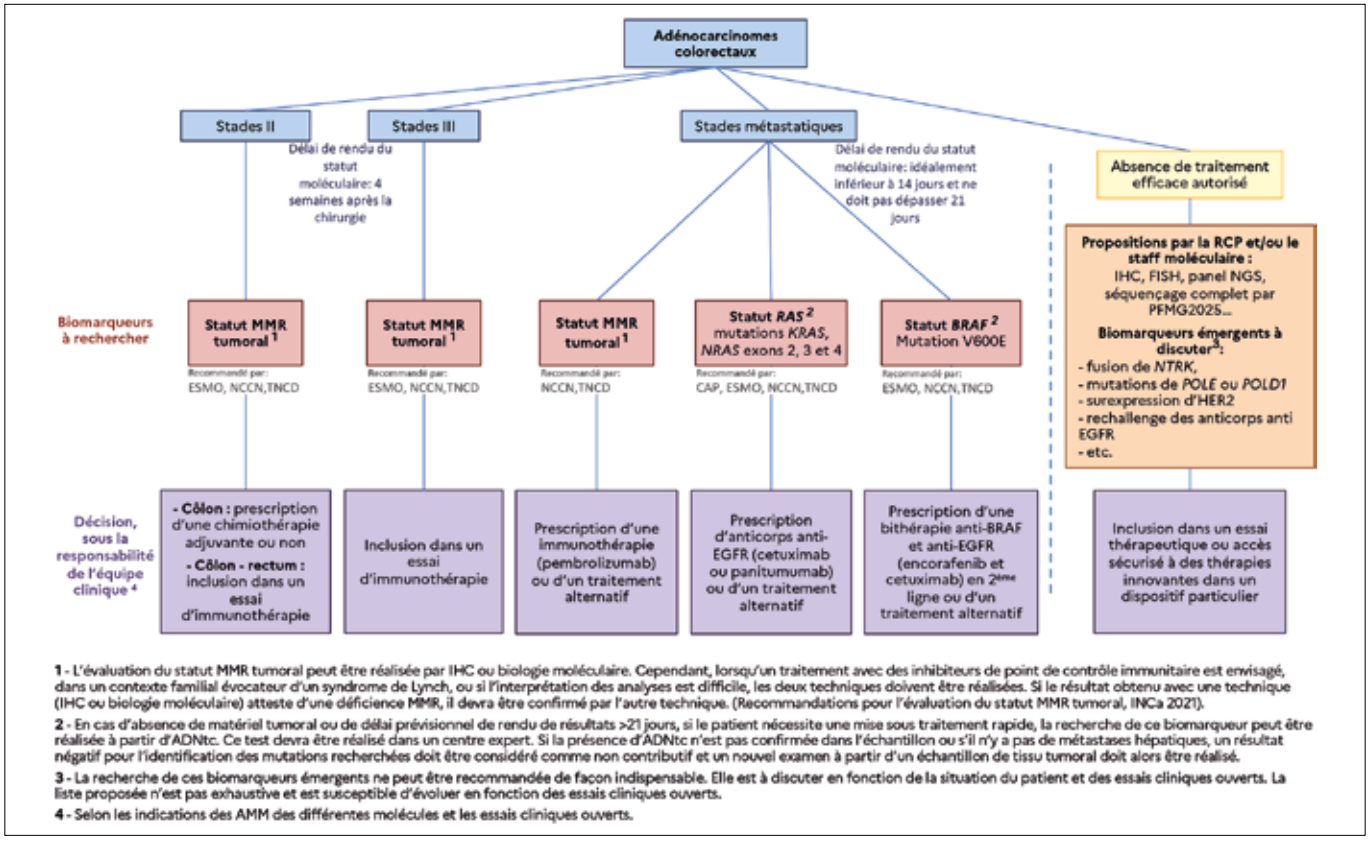
Quand demander la recherche de biomarqueurs dans les CCR ? Pourquoi ?

Stades localisés (figure 1 et tableau 1)

Cancers du côlon

L'évaluation du statut MMR est indispensable pour les tumeurs coliques non métastatiques car, compte tenu de leur bon pronostic, une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée pour les tumeurs coliques de stade II dMMR et sans facteur histopathologique péjoratif (=stade pT4b essentiellement) [TNCD] (12). En cas de statut dMMR/MSI-H, la réalisation d'une immunothérapie (néo)adjuvante pourra être proposée dans le cadre d'un essai thérapeutique si disponible (IMHOTEP NCT04795661). De plus, les patients avec tumeur colique dMMR/MSI-H sans mutation *BRAF*-V600E ou hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* seront orientés vers une consultation d'oncogénétique pour le dépistage du

Figure 1 : Analyse des biomarqueurs dans les adénocarcinomes colorectaux (recommandations de l'INCA)



1 - L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral, INCa 2021).

2 - En cas d'absence de matériel tumoral ou de délai prévisionnel de rendu de résultats >21 jours, si le patient nécessite une mise sous traitement rapide, la recherche de ce biomarqueur peut être réalisée à partir d'ADNtc. Ce test devra être réalisé dans un centre expert. Si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et un nouvel examen à partir d'un échantillon de tissu tumoral doit alors être réalisé.

3 - La recherche de ces biomarqueurs émergents ne peut être recommandée de façon indispensable. Elle est à discuter en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts. La liste proposée n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer en fonction des essais cliniques ouverts.

4 - Selon les indications des AMM des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

Tableau 1 : Récapitulatif des biomarqueurs dans les CRC (recommandations INCA)

Indication		Biomarqueurs à tester	But du test
Adénocarcinome non métastatique	Stade II-III	Statut MMR tumoral	Décision de prescription d'une chimiothérapie adjuvante ou inclusion dans un essai thérapeutique
Adénocarcinome colorectal métastatique		RAS (mutations *KRAS* et *NRAS* exons 2, 3 et 4)	Décision de prescription de cetuximab ou panitumumab
		Statut MMR tumoral	Décision de prescription d'immunothérapie
		BRAF (mutation V600E)	Altération de mauvais pronostic Indication de la bithérapie encorafenib et cetuximab
Adénocarcinome colorectal métastatique, en l'absence de traitement efficace autorisé		Sur proposition de la RCP et/ou du staff moléculaire : NGS (large panel ou panel fusion…), IHC, FISH, Séquençage dans le cadre du PFMG2025 (si matériel congelé disponible)…	Recherche d'une cible actionnable pour inclusion dans un essai thérapeutique

syndrome de Lynch (recommandation INCA 2022). L'évaluation du statut MMR est possible sur des lésions adénomateuses colorectales mais sa sensibilité est plus faible (recommandations INCA 2021).

Cancers du rectum

La stratégie thérapeutique des adénocarcinomes du rectum localisés repose sur un traitement néoadjuvant par chimiothérapie + radiochimiothérapie dans la plupart des cas. La recherche du statut MMR/MSI tumoral est recommandée, en particulier pour évaluer la possibilité d'inclusion dans des essais d'immunothérapie. Les données préliminaires d'un essai thérapeutique non randomisé suggèrent une grande efficacité de l'immunothérapie dans le traitement néoadjuvant des adénocarcinomes du rectum dMMR/MSI-H (13). Les recommandations concernant les modalités de recherche du statut MMR tumoral de même que les indications de consultation d'oncogénétique sont identiques à celles des tumeurs coliques.

Stades métastatiques

Aujourd'hui, la recherche d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)/instabilité des microsatellites (MSI-H), des mutations *KRAS* (exons 2, 3 et 4), *NRAS* (exons 2, 3 et 4) et *BRAF* (exon 15) est indispensable dès le diagnostic de tout CCR métastatique. À partir de la 2e ligne, chez un patient *RAS/BRAF* sauvage, seront recherchés une hyperexpression/amplification d'HER2/*ERBB2* (qui peut être effectuée par IHC/FISH) et une fusion *NTRK* (en particulier si statut dMMR/MSI-H) par RNASeq. En situation localement avancée inopérable ou métastatique, le délai de rendu du statut moléculaire doit être idéalement inférieur à 14 jours et ne doit pas dépasser 21 jours. À cette fin, un circuit local optimal doit être mis en place entre tous les intervenants impliqués dans sa détermination (l'oncologue, le chirurgien, l'anatomopathologiste et le biologiste moléculaire).

Les mutations RAS

Le rôle pronostique négatif des mutations *RAS* chez les patients atteints de cancer colorectal est controversé (14). Leur rôle prédictif comme biomarqueurs de résistance aux anticorps monoclonaux anti-EGFR, cetuximab et panitumumab, est en revanche établi depuis 2013. En effet, les résultats de plusieurs études de phase III avec anti-EGFR en 1re ligne ont permis de démontrer que le traitement par anti-EGFR chez les patients avec mutation *RAS* non seulement n'améliorait pas les résultats par rapport à la chimiothérapie (seule ou avec bevacizumab) mais, de surcroît, pouvait être délétère (15, 16). De ce fait, les mutations du gène *KRAS* (dans les exons 2-3-4) et *NRAS* (exons 2-3-4) sont désormais considérées comme des critères devant exclure les patients avec un CCRm d'un traitement par anti-EGFR. Elles sont à rechercher dès la 1re ligne métastatique, avant de prescrire un anti-EGFR mais peuvent également être réévaluées en cours de prise en charge pour discuter du rechallenge des anticorps anti-EGFR chez les patients ayant eu un bénéfice prolongé des anti-EGFR en 1re ligne (17). La mutation *KRAS*-G12C (substitution glycine-cystéine au niveau du codon 12) est une mutation retrouvée dans 3 à 4 % des CCR qui suscite beaucoup d'intérêt actuellement. Alors qu'elle est décrite comme un facteur de mauvais pronostic et de moins bonne réponse aux traitements conventionnels (18, 19), elle est ciblée par des inhibiteurs spécifiques dont le sotorasib, l'adagrasib et le divarasib sont les principaux représentants (20-22). Leur combinaison avec un anti-EGFR semble particulièrement intéressante pour les CCR (23,24). L'adagrasib est actuellement évalué, en 2e ligne, versus chimiothérapie, en combinaison avec le cetuximab, dans l'essai de phase III randomisé KRYSTAL-10 (NCT04793958). D'autres agents ciblant les mutations *KRAS*-G12D et -G12V sont également en cours de développement.

La mutation BRAF-*V600E*

Les mutations *BRAF* sont recherchées dès la 1re ligne métastatique, en même temps que les mutations *RAS*. La mutation *BRAF*-V600E a une valeur pronostique péjorative dans les CCR métastatiques retrouvée de façon uniforme dans la littérature (25). Son rôle prédictif sur la non-réponse aux anti-EGFR en première ligne de traitement a été controversée du fait de résultats contradictoires de 2 méta-analyses mais finalement l'étude FIRE4.5 a suggéré la supériorité d'une chimiothérapie associée au bevacizumab en 1re ligne (26-28). Aujourd'hui, le point essentiel pour la décision thérapeutique est de disposer dès la 1re ligne métastatique du statut MMR/MS du fait de l'association plus fréquente des mutations *BRAF*-V600E à une instabilité microsatellitaire (dans 20-30 % des cas). Pour les patients avec CCR *BRAF*-V600E/pMMR, le choix du traitement de première ligne métastatique repose sur une bi- ou tri-chimiothérapie + bevacizumab (29-31). En seconde ligne,

l'anti-*BRAF*, encorafenib, associé à un anti-EGFR, le cetuximab, s'est imposé comme traitement standard suite aux résultats de l'étude de phase III randomisée, BEACON (32). Les résultats de l'essai de phase III BREAKWATER qui étudie la combinaison encorafenib + cetuximab ± chimiothérapie, en première ligne métastatique, sont attendus (NCT04607421).

Instabilité microsatellitaire

La prise en charge des CCRm dMMR/MSI-H a été révolutionnée depuis l'arrivée, dans le panorama thérapeutique en oncologie, des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) (33-35). Tout patient avec CCR métastatique dMMR/MSI-H est aujourd'hui candidat à un traitement par immunothérapie anti-PD-1 (pembrolizumab) en première ligne métastatique et quel que soit le statut mutationnel *RAS*/*BRAF* (33). Le pembrolizumab s'est, en effet, révélé significativement supérieur au traitement de chimiothérapie standard (LV5FU2 + oxaliplatine/irinotecan +/- bevacizumab ou cetuximab) dans l'étude de phase III KEYNOTE-177. Son bénéfice se traduisait par une augmentation de la survie sans progression (16,5 mois *vs.* 8,2 mois (HR=0.59, IC 95 %0.45-0.79), du taux de réponse (45,1 *vs*. 33,1 %) mais pas de la survie globale (non atteinte avec pembrolizumab [IC95 % 42.9-NA] *vs*. 36,7 mois [27.6-NA] (HR=0.74 ; IC95 %, 0.53-1.03; P= 0.0359). La qualité de vie était améliorée par le pembrolizumab dont les effets secondaires étaient significativement moins importants que ceux de la chimiothérapie (36). Les résultats de l'étude Checkmate-8HW ont récemment montré une supériorité en survie sans progression de la combinaison nivolumab + ipilimumab en comparaison à un traitement standard (par chimiothérapie + thérapie ciblée) laissé au choix de l"investigateur. L'étude avait randomisé 839 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité des microsatellites (MSI-H) ou un déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Il y avait 3 bras de traitement mais seule la comparaison entre nivolumab + ipilimumab *vs* traitement standard ont été présentés. Après 24,3 mois de suivi médian, 72 % des patients traités par nivolumab + ipilimumab et 14 % des patients traités par chimiothérapie étaient en vie, sans progression de la maladie deux ans après le début du traitement traduisant une diminution du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au bras contrôle de 79 % (HR 0.21 [95 % CI 0.14–0.32] ; P < 0.0001). Pour l'instant il n'existe pas d'AMM pour la combinaison nivolumab + ipilimumab dans cette situation. Lorsqu'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle est envisagé, la double confirmation du statut MSI-H en biologie moléculaire et dMMR par IHC est indispensable.

Amplification du gène ERBB2/hyperexpression de la protéine HER2

La découverte d'une hyperexpression HER2 chez un patient avec CCR métastatique *RAS* sauvage peut permettre un traitement anti-HER2 après échec d'un traitement de 1re ligne. Plusieurs études de phase II ont évalué des inhibiteurs HER2 en monothérapie ou en combinaison avec des taux de réponse intéressants, compris entre 30 et 45 %. Il est important de noter que les patients avec un CCR muté *KRAS* étaient fréquemment exclus de ces essais cliniques et que le taux de réponse aux anti-HER2 dans les cohortes *RAS* muté semble inférieur à ceux des CCR *RAS* sauvage. Pour l'instant, aucun anti-HER2 n'a d'AMM européenne dans les CCRm mais le tucatinib a été approuvé en janvier 2023 par la FDA en association au trastuzumab chez les patients avec CCRm, RAS sauvage, prétraités (5FU/capecitabine, oxaliplatine, irinotecan). Dans l'essai de phase II non randomisé MOUNTAINEER, l'association tucatinib (300 mgx2/j-voie orale) -trastuzumab (8 mg/kg en dose de charge initiale, puis 6 mg/kg tous les 21 jours), a en effet permis d'obtenir un taux de réponse de 38,1 % (IC95 %, 27,7-49,3) dont 4 % de réponses tumorales complètes (37). La durée médiane de la réponse était de 12,4 mois (IC95 %, 8,3–25,5). Une stabilisation tumorale était observée dans 33 % des cas permettant au total un taux de contrôle de la maladie de 71 %. En France, la prescription hors AMM d'une combinaison trastuzumab-lapatinib ou trastuzumab-pertuzumab peut être discutée en RCP, en présence d'une hyperexpression/amplification de HER2/ERBB2, en l'absence d'essai clinique ouvert dans cette indication.

Réarrangements/fusions du gène NTRK

Des réponses tumorales ont été observées, dans les CCRm avec fusion *NTRK* avec les inhibiteurs des protéines de fusion TRK, larotrectinib ou entrectinib, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique prétraités (38, 39). Le larotrectinib et l'entrectinib ont obtenu une AMM européenne agnostique, en cas de fusion *NTRK*, chez des patients prétraités, mais ne sont pas remboursés en France.

En cas de résistance ou d'intolérance aux traitements standards autorisés, il est possible de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire et/ou staff moléculaire, la recherche d'éventuelles autres altérations moléculaires actionnables qui permettraient en premier lieu l'inclusion dans un essai clinique ouvert ou un accès sécurisé à des thérapies innovantes dans un dispositif particulier.

Conclusion

De grands progrès ont été réalisés dans le développement des tests d'analyse moléculaire des cancers colorectaux mais leur valeur propre, indépendante, et leur déploiement restent encore inégaux. Les recommandations de l'INCA permettent aujourd'hui d'harmoniser la prise en charge des patients atteints de CCR sur le territoire français. De nouvelles approches, notamment les méthodes basées sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant et l'analyse de l'environnement péri tumoral sont développées et pourraient permettre d'affiner la prise en charge des patients avec un traitement de plus en plus personnalisé. Néanmoins, ils doivent être évalués de façon prospective avant d'être pleinement intégrés dans la pratique courante. Par ailleurs, le futur verra peut-être s'intégrer d'autres biomarqueurs comme diverses protéines, vésicules extracellulaires (exosomes), variantes génétiques spécifiques, transcriptions de gènes, microARN (miRNA), longs ARN non codants (lncRNA) et modèles épigénétiques dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal.

Références

1. Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Cotter MB, éditeurs. Pathology and Epidemiology of Cancer [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-35153-7
2. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, *et al.* Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. Annals of Oncology. mai 2018;29(5):1108-19.
3. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, *et al.* HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. The Oncologist. 1 oct 2019;24(10):1395-402.
4. Raghav K, Loree JM, Morris JS, Overman MJ, Yu R, Meric-Bernstam F, *et al.* Validation of *HER2* Amplification as a Predictive Biomarker for Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precision Oncology. déc 2019;(3):1-13.
5. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Aglietta M, Martino C, Ciardiello F, Marsoni S, *et al.* Central Nervous System as Possible Site of Relapse in ERBB2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: Long-term Results of Treatment With Trastuzumab and Lapatinib. JAMA Oncol. 1 juin 2020;6(6):927-9.
6. Li JL, Lin SH, Chen HQ, Liang LS, Mo XW, Lai H, *et al.* Clinical significance of HER2 and EGFR expression in colorectal cancer patients with ovarian metastasis. BMC Clin Pathol. 2019;19:3.
7. Wang H, Li ZW, Ou Q, Wu X, Nagasaka M, Shao Y, *et al*. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability. Cancer Med. juill 2022;11(13):2541-9.
8. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, *et al*. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(3):207-16.
9. Rousseau B, Bieche I, Pasmant E, Hamzaoui N, Leulliot N, Michon L, *et al*. PD-1 blockade in solid tumors with defects in polymerase epsilon. Cancer Discov. 10 avr 2022;candisc.0521.2021.
10. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penaullt-Llorca F, Viale G, Risio M, *et al.* Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. nov 2015;28(11):1481-91.
11. Spitzer E, Cervera P, André T, Cohen R. [Targeting HER2 in colorectal cancer]. Bull Cancer. avr 2023;110(4):402-11.
12. Deng Z, Qin Y, Wang J, Wang G, Lang X, Jiang J, *et al*. Prognostic and predictive role of DNA mismatch repair status in stage II-III colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Clinical Genetics. janv 2020;97(1):25-38.
13. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, *et al.* PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 23 juin 2022;386(25):2363-76.
14. Yokota T. Are KRAS/BRAF mutations potent prognostic and/or predictive biomarkers in colorectal cancers? Anticancer Agents Med Chem. févr 2012;12(2):163-71.
15. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 12 sept 2013;369(11):1023-34.
16. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, *et al.* Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 15 déc 2015;21(24):5469-79.
17. Cremolini C, Montagut C, Ronga P, Venturini F, Yamaguchi K, Stintzing S, *et al.* Rechallenge with anti-EGFR therapy to extend the continuum of care in patients with metastatic colorectal cancer. Front Oncol. 2022;12:946850.
18. Ciardiello D, Chiarazzo C, Famiglietti V, Damato A, Pinto C, Zampino MG, *et al.* Clinical efficacy of sequential treatments in KRASG12C-mutant metastatic colorectal cancer: findings from a real-life multicenter Italian study (CRC-KR GOIM). ESMO Open. oct 2022;7(5):100567.
19. Chida K, Kotani D, Masuishi T, Kawakami T, Kawamoto Y, Kato K, *et al.* The Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study. Oncologist. oct 2021;26(10):845-53.
20. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, *et al.* KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 24 2020;383(13):1207-17.
21. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, Pelster MS, Sabari JK, Hafez N, *et al.* Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a *KRAS* ^{G12C} Mutation. JCO. 1 sept 2023;41(25):4097-106.
22. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, Miller WH, Garralda E, Forster MD, *et al.* Single-Agent Divarasib (GDC-6036) in Solid Tumors with a *KRAS* G12C Mutation. N Engl J Med. 24 août 2023;389(8):710-21.
23. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SHI, *et al*. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 5 janv 2023;388(1):44-54.
24. Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Paez D, Taieb J, *et al.* LBA10 Sotorasib plus panitumumab versus standard-of-care for chemorefractory KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 300 phase III study. Annals of Oncology. oct 2023;34:S1266.
25. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, *et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 15 oct 2014;20(20):5322-30.
26. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, *et al.* Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 9 juin 2015;112(12):1888-94.
27. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, *et al.* Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. mars 2015;51(5):587-94.
28. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Eucker J, *et al.* FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. J Clin Oncol. 1 sept 2023;41(25):4143-53.
29. 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. oct 2015;16(13):1306-15.
30. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Rossini D, Pietrantonio F, Cordio SS, *et al.* Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. JCO. 20 mai 2019;37(15_suppl):3508-3508.
31. 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 Cancer. JCO. 20 août 2020;38(28):3314-24.
32. 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. JCO. 1 févr 2021;39(4):273-84.

33. André 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. 3 déc 2020;383(23):2207-18.

34. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1182-91.

35. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 10 mars 2018;36(8):773-9.

36. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, *et al.* Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. mai 2021;22(5):665-77.

37. Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, *et al.* Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. mai 2023;24(5):496-508.

38. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, *et al.* Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531-40.

39. Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, *et al.* Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discovery. 1 avr 2017;7(4):400-9.

Remerciements

Co-auteurs : Cornel Popovici, Flora Poizat, Emmanuel Mitry.

5.

Les cinq points forts

- En situation de cancer colo-rectal métastatique, le choix de la première ligne thérapeutique est guidé par les altérations moléculaires *de RAS, BRAF* et le statut dMMR/MSI.
- Parmi les altérations de *RAS*, le gène *KRAS* est le plus fréquemment muté (30 et 45 % des CCR selon la localisation droite/gauche), suivie par *NRAS* (2-7 %) et *HRAS* (<1 %).
- Les mutations de *BRAF* sont identifiées en moyenne dans 14 % des cancers colorectaux, plus fréquemment à droite (26 %) qu'à gauche (8 %) et dans 3 % des cancers du rectum
- Les mutations de *BRAF*-V600E et *RAS* sont habituellement mutuellement exclusives.
- Tout patient avec CCR métastatique dMMR/MSI-H est candidat à un traitement par immunothérapie anti-PD-1 en 1ère ligne quel que soit le statut mutationnel *RAS/BRAF.*

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)

➔ Carence martiale : comment l'explorer et la traiter en pratique ?

Alain ATTAR (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? Le diagnostic de carence martiale peut systématiquement être écarté en cas de :

- ❍ A. Ferritinémie à 15 ng/mL.
- ❍ B. Ferritinémie à 30 ng/mL.
- ❍ C. Ferritinémie à 45 ng/mL.
- ❍ D. Ferritinémie à 100 ng/mL.
- ❍ E. Ferritinémie à 150 ng/mL.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle de ces situations n'est pas associée à une carence martiale ?

- ❍ A. Le cancer colique.
- ❍ B. L'amylose.
- ❍ C. Les régimes hypocaloriques répétés.
- ❍ D. La giardiase.
- ❍ E. Les malformations veineuses intestinales.

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas d'anémie par carence martiale avec hémoglobinémie à 9 g/dL :

- ❍ A. Chez une femme de 25 ans réglée sans symptômes digestifs, l'endoscopie bidirectionnelle est indiquée.
- ❍ B. Chez un homme de 30 ans sans symptômes digestifs, l'endoscopie bidirectionnelle est indiquée.
- ❍ C. Chez une femme de 50 ans réglée sans symptômes digestifs, la supplémentation martiale est licite seule en première intention.
- ❍ D. Chez un homme de 60 ans avec dysphagie, la coloscopie doit être pratiquée en première intention, en plus de la gastroscopie.
- ❍ E. Chez un homme de 35 ans avec maladie de Crohn colique connue en rémission endoscopique, la vidéocapsule doit être réalisée en première intention.

➔ Causes extra-digestives de vomissements chez l'adulte

Julie RICARD (Biarritz)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle peut orienter vers le diagnostic de syndrome des vomissements cycliques idiopathiques ?

- ❍ A. On ne retrouve pas d'antécédents familiaux de migraine.
- ❍ B. Les vomissements sont quotidiens pendant 2 mois sans intervalle libre.
- ❍ C. Les vomissements sont déclenchés par le manque de sommeil.
- ❍ D. Le patient est nauséeux entre les crises de vomissements.
- ❍ E. L'amytriptiline ne peut jamais être envisagée en traitement de fond dans les cas sévères.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant l'hyperémesis cannabinoïde, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Il peut survenir chez un consommateur ponctuel de cannabis.
- ❍ B. Le jeûne ne peut pas être un facteur déclenchant de vomissements dans ce cadre.
- ❍ C. Les crises de vomissements sont améliorées par les douches froides.
- ❍ D. L'hydratation, la prescription d'IPP et d'antiémétiques est le premier traitement à prescrire en cas de suspicion d'hyperémesis cannabinoïde.
- ❍ E. Le patient peut reprendre sa consommation de cannabis ultérieurement sans aucun risque.

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de vomissements aigus survenant chez un patient sans antécédent, le traitement antiémétique de première intention à privilégier est ?

- ❍ A. Métoclopramide.
- ❍ B. Ondansétron.
- ❍ C. Largactil.
- ❍ D. Scopolamine.
- ❍ E. Halopéridol.

➔ Œsophagites rares

Vincent QUENTIN (St Brieuc)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant l'œsophagite herpétique, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Elle est très majoritairement en lien avec HSV-1.
- ❍ B. Elle n'est jamais fébrile.
- ❍ C. Elle atteint principalement le tiers proximal de l'œsophage.
- ❍ D. Elle ne guérit pas en l'absence de traitement.
- ❍ E. Les biopsies doivent être pratiquées au centre des lésions.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant les œsophagites médicamenteuses, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Seuls les antibiotiques peuvent être incriminés.
- ❍ B. La symptomatologie clinique est très spécifique.
- ❍ C. Il existe un aspect endoscopique assez typique sous la forme de « kissing ulcers ».
- ❍ D. Les modalités d'ingestion des médicaments n'ont aucun lien avec l'apparition de l'œsophagite.
- ❍ E. Il n'existe pas de séquelle des œsophagites médicamenteuses.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant l'œsophage noir, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Les lésions endoscopiques s'étendent fréquemment à la partie haute de la muqueuse fundique.
- ❍ B. Il concerne principalement les femmes âgées.
- ❍ C. Une anticoagulation curative est la clé du traitement.
- ❍ D. Le traitement initial repose en premier lieu sur le remplissage vasculaire.
- ❍ E. La prise en charge chirurgicale est quasiment systématique.

➔ Hyperlymphocytose duodénale hors maladie cœliaque

Georgia MALAMUT (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ?

- ❍ A. La recherche de Norovirus s'effectue uniquement par PCR sur les biopsies digestives.
- ❍ B. Les examens parasitologiques des selles sont inutiles pour le diagnostic de lambliase intestinale.
- ❍ C. L'infection à *H. pylori* est une cause d'hyperlymphocytose duodénale.
- ❍ D. Une sprue tropicale n'est observée que chez les patients immunodéprimés.
- ❍ E. La supplémentation en immunoglobulines permet de réduire l'hyperlymphocytose duodénale observée chez les patients avec déficit immunitaire commun variable.

Question 2

1 seule réponse exacte

A propos de l'entéropathie auto-immune, laquelle des propositions suivantes est exacte ?

- ❍ A. Les anticorps anti-entérocytes ou anti-AIE75kDa sont nécessaires au diagnostic.
- ❍ B. Des lésions d'apoptose glandulaire peuvent être observées en même temps qu'une hyperlymphocytose duodénale.
- ❍ C. Les colites microscopiques associées sont majoritairement de type collagène.
- ❍ D. Les thérapies ciblées ne permettent pas la régression totale de l'hyperlymphocytose.
- ❍ E. Les lésions prédominent dans le grêle proximal.

Question 3

1 seule réponse exacte

À propos des lymphoprolifératıons intestinales indolentes, laquelle des propositions suivantes est exacte ?

- ❍ A. Elles sont toujours associées à une entéropathie autoimmune ou inflammatoire.
- ❍ B. Elles comportent en général une infiltration lymphomateuse monomorphe à petites cellules.
- ❍ C. Le diagnostic repose uniquement sur l'utilisation des techniques d'immunohistochimie.
- ❍ D. Le budésonide est inefficace.
- ❍ E. Elles ne se compliquent jamais de lymphome intestinal invasif.

➔ Y a-t-il une place pour les probiotiques dans la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ?

Jean-Marc SABATE (Bobigny)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant les arguments pour un rôle du microbiote au cours du SII, laquelle est fausse ?

- ❍ A. L'apparition du SII peut faire suite à une infection gastro-intestinale dans environ 20 % des cas.
- ❍ B. Un traitement antibiotique du SIBO peut avoir un effet sur les symptômes digestifs.
- ❍ C. Il existe des différences dans la composition du microbiote intestinal entre les patients atteints du SII et les sujets sains.
- ❍ D. Des modifications du métabolisme des acides biliaires via le microbiote ont été décrites chez les patients avec SII-D en lien avec la fréquence et la consistance des selles.
- ❍ E. Les anomalies du microbiote sont présentes chez tous les patients avec SII.

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes d'action des probiotiques chez les patients avec SII, quelle est la proposition fausse ?

- ❍ A. Un effet antinociceptif par induction de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes a été démontré sur modèle murin avec certains probiotiques.
- ❍ B. Certains probiotiques peuvent prévenir l'hypersensibilité en renforçant la barrière épithéliale dans des modèles animaux.
- ❍ C. Certains probiotiques peuvent chez l'homme avoir un effet anti-inflammatoire en normalisant un ratio de cytokine pro-inflammatoire en situation basale.
- ❍ D. Tous les probiotiques utilisés chez les patients avec SII induisent pendant la phase de traitement une modification du microbiote fécal.
- ❍ E. La prise d'un probiotique chez l'homme induit une excrétion fécale de ce probiotique qui diminue rapidement après l'arrêt du traitement.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant l'efficacité et l'utilisation des probiotiques au cours du SII, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Les études cliniques sur le SII ne suivent pas le plus souvent les critères d'agrément des médicaments (critère composite).
- ❍ B. On ne peut extrapoler l'efficacité d'un probiotique avec études cliniques positives à un probiotique qui n'aurait pas fait l'objet d'études.
- ❍ C. Les tests d'analyse individuelle du microbiote sont utiles pour le choix du probiotique.
- ❍ D. Le risque relatif d'avoir un événement indésirable n'est pas significativement plus élevé avec les probiotiques qu'avec le placebo.
- ❍ E. Les probiotiques, à l'exception de quelques-uns, ne ciblent pas un transit particulier et peuvent donc être prescrits pour tous les sous-types de transit.

Carence martiale : comment l'explorer et la traiter en pratique quotidienne

Alain ATTAR

Cabinet GastrOuest - 10 rue Margueritte 75017 Paris (France)
alain.attar7@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères diagnostiques en fonction du contexte
- Connaître les principales causes
- Savoir hiérarchiser les examens complémentaires en fonction de l'enquête clinique
- Connaître les principes et modalités pratiques du traitement

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Carence martiale, anémie, ferritine

ABRÉVIATIONS

MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), AINS (anti inflammatoire non stéroïdien)

Introduction

La carence martiale peut être isolée ou associée une anémie. L'anémie est une situation clinique extrêmement fréquente qui représentait 1,78 milliard de personnes en 2019 dans le monde avec pour principale cause la carence martiale, le plus souvent en rapport avec une malnutrition, la thalassémie, la drépanocytose et le paludisme (1). Dans les pays européens, la carence d'apport est moins fréquente. Le mécanisme physiopathologique de la carence est le plus fréquemment lié aux menstruations, aux saignements chroniques d'origine digestive ou à une malabsorption (2).

Physiologie et physiopathologie

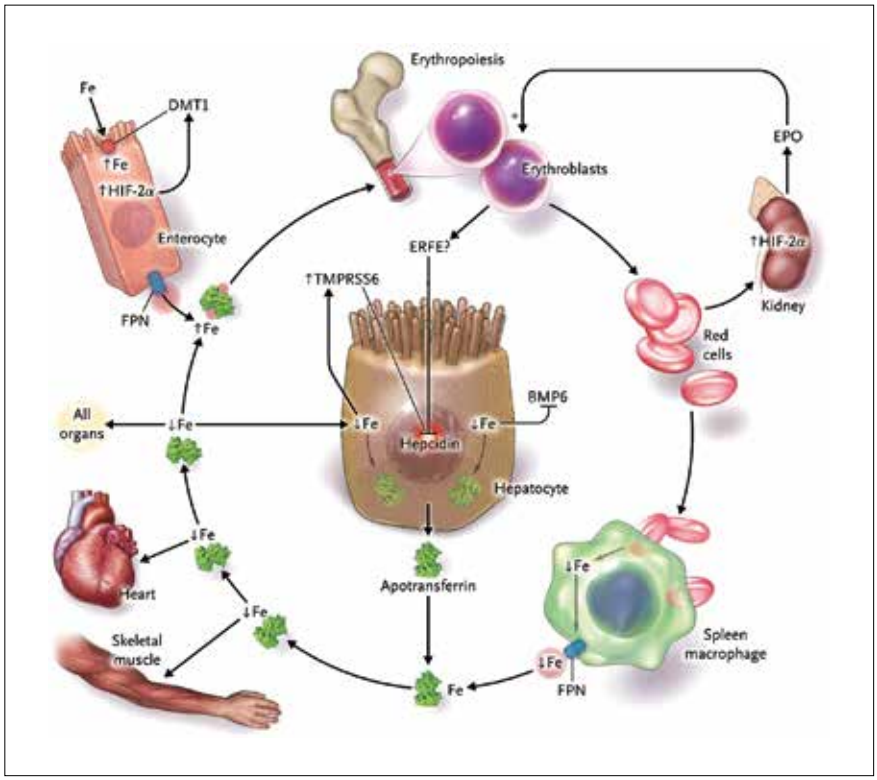
La quantité de fer de l'organisme est d'environ 3 grammes (g) chez un sujet adulte. Il est principalement localisé dans l'hémoglobine contenue dans les globules rouges (2,5 g), la myoglobine (0,13 g) et les enzymes intra-cellulaires (0,15 g). Le stockage du fer non actif métaboliquement est lié à la ferritine intra-cellulaire et représente entre 0,5 et 1 g, essentiellement dans le foie (2). Chaque mL de sang contient 0,5 mg de fer. L'apport alimentaire quotidien en régime équilibré occidental est de 15 à 20 mg/j. La viande et le poisson contiennent du fer héminique (relié à l'hème), deux fois plus absorbé que le fer non héminique contenu dans les laitages et les légumes. À l'état normal, seulement 10 % du fer alimentaire est absorbé, ce qui compense les pertes qui sont de l'ordre de 1 à 2 mg/j, par desquamations cellulaires digestives, urinaires ou gynécologiques. Les besoins en fer alimentaire sont plus importants pendant la croissance (10 fois plus par kg de poids chez un enfant d'un an par rapport à l'adulte), les menstruations (équivalent de 0,8 mg/j de perte en sus) et la grossesse (2,5 à 5 mg/j). Les recommandations d'apport quotidien en fer sont de ce fait de 11, 18, 27 et 8 mg/j respectivement chez l'enfant de 7 à 12 mois, la femme non ménopausée, pendant la grossesse et chez l'homme adulte.

Une fois absorbé, l'élément fer se présente sous forme ferrique (Fe^{3+}) ou ferreuse (Fe^{2+}). Il est essentiel au transport de l'oxygène dans les chaines respiratoires cellulaires. Selon son statut chimique oxydé ou réduit, le fer perd ou gagne des électrons.

Le cycle du fer est complexe (figure 1). Le fer quotidiennement utilisé par l'organisme vient essentiellement du recyclage. Plus de 20 protéines régulent le métabolisme martial. L'hepcidine est la molécule centrale de ce cycle, jouant un

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

Figure 1. Cycle du fer [selon Camaschella *et al* (3)]



rôle sur l'absorption entérocytaire du fer, synthétisée par l'hépatocyte en réponse à une surcharge en fer de l'organisme ou à un syndrome inflammatoire et à l'inverse, inhibée en cas de carence/déplétion en fer. Son inhibition permet une augmentation de l'absorption du fer au niveau de l'entérocyte. Le transfert du fer vers le secteur sérique à partir de l'entérocyte et des macrophages, ayant recyclé le fer après destruction des érythrocytes, est opéré par la ferroportine. Le transport entre les compartiments est assuré par la transferrine (3).

Connaître les critères diagnostiques en fonction du contexte

Les symptômes liés à la carence martiale peuvent être l'asthénie, des céphalées, une baisse de concentration, le syndrome des jambes sans repos, une alopécie, une koilonychie, glossite et perlèche, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque ou d'une ischémie myocardique. Ces symptômes sont souvent ignorés ou sous-estimés en l'absence d'anémie constituée. En cas d'anémie constituée, les symptômes sont la dyspnée, la pâleur cutanéomuqueuse, un angor récent. Le diagnostic peut également être fait suite à un saignement extériorisé. L'extériorisation peut être d'origine gynécologique, ménorragies ou métrorragies, ou des rectorragies d'origine proctologique ou rectocolique gauche (hématochezie). Extériorisée et négligée ou non extériorisée, la perte de sang chronique conduit à une perte de fer non compensée, puis à la carence martiale, puis à la diminution régulière de l'hémoglobine conduisant à une anémie chronique parfois sévère.

Le diagnostic biologique repose essentiellement sur la mesure de la ferritinémie, test de référence qui est le marqueur biologique le plus précoce. La chronologie biologique lors de l'installation d'une carence est, du plus précoce au plus tardif (tableau 1) : baisse de la ferritinémie, augmentation de la transferrine et du coefficient de saturation en fer, anémie arégénérative avec anomalies corpusculaires (microcytose, anisocytose, hypochromie, poikylocytose) et enfin retentissement sur les autres lignées (thrombocytose,

Tableau 1 : Conséquences d'une carence en Fer

1	Diminution réserve tissulaire	**Dim FERITINE sérique**
2	Augmentation TRANSFERRINE Augmenter l'absorption Augmenter la délivrance	**Aug TRANSFERRINE** Aug CTF (capacité totale de fixation de la transferrine) Dim CS < 16 %
3	Dim des réserves médullaires	**Augmentation Récepteur à la transferrine** Dim sidéroblastose médullaire
4	Epuisement des réserves	Dim FER SERRIQUE
5	Atteinte de l'ERYTHROPOIESE	**Dim Hb (ANEMIE)** ANISOCYTOSE Aug IDR **MICROCYTOSE** (VGM < 80 f l) **HYPOCHROMIE** (TCMH < 27 pg) Dim GR
6	Compensation de l'Hématopoïèse	Aug ERYTHROPOIETINE **Aug PLAQUETTES** arrégénérative

polynucléose). Les anomalies corpusculaires sont évocatrices mais ne sont pas utilisées pour le diagnostic positif tandis que les dosages plus complexes comme celui de l'érythropoïétine ne sont pas utilisés au bilan diagnostique de première intention. Le taux sérique de ferritine permettant le diagnostic de carence martiale n'a pas de limite inférieure bien définie. Les seuils en dessous desquels une carence martiale est présente peuvent varier de 15 à 100 ng/ml, ce qui représente une amplitude importante. Celle-ci est expliquée en partie car le seuil est corrélé à l'étude du fer médullaire (coloration de Perls), qui constitue le gold standard diagnostique. Cette amplitude est également expliquée par les facteurs confondants potentiels tels que le syndrome inflammatoire chronique. Selon les internistes et les hématologues, un seuil de ferritinémie inférieur à 30 ng/ml permet le diagnostic de carence martiale (3). Un seuil de 45 ng/ml a été retenu par l'association de gastro-entérologie américaine (4) avec une sensibilité et une spécificité à respectivement de 85 et 92 %.

Il n'y a donc pas de seuil reconnu universellement et il faut retenir qu'un taux de ferritinémie inférieur à 45 ng/ml peut déjà correspondre à une carence martiale. En cas d'inflammation chronique ou d'insuffisance rénale chronique avancée, le taux de ferritine varie et il faut s'aider des marqueurs biologiques d'inflammation, du coefficient de saturation de la transferrine et éventuellement du récepteur soluble de la transferrine pour raisonner (tableau 2). Ce dernier est la forme soluble et circulante du récepteur membranaire à la transferrine des érythrocytes. Il augmente en cas de carence martiale sans être influencé par une situation inflammatoire. Il est cependant modifié par toutes les conditions qui stimulent l'érythropoïèse (polyglobulie secondaire, anémies hémolytiques, myélodysplasie, carence en vitamine B12…) ce qui en diminue sa reproductibilité. Le calcul du **ratio récepteur soluble de la transferrine/log ferritine** pourrait diminuer l'impact de ces variations mais il n'est pas validé. Il est néanmoins utile en cas d'anémie par carence martiale suspectée dans un contexte inflammatoire et hors maladie hématologique connue ou suspectée. Un exemple de prise en compte de cet état inflammatoire dans le diagnostic de carence martiale concerne les MICI, pour lesquelles l'organisation européenne pour les maladies inflammatoires digestives a proposé de définir une carence en fer pour un taux de ferritinémie inférieur à 30 ng/ml en cas de MICI non active cliniquement, biologiquement et endoscopiquement et, à l'inverse, en cas de MICI active, un taux de ferritinémie jusqu'à 100 ng/ml (5). Finalement, si le diagnostic n'est toujours pas validé après ce bilan, il est possible de s'aider d'un test thérapeutique avec une supplémentation martiale orale ou parentérale suivie d'un dosage de l'hémoglobinémie 2 semaines plus tard : un taux d'hémoglobinémie supérieur à 10 g/dL valide rétrospectivement le diagnostic de carence martiale dans le cadre d'une anémie multifactorielle (6).

Connaître les principales causes

Les principales causes de carence martiale sont indiquées dans le tableau 3. Elles peuvent être classées en :

- Augmentation des pertes physiologiques
- Augmentation des besoins, (croissance ou grossesse)
- Carence d'apport (malnutrition, régimes végétariens
- Perte excessive
- Malabsorption
- Origine génétique

En gastro-entérologie, les ulcérations gastro-duodénales qu'elles soient liées à *Helicobacter pylori* ou non, à un traitement médicamenteux gastro-toxique ou au RGO, sont parmi les causes de pertes chroniques de fer les plus fréquentes au niveau du tube digestif haut. Une malabsorption liée à la maladie cœliaque de l'adulte doit être systématiquement évoquée et recherchée. La responsabilité de *Helicobacter pylori* s'il s'accompagne d'ulcères gastro-duodénaux ou d'une gastrite atrophique est certaine (possiblement combinée avec d'autres causes de carence martiale). En revanche, la présence de la bactérie seule, sans complication, n'a pas été montrée comme responsable de carence martiale documentée, même s'il a été montré qu'elle diminue l'absorption entérocytaire du fer. Du fait de l'hypochlorhydrie qu'elle induit et qui est un facteur limitant l'absorption du fer non héminique, la prise d'inhibiteur de la pompe à protons a également été incriminée dans le risque de carence martiale ; cependant, la causalité n'a pas encore été démontrée (7). Parmi les causes digestives basses, les pertes chroniques de sang sont les plus fréquentes : cancer colique, polypes coliques ulcérés, angiodysplasies, MICI. Une cause parfois négligée tant par le patient que le médecin est le saignement chronique d'origine hémorroïdaire, parfois abondant et ce pendant des mois ou des années.

Tableau 2 : Diagnostic biologique de la carence martiale

	Carence martiale isolée	Syndrome inflammatoire isolé	Mécanisme mixte
Ferritine	< 15 – 45 ng/mL selon reco	> 100 ng/mL	45 à 100 ng/mL
Coefficient de saturation de la transferrine	Bas (< 20 %)	Normal (20 à 50 %) ou < 20 %	Bas (< 20 %)
Uniquement si les 2 mesures précédentes sont insuffisantes pour le diagnostic :			
Récepteur soluble de la transferrine	Elevé	Bas	Normal ou élevé
Ratio récepteur soluble de la transferrine/log ferritine	> 2	< 1	> 2

Tableau 3 [d'après (3)] : Principales causes selon la physiopathologie de la carence martiale

Causes	Exemples
Physiologiques	
Augmentation des besoins	Pédiatrie, adolescence, menstruations, grossesse (2e et 3e trimestres), dons du sang
Environnementales	• Apport insuffisant [pauvreté, malnutrition, régimes amaigrissants notamment répétitifs, végétariens, végétaliens (fer héminique [viande]) mieux absorbé que le fer non héminique (légumes)] • Baisse de l'absorption : Thé en quantité excessive
Pathologiques	
Baisse de l'absorption	Gastro-entérologique : Gastrectomie, by-pass duodénal, chirurgie bariatrique, gastrite à *Helicobacter pylori*, gastrite chronique atrophique (hypochlorydrie), maladie cœliaque…
Perte de sang chronique	• Gastro-entérologique : œsophagite, gastrite ulcérée, ulcère peptique gastroduodénal, tumeur bénigne, cancer digestif, MICI, angiodysplasies, hémorroïdes internes avec saignements chroniques négligés, parasitoses digestives (schisostomiases, nématodoses…) • Génito-urinaire : méno-métrorragies, toute cause d'hématurie chronique • Hémolyse intravasculaire chronique : hémoglobinurie paroxystique nocturne, auto-immune, valvulopathie cardiaque, microangiopathie… • Auto-infligée : syndrome de Lasthénie de Ferjol
Médicamenteuses	Corticoïdes, aspirine, AINS
Génétique	Anémie par carence martiale réfractaire au traitement martial
Diminution de l'érythropoïèse	• Traitement par stimulateur de l'érythropoïèse • Anémie des maladies chroniques • Insuffisance rénale chronique

Savoir hiérarchiser les examens complémentaires en fonction de l'enquête clinique

Pour décider la conduite à tenir une fois le diagnostic de carence martiale avec ou sans anémie validé, l'histoire de la maladie, les antécédents, les symptômes fonctionnels, régimes alimentaires, habitudes de vie, traitements médicamenteux et autres compléments alimentaires permettent d'orienter le diagnostic. Même si l'on a déjà une idée du diagnostic, un bilan biologique complémentaire est souvent nécessaire à la recherche d'une inflammation (CRP, fibrinogène, électrophorèse, etc.), d'une malabsorption (albumine, TP, folates, vitamine B12, calcémie, anticorps anti-transglutaminase IgA avec dosage des IgA sériques totales), d'une dénutrition ou restriction alimentaire (pré-albumine). Aux États-Unis, on préconise une sérologie *Helicobacter pylori* et toutes les recommandations insistent sur la réalisation d'un sédiment urinaire à la recherche d'une hématurie microscopique, cause sous-estimée, voire non connue, de carence martiale.

En cas d'anémie constituée, on peut identifier trois situations (4, 6).

- La première est celle d'une femme ménopausée ou d'un homme sans symptôme digestif. Dans ce cas, l'endoscopie bidirectionnelle (gastroscopie avec biopsies gastriques et duodénales et iléocoloscopie) est toujours indiquée.
- La seconde situation est celle où les symptômes digestifs orientent (dysphagie, syndrome sub-occlusif, etc.) vers

Figure 2 : Algorithme en cas de carence martiale

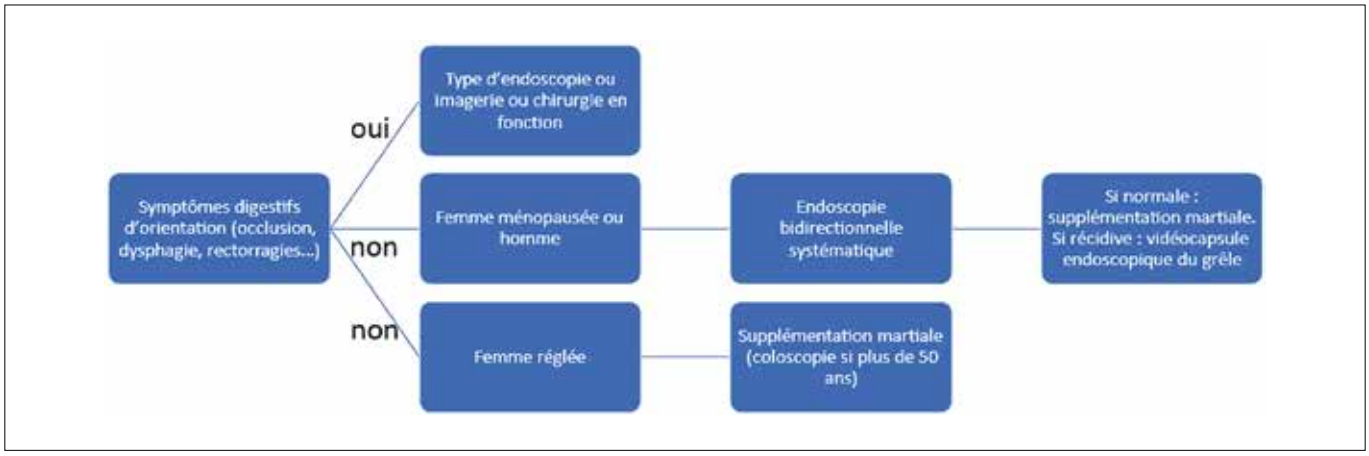


Tableau 4 : Détermination des besoins totaux en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	**mmol/l**	**inférieur à 35 kg**	**de 35 kg à < 70 kg**	**70 kg et plus**
< 10	< 6,2	500 mg	1 500 mg	2 000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	500 mg	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

une gastroscopie, une coloscopie ou une imagerie en première intention – donc un choix différencié possible.

- La troisième situation correspond à la femme non ménopausée sans symptôme digestif, où l'on recommande de ne faire qu'une supplémentation martiale notamment orale ; cependant, du fait du risque même faible de cancer colique, certains auteurs préconisent néanmoins la réalisation d'une coloscopie quel que soit l'âge (8). Si cette femme a plus de 50 ans, la coloscopie est systématiquement recommandée.

Après cette première étape, dans les situations où l'endoscopie a été réalisée et est normale, il faut évaluer la réponse à la supplémentation en fer. En cas de mauvaise réponse ou de récidive de la carence martiale, deux situations sont à envisager. Dans la première, en l'absence de syndrome inflammatoire biologique et/ou de symptômes digestifs évocateurs de MICI ou sténose digestive, une vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle est préconisée d'emblée (6). En cas de syndrome inflammatoire ou d'éléments cliniques pouvant orienter vers une sténose digestive, l'imagerie du grêle (entéroscanner ou entéro-IRM) est proposée en première intention. Si elle est normale et en cas de persistance de la carence : la vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle doit être précédée par une fausse capsule de calibration. Les recommandations américaines ne proposent pas la vidéocapsule si la supplémentation orale est efficace (4).

Connaître les principes et modalités pratiques du traitement

Le traitement de la cause est évidemment toujours souhaitable. La supplémentation martiale orale est de mise, même en cas de malabsorption, car celle-ci n'est pas forcément totale. Il faut ajuster la prise de fer oral à la tolérance et ce n'est qu'en cas d'intolérance gênant la prise du traitement et diminuant la compliance ou d'inefficacité que la voie intraveineuse est proposée. En cas d'anémie importante et mal supportée, une transfusion de culots globulaires sanguins peut être nécessaire. La supplémentation martiale orale fait appel à des sels de fer ferreux (sulfate le plus souvent, gluconate, fumarate) en comprimés, à prendre pendant une durée de trois mois et à mettre rapidement en place sauf si la coloscopie est organisée sous peu. L'efficacité est rapide : l'hémoglobine augmente dès la 2e semaine de traitement et la voie intraveineuse ne donne pas de résultat plus rapide. Il faut bien entendu prévenir le patient des effets secondaires notamment digestifs (douleurs abdominales, constipation plus souvent que diarrhée, selles noires). La durée totale du traitement est habituellement de 3 mois avec vérification de l'hémoglobine dès J15 si l'on souhaite valider l'efficacité puis par exemple mensuellement ou moins, selon la situation). Traditionnellement, la prise se faisait en 2 à 3 fois/jour mais des données récemment publiées montrent qu'une dose plus faible et moins fréquente aurait la même efficacité (6). On a même montré que la prise de fer orale à la posologie de 200 mg un jour sur deux était associée à une meilleure absorption que celle de 100 mg/jour.

On considère que la dose de 60 mg de fer élément ne doit pas être dépassée, ce qui correspond à une posologie de 100 mg/jour. La recommandation actuelle est donc de 50 à 100 mg/jour. L'absorption est indéniablement meilleure à distance des repas (75 % plus élevée !) – idéalement à au moins 1 h de celui-ci. La co-administrations de vitamine C n'a pas prouvé son efficacité. La carence en folates est une cause classique d'inefficacité du traitement martial et on a l'habitude d'en prescrire pendant sa durée mais il faut savoir que le niveau de preuve de cette pratique n'est pas parfaitement validé.

Les formes intraveineuses administrées en hospitalisation (sucrose - VENOFER®, carboxymaltose - FERINJECT®, dextrans) permettent une prise réelle du traitement avec un effet de charge équivalent à un effet retard, en une ou 3-5 perfusions selon la formulation pharmaceutique. Les effets secondaires sont une pigmentation rare mais possible aux points d'injection, qui peuvent être indélébiles, et une mauvaise tolérance pouvant aller jusqu'au choc allergique (0,5 %). Depuis 2013, à la suite d'un accident allergique lors d'une perfusion de fer intraveineux faite au domicile d'un patient, les perfusions hors milieu hospitalier public ou privé ont été interdites par les tutelles. Il faut donc une structure hospitalière avec infirmièr.e formé.e, chariot d'urgence, surveillance régulière pendant la perfusion et les 30 minutes qui suivent. La posologie est adaptée en fonction du poids et de l'hémoglobinémie du patient selon la formule de Ganzoni (tableau 4), que l'on n'a habituellement pas besoin de calculer soi-même car elle est donnée dans le tableau de la partie posologique de la fiche médicament. Il faut savoir que les sels de sucrose augmentent moins le niveau de ferritinémie que ceux de carboxymaltose et que plusieurs perfusions du premier sont nécessaires pour obtenir le taux de ferritinémie obtenue par une seule perfusion du second. L'inconvénient des sels de carboxymaltose est son prix, 10 fois plus cher que ceux de sucrose.

Bibliographie

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Metrics. 2019;396:2020. Available from: www.thelancet.com
2. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. Vol. 397, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2021. p. 233–48.
3. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 May 7;372(19):1832–43. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401038
4. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. Gastroenterology. 2020 Sep 1;159(3):1085–94.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, *et al.* European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Jan 18];9(3):211–22. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/9/3/211/361529
6. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021 Nov 1;70(11):2030–51.
7. 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;157(3):682-91.e2.
8. Wong MCS, Huang J, Huang JLW, Pang TWY, Choi P, Wang J, *et al.* Global Prevalence of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 18, Clinical Gastroenterology and Hepatology. W.B. Saunders; 2020. p. 553-61.e10.

5

Les cinq points forts

- La carence martiale est définie par une ferritinémie inférieure à 45 ng/ml en l'absence de syndrome inflammatoire et inférieure à 100 ng/ml en cas de syndrome inflammatoire associé.
- En cas de carence martiale, l'endoscopie bidirectionnelle (gastroscopie avec biopsies gastriques et duodénales, coloscopie totale) est indiquée systématiquement chez l'homme sans symptôme digestif et la femme ménopausée.
- En cas de carence martiale et en l'absence de bilan endoscopique, un dépistage sérologique de la maladie cœliaque (IgA anti transglutaminase, dosage pondéral des IgA) doit être réalisé.
- En cas de carence martiale avec bilan endoscopique bidirectionnel normal, une exploration du grêle par vidéocapsule endoscopique doit être envisagée
- La supplémentation orale quotidienne recommandée est de 50 à 100 mg pendant une durée de 3 mois.

Causes extra-digestives de vomissements chez l'adulte

Julie RICARD

SELARL GASTROSUD, Clinique Aguilera, 21 rue de l'Estagnas, 64200 Biarritz (France)
julie_ricard@hotmail.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie et les différentes causes de vomissements extra digestives
- Connaître les examens complémentaires à réaliser en fonction de l'orientation clinique
- Savoir diagnostiquer et prendre en charge l'hyperemesis cannabinoïde
- Savoir diagnostiquer et prendre en charge les vomissements cycliques idiopathiques
- Connaître les principes du traitement des vomissements répétés

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure n'a déclaré aucun lien d'intérêt en rapport avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Vomissements, hyperémesis cannabinoïde, vomissements cycliques

ABRÉVIATIONS

SVC : Syndrome des Vomissements Chroniques ; HTIC : HyperTension IntraCrânienne ; HCS : Hyperemesis Cannabinoid Syndrome ; CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone ; LCR : Liquide Céphalo-Rachidien ; SNC : Système Nerveux Central

Introduction

Les vomissements sont des contractions violentes et cycliques, à la fois de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires qui conduisent au rejet brutal par la bouche de tout ou partie du contenu gastrique. Les vomissements peuvent être aigus ou chroniques s'ils durent plus de 7 jours.

Le bilan étiologique a une importance particulière car dans la majorité des cas, le meilleur traitement des vomissements est le traitement de la cause.

Physiopathologie des vomissements

Centre du vomissement, efférences et afférences

Le vomissement est un phénomène moteur actif. Il prend naissance dans le centre du vomissement situé dans le tronc cérébral au niveau du bulbe rachidien le long de la partie ventrale du tractus solitaire.

Le centre du vomissement, lorsqu'il reçoit des stimuli, émet des messages efférents moteurs à l'origine des vomissements (fig. 1) :

- modification de la motricité duodéno-pylorique induisant une hypertonicité duodénale, une inversion du péristaltisme, une fermeture pylorique ;
- modification de la motricité fundique permettant un relâchement et une ouverture cardiale ;
- contraction diaphragmatique et musculaire abdominale.

Un réflexe d'élévation vélopalatine prévient l'entrée du matériel expulsé dans le naso-pharynx, un second réflexe de fermeture glottique et d'inhibition respiratoire prévient l'inhalation du contenu expulsé.

Le centre du vomissement reçoit des stimuli *via* différentes voies afférentes :

-la *chemoreceptor trigger zone* ou CTZ est une zone gâchette chémoréceptrice uniquement sensible à des stimuli chimiques, située dans l'area postrema sous le plancher du 4e ventricule dans le tronc cérébral : elle est partiellement localisée en dehors de la barrière hémato-encéphalique, elle est exposée au sang et au LCR et est donc sensible à la détection des stimuli chimiques endogènes et exogènes tels que les médicaments et toxiques, les toxines bactériennes, les troubles métaboliques et endocriniens, la radiothérapie. Les neurotransmetteurs qui la stimulent sont la dopamine, la sérotonine (R 5HT3), la substance P (R NK1). La CTZ reçoit elle aussi des afférences des projections des noyaux vestibulaires, des nerfs vagues et splanchniques.

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

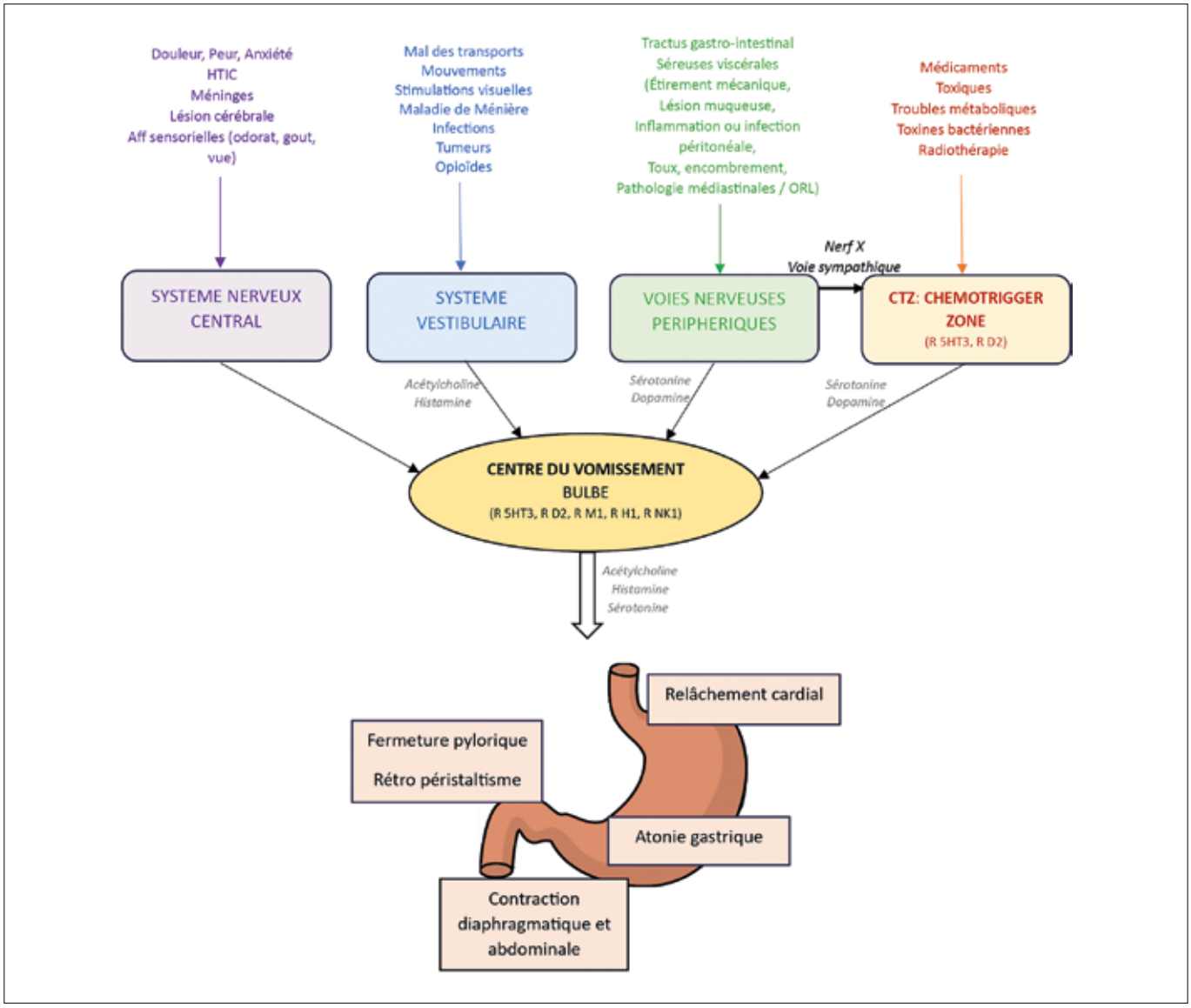
- le système nerveux central ou SNC (le cortex, les méninges, le système limbique et le diencéphale) : il est stimulé par des afférences sensorielles (vue, goût, odorat), les émotions telles que la peur ou l'anxiété, la douleur, l'hypertension intracrânienne, les lésions cérébrales telles que les tumeurs primitives ou métastases, l'atteinte méningée. Il n'y a pas de neurotransmetteur spécifique pour cette voie afférente.
- le système vestibulaire : il est stimulé en cas de mouvements, de stimulation visuelle, du mal des transports, de pathologie du système vestibulaire telle que la maladie de Ménière, d'infection, de tumeur ou lors de la prise d'opioïdes. Les neurotransmetteurs qui entrent en action sont l'acétylcholine et l'histamine.
- le système nerveux sensitif périphérique : les voies nerveuses périphériques peuvent transmettre des messages du tractus gastro-intestinal (*via* des mécanorécepteurs, des chémorécepteurs et des récepteurs 5HT3), mais aussi des séreuses et des viscères (de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis) *via* des mécanorécepteurs. Ils sont véhiculés par les nerfs pneumogastriques (X) ou sympathiques. Les stimuli peuvent être des étirements mécaniques tels que l'occlusion intestinale, les distensions génito-urinaires ou biliaires, les lésions muqueuses digestives, biliaires et génito-urinaires, l'inflammation péritonéale, les toxines bactériennes, la toux et l'encombrement bronchique, les pathologies médiastinales ou coronariennes. Les neurotransmetteurs sont la dopamine et la sérotonine.

Récepteurs et neurotransmetteurs

Le déclenchement des vomissements implique la stimulation de différents types de récepteurs :

- la sérotonine stimule les récepteurs sérotoninergiques de type 3 (R 5HT3).
- la stimulation des R 5HT3 stimule la libération de dopamine qui active les récepteurs dopaminergiques D2 (R D2) du centre du vomissement.
- l'histamine stimule les récepteurs histaminiques H1 (R H1) et l'acétylcholine stimule les récepteurs muscariniques M1 (R M1). Ces 2 types de récepteurs sont particulièrement abondants dans le système vestibulaire.

Figure 1 : Physiopathologie des vomissements



- la substance P, présente dans le centre du vomissement, stimule les récepteurs NK1.
- à l'inverse, la stimulation des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau du système nerveux central inhibe l'activité du centre du vomissement.

Les différentes causes de vomissements extra-digestives

L'interrogatoire est primordial que le vomissement soit aigu ou chronique.

Diagnostics différentiels

En premier lieu, il faudra éliminer les diagnostics différentiels que sont la régurgitation et le mérycisme ou « rumination ». Ils correspondent à la remontée dans la bouche d'un contenu gastrique ou œsophagien sans effort musculaire thoraco-abdominal. La régurgitation est une remontée passive, sans effort de vomissements ni nausées, alors que le mérycisme est une remontée volontaire d'aliments qui sont à nouveau déglutis après avoir été à nouveau mastiqués (1).

Les vomissements quant à eux sont dus à un phénomène actif, souvent précédés et/ou associés à la nausée et accompagnés de symptômes d'activation du système nerveux autonome (malaise, tachycardie ou bradycardie, pâleur).

Caractérisation des vomissements

L'interrogatoire devra préciser le mode de survenue des vomissements (matinaux, post-prandiaux, ...), la fréquence, le contenu (bilieux, alimentaires, fécaloïdes), leur caractère cyclique ou non, et la présence ou l'absence de troubles entre les crises, les signes associés digestifs et extra-digestifs.

Causes digestives et extra-digestives

Il faudra dans un premier temps rechercher les causes digestives aux vomissements et notamment rechercher des symptômes pouvant évoquer un syndrome dyspeptique : plénitude postprandiale gênante, satiété précoce, douleur épigastrique, brûlure épigastrique. Le lien temporel entre l'apparition de ces symptômes et l'ingestion d'un repas est un élément important dans la caractérisation de ce syndrome (2).

Les principales étiologies des vomissements sont résumées dans le tableau I.

Les vomissements de causes neurologiques sont décrits le plus souvent comme faciles, en jet, et peuvent être associés à des céphalées, une phono- ou photo-phobie, des signes neurologiques moteurs ou sensitifs, une raideur méningée, une altération de l'état de conscience ou un syndrome confusionnel. Cependant ces signes peuvent être absents notamment en cas de lésion de la fosse postérieure (3).

Dans les syndromes vestibulaires, le vertige est quasi constant. Cette sensation vertigineuse sera à préciser et à différencier d'un syndrome vagal ou d'une lipothymie. Le vertige est une illusion de mouvement avec sensation rotatoire, horaire ou anti-horaire. Le nystagmus peut renforcer l'hypothèse de vomissements d'origine vestibulaire.

Causes médicamenteuses et toxiques

L'enquête médicamenteuse devra être réalisée de manière la plus exhaustive possible, à la fois sur les traitements pris de manière chronique et ponctuelle, sur l'automédication (tableau II).

L'interrogatoire recherchera la prise de toxiques tels que l'alcool, le cannabis, la nicotine, l'exposition à des toxiques tels que les solvants ou monoxyde de carbone, et la prise de toutes les substances telles que les plantes, tisanes, huiles, industrielles ou artisanales.

La nicotine est un alcaloïde toxique issu principalement de la plante de tabac. Il existe plusieurs moyens de consommer de la nicotine : tabac inhalé en combustion à haute température (cigarettes manufacturées ou roulées, cigarillos, cigares, pipe), ou sans combustion (cigarette électronique), de manière ingérée (tabac à chiquer, snus) ou par le biais de substituts nicotiniques (patchs, gommes à macher, comprimé à sucer) (4). La consommation excessive et le surdosage en nicotine peuvent être à l'origine de nausées et de vomissements (5).

Tableau I : Principales causes extra-digestives de vomissements

Neurologiques	• Méningite et hémorragies cérébro-méningées • Hypertension intracrânienne (tumorale ou non) • Migraine avec ou sans aura • Traumatisme crânien
ORL	• Syndrome vestibulo-labyrinthique • Maladie de Ménière • Mal des transports
Génito-urinaires	• Colique néphrétique • Pyélonéphrite aiguë • Grossesse • Grossesse extra-utérine • Salpingite...
Métaboliques	• Hyponatrémie • Hypercalcémie • Hypoglycémie • Insuffisance rénale
Endocriniennes	• Hyperthyroïdie • Insuffisance surrénalienne aiguë • Acidocétose diabétique
Cardiologiques	• Infarctus du myocarde • Péricardite
Pneumologiques	• Encombrement bronchique • Pneumopathie
Autres	• Glaucome aigu par fermeture de l'angle • Syndrome des vomissements cycliques idiopathiques

Tableau II : Médicaments et toxiques à l'origine des vomissements

Médicaments	Toxiques
Traitements cardiologiques : Digitaliques (surdosage), antiarythmiques, bétabloquants, inhibiteurs calciques	Alcool Cannabis Nicotine Monoxyde de carbone, solvants, ...
Antalgiques : opiacés, néfopam, tramadol, AINS	
Anti-infectieux : érythromycine, tétracyclines, sulfamides, antituberculeux, quinine, acyclovir	
Colchicine, Théophylline, Lévodopa, Salicylés, Anesthésiques, Chimiothérapies et antimitotiques...	

Tableau III : Critères de définition des vomissements fonctionnels selon Rome III

Le malade doit répondre à TOUS les critères suivants au cours des 3 mois précédents la consultation :
• Au moins un épisode de vomissement hebdomadaire • Absence d'argument pour un trouble du comportement alimentaire • Absence de maladie psychiatrique caractérisée • Absence d'argument pour des vomissements provoqués • Pas de consommation chronique de cannabis • Bilan étiologique négatif éliminant notamment une atteinte du SNC ou une maladie métabolique • Durée globale d'évolution de la symptomatologie supérieure à 6 mois

Causes fonctionnelles

Les vomissements psychogènes existent-ils ? Lorsque le patient n'a pas de trouble psychiatrique évident, la réalité des vomissements psychogènes est remise en cause. C'est ainsi qu'une nouvelle entité a été défini : les vomissements fonctionnels [6]. Ils sont définis par les critères de Rome III (Tableau III). Leur traitement est essentiellement symptomatique.

Examens complémentaires à réaliser en fonction de l'orientation clinique

Les vomissements, qu'ils soient aigus ou chroniques, nécessitent un bilan étiologique et des examens complémentaires qui seront réalisés selon le contexte clinique.

Le scanner abdominal semble indispensable afin d'éliminer un syndrome occlusif et de rechercher une étiologie intra-abdominale digestive ou uro-génitale. Un bilan biologique complet devra être réalisé comprenant la créatininémie, un ionogramme, la glycémie, la calcémie, la TSH, la cortisolémie, la CRP, l'alcoolémie, les béta-HCG ainsi qu'une bandelette urinaire à la recherche de cétones et d'arguments pour une pathologie urinaire. Ce bilan biologique permettra à la fois d'orienter le bilan étiologique (7) mais aussi de rechercher le retentissement des vomissements notamment les troubles hydroélectrolytiques.

En cas de céphalées, de phono-photo-phobie, de signes neurologiques ou de doute sur un traumatisme crânien un scanner cérébral et/ou une IRM cérébrale devront être réalisés avec des coupes comprenant la fosse postérieure (3). Bien entendu, en cas de syndrome méningé associé à une fièvre une ponction lombaire devra être réalisée à la recherche d'une méningite virale ou bactérienne.

En cas de vertiges ou d'argument pour un syndrome vestibulo-labyrinthique, une consultation avec un ORL est indispensable.

Hyperémesis cannabinoïde

Le cannabis représente la substance illicite la plus consommée dans le monde. Alors que cette substance a pu être reconnue pour son effet antiémétique, sa consommation chronique peut induire, de manière paradoxale, le syndrome d'hyperémesis cannabinoïde (« cannabinoid hyperemesis syndrome » ou HCS) (8) décrit pour la première fois en 2004 (9).

Le cannabis contient plus de 60 composés actifs appelés cannabinoïdes. Le cannabinoïde le plus abondant est le delta 9-tétrahydrocannabinol (Δ9 THC) qui est la principale substance ayant un effet psychotrope. Son mode de consommation est variable : le plus habituel est l'inhalation (joints, pipe, pipe à eau) mais peut être aussi ingéré (soda, biscuits, cake, sauce, huile...) sous formes commercialisées ou artisanales.

Récepteurs et physiopathologie de l'hyperémesis cannabinoide

Les cannabinoïdes activent 2 types de récepteurs qui sont couplés à une protéine G permettant le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule :

- les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) sont présents au niveau du système nerveux entérique, sur les terminaisons sensitives du nerf vague et des nerfs spinaux. Les récepteurs CB1 sont exprimés dans le tissu colique normal. Les cannabinoïdes, par les récepteurs CB1, participe à la régulation de la motricité digestive ;
- les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2) sont essentiellement présents au niveau du système immunitaire. Les récepteurs CB2 sont exprimés surtout dans le tissu inflammatoire. La stimulation des récepteurs CB2 a un effet modulateur sur les cellules immunitaires, les macrophages et les lymphocytes B et T.

Le mécanisme de l'HCS est mal connu. Il semblerait que la consommation chronique et régulière de cannabis puisse induire une « auto-réintoxication » durant les périodes de jeûne avec lipolyse. En effet, un stockage du Δ9 THC dans le tissu adipeux prolongerait la demi-vie de ce produit et son accumulation dans le tissu adipeux. Une lipolyse provoquée par un stress, un apport alimentaire insuffisant ou une période de jeûne amènerait à son relargage massif dans la circulation**.** De plus, la consommation chronique de cannabis semble stimuler en permanence le CB1 et in fine contrecarrer son effet antiémétique sur le SNC.

Clinique de l'hyperémesis cannabinoide

Sur le plan clinique, l'HCS est marqué par 3 phases (8) :

-la phase prodromique : elle est caractérisée par des nausées matinales, une peur de vomir et un inconfort abdominal qui peut durer quelques semaines à plusieurs mois.

- la phase aiguë de vomissements : elle est marquée par des nausées intenses, des vomissements profus qui se déclenchent à une fréquence interdisant toute activité et des douleurs abdominales diffuses. Cette phase dure en général 24 à 48 heures ;
- la phase de récupération : le sujet redevient rapidement asymptomatique.

La phase de vomissements est souvent marquée par un amaigrissement rapide, une déshydratation. Les complications secondaires aux vomissements de type œsophagite ou syndrome de Mallory-Weiss peuvent être constatées, ainsi que les troubles hydroélectrolytiques.

Un élément anamnestique très important est le bénéfice symptomatique des douches ou bains chauds répétés qui peuvent être compulsifs chez certains sujets. Il s'agit d'un élément quasi-pathognomonique. Le mécanisme de cet effet bénéfique est mal compris, mais une explication pourrait être la correction par l'effet de la chaleur de la mauvaise thermorégulation hypothalamique provoqué par le cannabis. L'augmentation de la température corporelle pourrait contrecarrer l'activation chronique des récepteurs CB1 dans l'hypothalamus.

En 2012, Simonetto *et al*. (10) ont défini des critères diagnostiques :

- Condition préalable : consommation usuelle et prolongée de cannabis ;
- Critères majeurs : nausées et vomissements sévères, résolution des symptômes à l'arrêt du cannabis, diminution des symptômes à la prise de douches ou de bains chauds, douleurs abdominales ;
- Critères mineurs : âge < 50 ans, perte de poids de 5 kg, prédominance matinale des symptômes, transit intestinal normal, examens biologiques, radiographiques et endoscopiques normaux.

Traitement de l'hyperémesis cannabinoide

Le traitement de la phase aiguë repose sur les antiémétiques et notamment sur les antagonistes des récepteurs 5-HT3, sur la prévention des complications des vomissements : réhydratation, correction des troubles hydroélectrolytiques et prescription d'IPP. L'halopéridol peut aussi être utile dans cette indication (11), à la dose de 0.5 mg/kg intra-veineuse. Le traitement le plus efficace demeure la prise régulière de douches ou de bains chauds. Le traitement de fond repose bien entendu sur l'arrêt immédiat et définitif de la consommation de cannabis.

Qu'en est-il du CBD ?

Le CBD peut-il provoquer le HCS ? Actuellement, aucune donnée fiable n'existe sur ce sujet. Bien que le THC semble être le principal coupable, les autres cannabinoïdes comme le CBD pourraient jouer un rôle dans le HCS. Quelques cas cliniques présentant des similarités avec l'HCS ont été rapportés chez des consommateurs chroniques de CBD. Il semblerait que certains produits vendus comme du CBD puissent contenir des traces en plus ou moins grande quantité de THC. Il est donc difficile à l'heure actuelle de proposer le CBD comme substitut au THC chez les patients ayant souffert d'un HCS. Des études supplémentaires doivent être réalisées pour pouvoir conclure.

Le syndrome des vomissements cycliques idiopathiques

Le syndrome des vomissements cycliques (SVC) a d'abord été identifié chez l'enfant mais peut s'observer aussi chez l'adulte entre 30 et 40 ans (12). Il s'agit d'une affection mal connue et probablement sous-diagnostiquée. Sa prévalence varie entre 0,04 et 1,9 % selon les études.

Définition et clinique du syndrome des vomissements cycliques idiopathiques

Le SVC est défini par des accès de vomissements durant de quelques heures à plusieurs jours séparés par des intervalles libres de symptômes. *La durée des crises est en moyenne de 6 jours (extrêmes 1 à 21 jours). Durant les crises, on dénombre 10 à 12 vomissements quotidiens en moyenne.* On retrouve habituellement 4 à 12 périodes symptomatiques par an (6).

De nombreux symptômes peuvent précéder ou être associés à ces vomissements : nausées, douleurs abdominales, photophobie, fièvre, pâleur, déshydratation, salivation excessive, léthargie et retrait social. On retrouve fréquemment des facteurs déclenchant la crise : les infections, le stress psychologique, l'anxiété, l'excitation, le manque de sommeil, certains aliments (chocolat, fromage, glutamate), les modifications hormonales notamment les menstruations. Les patients sont asymptomatiques pendant les semaines ou les mois qui séparent les épisodes.

Le *bilan étiologique est négatif. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.* En effet, pour porter le diagnostic, il faut avant tout éliminer une cause organique, notamment digestive ou neurologique. L'interrogatoire devra aussi rechercher une consommation de cannabis afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un hyperémesis cannabinoïde. Il s'agit d'une affection fonctionnelle, il n'y a donc pas d'examen complémentaire dédié pour porter le diagnostic de SVC.
On retrouve fréquemment un antécédent personnel ou familial de migraine, notamment du côté maternel. En effet, le SVC présente de nombreuses similarités avec la migraine et son traitement s'apparente au traitement antimigraineux.

Tableau IV : Critères de définition des vomissements cycliques idiopathiques selon Rome III

Crises de vomissements répondant à tous les critères suivants :
• Au moins 2 épisodes dans les 6 derniers mois de nausées intenses et continues associées à des vomissements paroxystiques durant quelques heures à quelques jours • Les épisodes sont stéréotypés chez chaque patient • Les épisodes sont séparés de quelques semaines à quelques mois avec un retour à l'état de santé initial entre les épisodes • Après une évaluation médicale adaptée les symptômes ne peuvent être attribués à un autre trouble

La physiopathologie de ce syndrome reste mal connue. On évoque comme dans la migraine des anomalies au niveau mitochondrial [13] et des canaux ioniques notamment calciques. Une activation excessive de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi qu'une hypertonie du système nerveux autonome pourrait être aussi en cause.

Les critères de Rome IV ont été établis pour le SVC (Tableau IV) (14) :

Traitement du syndrome des vomissements cycliques idiopathiques

Le traitement de cette affection comprend deux volets : la prévention des crises dans la mesure du possible et l'atténuation des symptômes pendant les crises. Éviter les facteurs déclenchants constitue la meilleure façon de prévenir les crises : limiter les aliments pourvoyeurs de crises, respecter le rythme et le temps de sommeil, éviter ou améliorer la gestion du stress et de l'anxiété.

Durant la phase émétique, il est important de rester au calme, de favoriser le repos dans un endroit confortable et peu éclairé comme cela est recommandé aux patients migraineux. Les traitements anti-nauséeux de première intention doivent être initiés rapidement. Les complications des vomissements telles que la déshydratation et les lésions du tube digestif doivent être prévenues : utilisation de solutés de réhydratation, voire hospitalisation pour perfusion intra-veineuse, prescription d'IPP. Chez les patients souffrant de SVC sévères, un traitement de fond pourra être envisagé par amytriptiline. L'enzyme Q10 (Decorenone ®) et de L-carnitine pourront être utilisées en association avec l'amytriptilline (15).

Principes du traitement des vomissements répétés

Quelle que soit l'étiologie, le meilleur traitement des vomissements est celui de la cause.

D'autre part, la prévention et la prise en charge des complications des vomissements ne doivent pas être oubliées. Une réhydratation orale ou intra-veineuse en cas de prise orale impossible doit être prescrite, les troubles hydroélectrolytiques doivent être recherchés et corrigés. Une attention particulière devra être portée pour les patients fragiles : diabète, insuffisance rénale chronique, âges extrêmes de la vie. En cas de prise orale des traitements habituels impossible, un relais intra-veineux des traitements devra être prescrit.

Le traitement symptomatique des vomissements repose sur les antiémétiques, la classe thérapeutique devra être choisie en fonction de l'étiologie suspectée des vomissements et en fonction des contre-indications éventuelles. Selon la classe d'antiémétique, la molécule a une action centrale, gastro-intestinale périphérique mais le plus souvent sur les deux.

Le mode d'action des différents traitement antiémétiques et leurs principales indications sont résumés dans le tableau V.

Tableau V : Traitements antiémétiques

Classe thérapeutiques et molécules	Mécanisme d'action	Indications	Contre-indications
PROKINETIQUES			
Métoclopramide (Primpéran®)	• Antagoniste D2 : réduction de la relaxation gastrique, accélération vidange gastrique, action sur CTZ • Antagoniste 5HT3 : action sur CTZ	• Stase gastrique • Infection ou inflammation gastro-intestinales ou abdominales • Vomissements induits par médicaments et toxiques • Vomissements neurologiques	• Syndrome occlusif / hémorragie digestive / perforation digestive • Maladie de Parkinson • Antécédents de dyskinésie aux neuroleptiques ou métoclopramide • Epilepsie • Phéochromocytome • Association avec traitements dopaminergiques et lévodopa • *Précaution si allongement du QT*
Dompéridone (Motilium®) (Péridys®)	• Antagoniste D2 : action périphérique, réduction de la relaxation gastrique, accélération vidange gastrique, action sur la CTZ → Ne passe pas la barrière hémato-encéphalique		• Syndrome occlusif / hémorragie digestive / perforation digestive • Tumeur hypophysaire à prolactine • Allongement du QT ou prise concomitante de médicaments allongeant le QT • Insuffisance hépatique • *Moins d'effet extra-pyramidaux*

NEUROLEPTIQUES PHENOTHIAZIDIQUES			
Métopimazine (Vogalène®)	• Antagoniste D2 • Antagoniste H1	• Traitement symptomatique • Vomissements induits par médicaments et toxiques • Mal des transports	• Glaucome à angle fermé • Troubles urétro-prostatique (risque de rétention aiguë d'urine) • Phénylcétonurie • Association avec traitements dopaminergiques et lévodopa
Alizapride (Plitican®)	Antagoniste D2	Vomissements chimio-induits	• Antécédents de dyskinésie aux neuroleptiques • Phéochromocytome • Association avec traitements dopaminergiques et lévodopa
Chlorpromazine (Largactil®)	Antagoniste D2		• Glaucome à angle fermé • Troubles urétro-prostatique (risque de rétention aiguë d'urine) • Allergie au blé • Antécédents d'agranulocytose
ANTAGONISTE DOPAMINERGIQUE			
Halopéridol (Haldol®)	Antagoniste D2 puissant	Vomissements post-radiothérapie	• Etat comateux, dépression SNC, lésions connues des noyaux gris centraux • Manifestations cardiaques cliniquement significatives (IDM récent, insuffisance cardiaque décompensée, arythmie traitée par antiarythmiques de la classe Ia et III), • Allongement du QT • Antécédent d'arythmie ventriculaire ou torsades de pointes • Hypokaliémie non corrigée
ANTAGONISTES 5HT3 : SETRONS			
Ondansétron (Zophren®) Granisétron (Kytril®)	Antagoniste 5HT3 : action sur CTZ et centre du vomissement	Vomissements induits par médicaments et toxiques	
ANTAGONISTES NK1			
Acrépitant (Emend®) Rolapitant (Varuby®)	Antagoniste NK1 : bloque sécrétion de substance P par le centre du vomissement	Vomissements chimio-induits	
ANTI-HISTAMINIQUES			
Diphenhydramine (Nautamine®) Dimenhydrinate (Mer calme®)	Antagoniste histaminique : action sur l'appareil vestibulaire et le centre du vomissement	Mal des transports	• Glaucome à angle fermé • Troubles urétro-prostatique (risque de rétention aiguë d'urine)
ANTICHOLINERGIQUES			
Scopolamine (Scoburen®)	Antagoniste histaminique : action sur l'appareil vestibulaire et le centre du vomissement	Mal des transports HTIC Radiothérapie cérébrale	• Glaucome à angle fermé • Troubles urétro-prostatique (risque de rétention aiguë d'urine)

Conclusion

Les étiologies des vomissements, aigus ou chroniques, sont multiples. Une enquête anamnestique, un interrogatoire minutieux et un examen clinique sont indispensables afin d'orienter au mieux les examens complémentaires à réaliser et le traitement à mettre en œuvre. Le traitement de la cause reste le meilleur traitement des vomissements associé à une prise en charge symptomatique par des antiémétiques qui devront être choisis en fonction de l'étiologie suspectée.

Références

1. Item 274 : vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. Collège des enseignants d'hépato-gastroentérologie, 2022.p.66-72
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. gastroenterology. 2006 Apr 1;130(5):1377-90.
3. Mann SD, Danesh BJ, Kamm MA. Intractable vomiting due to a brainstem lesion in the absence of neurological signs or raised intracranial pressure. Gut. 1998 Jun 1;42(6):875-7.
4. Item 75: addiction au tabac. Collège des enseignants de pneumologie, 2023.p.
5. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. Tobacco Induced Diseases. 2010 Dec;8:1-5.
6. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, *et al.* Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology, 2006;130:1466-79
7. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology. 2001 Jan 1;120(1):263-86.
8. Galli JA, Sawaya R, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. Curr Drug Abuse Rev 2011;4:241-9
9. Allen JH, de Moore GD, Heddle R, Twartz J. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut. 2004 Nov 1;53(11):1566-70.
10. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. In Mayo Clinic Proceedings 2012 Feb 1 (Vol. 87, No. 2, pp. 114-119). Elsevier.
11. Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. The American Journal of Emergency Medicine. 2013 Apr 10;31(6):1003-e5.
12. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, *et al.* North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008 Sep 1;47(3):379-93.
13. Venkatesan T, Zaki EA, Kumar N, *et al.* Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. BMC gastroenterology. 2014 Dec;14(1):1-7.
14. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2016 May 1;150(6):1456-68.
15. Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. BMC neurology. 2011 Dec;11(1):1-5.

Remerciements

- Professeur Frank ZERBIB
- Docteur Christine LEFORT

5.

Les cinq points forts

- La compréhension de la physiopathologie des vomissements permet d'orienter l'enquête étiologique, la prise en charge thérapeutique dont le choix de l'anti-émétique.
- En l'absence de cause digestive évidente de vomissements, il faut rechercher d'autres causes : abdominales, neurologiques, ORL, endocriniennes, métaboliques, toxiques.
- Le syndrome d'hyperémesis cannabinoïde survient chez les consommateurs chroniques de cannabis et se caractérise par des vomissements incoercibles calmés par la prise de bains ou de douches chaudes.
- Le syndrome des vomissements cycliques idiopathiques est défini par des accès de vomissements durant en moyenne 6 jours, survenant tous les 4 à 12 mois et entrecoupés d'intervalles libres sans symptôme.
- Le traitement des vomissements doit inclure la prévention et la prise en charge de leurs complications.

Œsophagites rares

Vincent QUENTIN

Centre Hospitalier Yves-Le-Foll - rue Marcel-Proust - 22000 Saint-Brieuc (France)
vincent.quentin@armorsante.bzh

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir reconnaître les aspects endoscopiques des œsophagites rares
- Connaître les œsophagites infectieuses (associées ou pas au VIH) et leur prise en charge
- Connaître les principaux médicaments à l'origine d'œsophagite
- Connaître « l'œsophage noir » et sa prise en charge
- Connaitre les causes d'œsophagite disséquante

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Œsophagites rares, Endoscopie, Ulcérations œsophagiennes

ABRÉVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
CMV : Cytomégalovirus
HSV : Herpes Simplex Virus
HPV : Human Papilloma Virus
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine acquise

Introduction

Les signes fonctionnels œsophagiens sont largement dominés par le pyrosis qui est assez spécifique du reflux gastrique acide ; il peut être associé à une œsophagite peptique qui est le type le plus fréquent d'œsophagite. Les autres symptômes œsophagiens (dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale, ...) sont moins spécifiques et peuvent être associés à une œsophagite mais également, par exemple, à une maladie tumorale ou à des troubles moteurs. Une œsogastroscopie est donc très souvent envisagée afin d'écarter un diagnostic différentiel. Lorsqu'elle confirme une œsophagite qui n'est pas d'allure peptique, il peut être difficile de porter le diagnostic d'une origine plus rare. L'objet de cette mise au point est de répertorier les causes rares d'œsophagites, leurs aspects endoscopiques et, pour certaines d'entre elles, les grands principes de prise en charge. L'œsophagite à éosinophiles n'est pas abordée car présentant un tableau clinique, une présentation endoscopique et une prise en charge maintenant bien connus.

Œsophagites infectieuses

Les œsophagites infectieuses représentent l'une des trois causes les plus fréquentes d'œsophagite avec les œsophagites peptiques et à éosinophiles. Les principaux agents pathogènes en causes sont le Candida, le virus de l'Herpes (HSV) et le Cytomégalovirus (CMV). Plus rarement, les autres germes en cause, notamment chez les patients immunodéprimés, peuvent être le papilloma virus (HPV), le virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH), et la tuberculose (non traités dans cet exposé pour ces 2 derniers, compte tenu de leur grande rareté). L'immunodépression favorise la survenue des œsophagites infectieuses, que ce soit en lien avec le VIH, des traitements immunodépresseurs, une hémopathie ou le diabète. Cependant, elles peuvent survenir en dehors de ces conditions, sans facteur déclenchant spécifique ou à l'occasion de pathologies particulières (troubles de motricité, radiothérapie, tumeur, antibiothérapie, traitements antisécrétoires) (1-3).

L'analyse des biopsies est un des éléments clés du diagnostic, quelques spécificités sur la pratique ciblée de celles-ci seront détaillées selon les aspects endoscopiques. Cependant, de manière générale pour l'histologie, il s'agit de prélèvements standards, déposés dans le milieu de fixation habituel du laboratoire (le plus souvent du formol tamponné) dans les dix

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

minutes qui suivent le geste et qui ne doivent pas être mis au réfrigérateur. Pour la microbiologie, si le délai de transport jusqu'au laboratoire est inférieur à deux heures (ce qui est le plus fréquent), les biopsies sont simplement mises à l'état frais entre des compresses et/ou avec du sérum physiologique. Le laboratoire se charge ensuite de techniquer l'échantillon de façon adaptée à la recherche demandée (virologie, bactériologie, mycologie, PCR, etc.). L'utilisation d'un autre milieu (tube congelé par exemple) ne sert qu'à s'affranchir d'un délai de transport plus important en lien avec des contraintes locales (4-5).

Œsophagites fungiques (candida)

L'œsophagite candidosique (1-3, 6-8)

Candida albicans est de loin l'agent le plus fréquent, mais il peut parfois s'agir de *Candida glabrata*, ce qui a un impact thérapeutique (cf. *infra*). Candida est un organisme commensal du tractus digestif humain qui prolifère en cas de facteur favorisant. Ces facteurs favorisants seront toujours à chercher et à prendre en charge concomitamment. Ils peuvent être une altération des éléments protecteurs naturels (flux salivaire, clairance œsophagienne, intégrité muqueuse, équilibre de flore) et/ou un évènement immunosuppresseur (traitement ou maladie). Pour les traitements par corticoïdes inhalés, il ne faut pas négliger les mesures préventives de rinçage de bouche et d'éviter les prises vespérales. La prévalence de l'œsophagite candidosique en population générale est de 0,3 % à 1,7 % *versus* 10-15 % chez les patients VIH.

Les symptômes cliniques sont le plus souvent une odynophagie, parfois une dysphagie ou des brûlures rétrosternales. L'aspect endoscopique est assez typique et peut suffire au diagnostic avec d'épais dépôts de coloration blanche ou jaune, adhérents à la totalité de la muqueuse œsophagienne, y compris après lavage et parfois aussi visibles sur la muqueuse buccale (figure 1). Si la confirmation diagnostique certaine est indispensable à la prise en charge, elle peut être réalisée par brossage pour examen direct ou par biopsies. Dans ce cas, il est mis en évidence des spores, des pseudo filaments mycéliens, une inflammation aiguë avec micro-abcès. La culture permettra le diagnostic affirmatif et l'identification précise du germe (l'aspect endoscopique ne préjuge pas du type de *Candida*).

La prise en charge thérapeutique repose en première intention sur le fluconazole par voie orale pendant 2 à 3 semaines (sauf en cas de grossesse, car les triazolés sont tératogènes). Les échinocandines (ex : Caspofungine) n'existent qu'en voie intraveineuse et sont proposées en deuxième intention, lors d'échec symptomatique du traitement par fluconazole ou d'infection documentée à *C.glabrata*. En cas de grossesse, seul l'amphotéricine B peut être utilisé. Les symptômes disparaissent habituellement sous traitement en 3 à 5 jours, ce qui pourrait faire surseoir la décision d'une endoscopie. En effet, cette efficacité symptomatique explique le fait que dans les recommandations américaines il est jugé coût-efficace de proposer un test thérapeutique au fluconazole avant l'endoscopie en cas de forte présomption clinique de candidose œsophagienne.

L'évolution est classiquement simple après traitement en dehors de rares cas de résistance ou de rechute qui peuvent justifier d'alternatives thérapeutiques ou de traitements prolongés. Parfois, en cas d'inefficacité symptomatique, une co-infection œsophagienne virale peut être associée (dans 50 % des cas chez les patients VIH). Dans ce cas, une nouvelle endoscopie peut être proposée pour évaluation endoscopique et biopsies. Il n'y a pas d'indication à une prophylaxie primaire, la seule place du traitement prophylactique secondaire est la prévention des rechutes au stade de maladie VIH avancée (et parfois au cours de chimiothérapies prolongées). Les complications sont très rares mais peuvent être graves comme l'œsophagite nécrosante ou les sténoses.

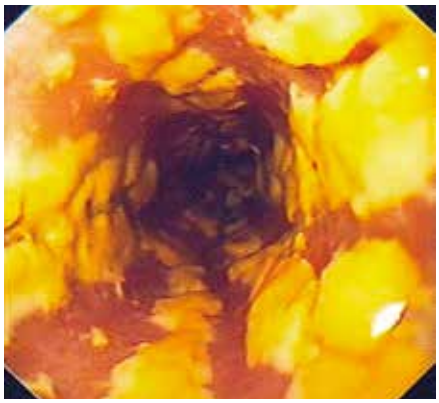
Œsophagites virales

Herpes Simplex Virus (HSV) (1-3, 9)

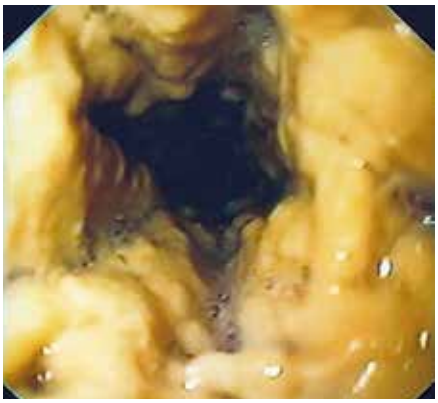
Il existe deux sous types de virus herpes, l'HSV 1 qui touche le système digestif haut (sphère ORL incluse) et l'HSV 2 le système génital et parfois digestif bas (anorectal). La contamination se fait par contact direct avec les lésions vésiculeuses. L'œsophagite herpétique est le plus souvent diagnostiquée chez des patients immunodéprimés mais peut l'être aussi chez les patients immunocompétents. Pour les patients immunodéprimés (adultes ou âgés), il s'agit majoritairement de réactivation virale plutôt que de primo infection. Les facteurs d'immunodépression fréquents sont les pathologies tumorales, les maladies chroniques d'organe (insuffisance rénale, respiratoire et cirrhose), l'infection au VIH et la transplantation. Pour les patients immunocompétents, il s'agit le plus souvent de primo infection chez des patients plus jeunes. Dans la population pédiatrique, une éventuelle association entre l'antécédent d'œsophagite herpétique et le

Figure 1 : Différents aspects d'œsophagite candidosique

Dr V. Quentin

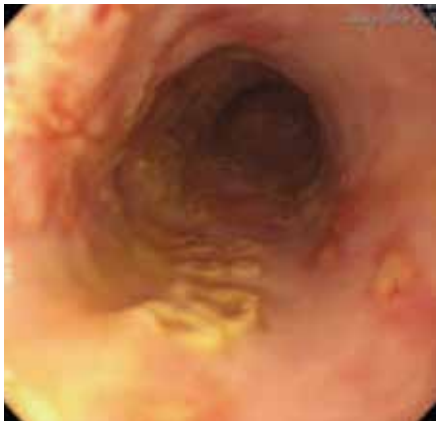


Dr G. Macaigne



Dr G. Macaigne

Figure 2 : Aspect classique d'œsophagite herpétique



Wang et al.

M Rosolowski et al.

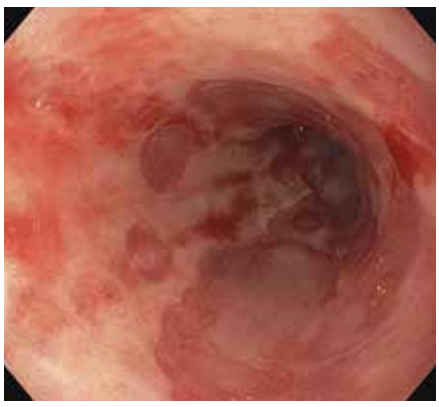
développement secondaire d'une œsophagite à éosinophiles a été évoquée et n'est pas encore bien comprise (1).

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et consistent en une odynophagie, une dysphagie, une douleur rétrosternale et parfois une hématémèse. Il faut noter qu'une fièvre et des lésions vésiculeuses labiales ou buccales associées ne sont pas rares et que la maladie touche plus souvent les hommes que les femmes.

Les signes endoscopiques sont relativement typiques avec une atteinte principale du tiers inférieur de l'œsophage, sous la forme d'ulcérations de petites tailles, parfois nombreuses, rondes, bien délimitées et à bords discrètement surélevés (aspect en « petit volcan »), parfois jaunâtres (figure 2). D'autres descriptions plus rares ont été rapportées telles qu'un aspect érosif diffus ou des ulcérations en carte de géographie (figure 3). Les biopsies doivent être pratiquées sur la périphérie des ulcérations où l'effet cytopathogène est le plus marqué. Elles permettent une certitude diagnostique avec quelques aspects histologiques typiques : aspect de cellules malpighiennes géantes multinucléées, aspect en verre dépoli des noyaux avec margination de la chromatine et inclusions éosinophiles (corps de Cowdry de type A). L'immunohistochimie peut également être demandée ainsi qu'une détection du génome de l'HSV par méthode PCR.

La décision thérapeutique dépend principalement du statut d'immunocompétence du patient et de la gravité de l'atteinte œsophagienne. En effet, chez les patients immunocompétents, une guérison spontanée est toujours observée en une à deux semaines, la mise en route d'un traitement antiviral n'ayant montré qu'un effet sur le raccourcissement du délai de guérison. Les patients immunodéprimés doivent être traités par aciclovir oral ou intra veineux en fonction de la sévérité de l'immunodépression et/ou de l'odynophagie (le valaciclovir ou le famciclovir sont des alternatives). En l'absence de réponse, une résistance doit être suspectée et un relais par foscarnet envisagé.

Figure 3 : Aspects plus rares d'œsophagite herpétique, érosif +/- en carte de géographie



Dr V. Quentin

Dr G. Macaigne

Cytomegalovirus (CMV) (1-3)

L'œsophagite à CMV se développe en majorité chez les personnes immunodéprimées : transplantation d'organe, maladie SIDA, dialysés chroniques, traitements immunosuppresseurs. Le tableau clinique associe odynophagie, nausées, douleurs épigastriques et fièvre. L'atteinte endoscopique se traduit par des ulcérations modérément creusantes, plutôt linéaires sur 1 à 2 cm et localisées dans l'œsophage moyen ou distal (figure 4). Les biopsies sont parfois nécessaires au diagnostic différentiel avec l'HSV et doivent être en profondeur sur le fond de l'ulcère. L'analyse histologique montre des inclusions intra cytoplasmiques ou intra nucléaires basophiles entourées d'un halo clair (aspect spécifique en « œil de chouette » dans la littérature anglo-saxonne). La prise en charge thérapeutique anti virale est toujours indiquée chez ces patients fragiles et repose classiquement sur un traitement d'attaque de 3 à 6 semaines de ganciclovir, le plus souvent par voie intra veineuse, ou de foscarnet. L'intérêt d'un traitement d'entretien reste débattu. Il est souvent considéré que l'apparition d'une œsophagite à CMV chez les patients sévèrement immunodéprimés constitue un facteur de mauvais pronostic évolutif de la pathologie causale.

Figure 4 : Aspect endoscopique d'une œsophagite à CMV

M Rosolowski et al.

Human papilloma Virus (HPV) (10-12)

L'atteinte œsophagienne de l'HPV n'est pas fréquente, de symptomatologie aspécifique, voire asymptomatique et alors de découverte fortuite.

Elle se traduit par des lésions variées dont des ulcérations, des plages d'hyperkératoses ou des papillomes. Ces papillomes peuvent parfois être très nombreux et l'atteinte est alors décrite sous le terme de papillomatose. Deux problématiques concernant cette affection sont à signaler : tout d'abord, il existe une incertitude sur l'existence d'un lien spécifique entre HPV et papillome œsophagien ; le papillome épidermoïde œsophagien est une lésion bénigne, asymptomatique et de découverte fortuite, de pathogénie encore incertaine mais considérée comme une lésion inflammatoire en lien avec une agression muqueuse (pyrosis, irritants chimiques, ...). Cependant, il est décrit dans certaines études la présence d'HPV dans des papillomes qui pourraient alors être une lésion pré-cancéreuse (11). Par ailleurs, l'HPV pourrait être un facteur de risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage. En effet, une méta analyse rapporte des éléments semblant de plus en plus marqués pour considérer que l'infection à HPV expose au risque de cancer épidermoïde avec un odds ratio à 3,32 et qui atteint 3,52 pour le sous type HPV-16 (tout en soulignant l'hétérogénéité des séries et la nécessité d'autres études) (10).

Actuellement, les prévalences sont considérées comme très variables dans le monde et aucune étude ne permet de conclure sur les modalités de traitement et/ou la surveillance après résection de ces papillomes.

Œsophagites médicamenteuses (13-15)

Il est communément admis qu'il existe une centaine de médicaments responsables de lésions d'œsophagite, le diagnostic pouvant être méconnu ou porté tardivement du fait de symptômes aspécifiques.

Les femmes sont majoritairement touchées (environ 2/3 des cas), l'âge moyen se situe autour de la quatrième décennie. Les symptômes sont par ordre de fréquence la douleur rétrosternale, l'odynophagie, la dysphagie, les vomissements et plus rarement hématémèse et méléna. Les lésions siègent le plus souvent au niveau de l'œsophage moyen, probablement en lien avec les empreintes anatomiques de la crosse aortique et de l'oreillette gauche. Elles consistent en des ulcérations (typiquement en aspect de « kissing ulcers », deux ulcérations face à face), parfois hémorragiques, des érosions et érythèmes pouvant également être notés (Figure 5). Les facteurs favorisants décrits sont l'ingestion insuffisante d'eau lors de la prise des médicaments, une position couchée précocement après leur prise et parfois l'hyposialie et les troubles moteurs œsophagiens. Le mécanisme de toxicité œsophagienne peut être direct ou indirect. De façon directe, on retient un mécanisme d'agression de contact en lien avec les propriétés pharmaco-chimiques des produits, de façon indirecte on retient leurs propriétés de relâchement de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.

Les classes thérapeutiques les plus à risque d'œsophagite sont principalement les antibiotiques, les AINS, les traitements anti-hypertenseur et les biphosphonates.

Concernant les antibiotiques, la toxicité est bien connue avec la classe des cyclines qui au contact de l'eau deviennent une solution acide. Les fluoroquinolones, notamment la ciprofloxacine, peuvent également causer une œsophagite de contact par leur pH acide. La toxicité digestive des AINS n'est plus à démontrer, tant par la diminution du rôle protecteur des prostaglandines que par leur caractère acide. Les sténoses distales sont plus fréquemment décrites avec les AINS et parfois favorisées par un reflux gastro-œsophagien préexistant. Les agents anti-hypertenseurs de la classe des inhibiteurs calciques, notamment l'amlodipine, entrainent une toxicité œsophagienne indirecte par reflux acide en relâchant la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et en diminuant la clairance acide par la baisse de sa motricité. La classe des biphosphonates est également bien connue pour être une cause d'œsophagite par irritation muqueuse probablement par leur chaîne amine. Les recommandations strictes sur leurs modalités d'ingestion instaurées en post-commercialisation ont permis de rendre cet effet secondaire non significatif par rapport à la population générale. D'autres thérapeutiques plus récentes semblent montrer également un risque de toxicité œsophagienne, telles le dabigatran, le sunitinib ou l'immunothérapie de type anti-PD1. En effet, plusieurs cas cliniques d'œsophagite au dabigatran ont maintenant été rapportés ; il contient de l'acide tartrique comme excipient qui peut expliquer sa toxicité, des recommandations de bonne pratique d'ingestion ont été proposées (16). Le mécanisme de toxicité du sunitinib est moins clair (en lien avec l'inhibition du VEGF ?). Quant à l'œsophagite sous immunothérapie, elle est possiblement immuno-médiée comme les autres toxicités digestives.

Figure 5 : Aspect en « kissing ulcers » des œsophagites médicamenteuses

SH Kim et al.

SH Kim et al.

La prise en charge thérapeutique n'est pas spécifique et repose sur la suspension du médicament en cause (si possible) et les antisécrétoires tels que les inhibiteurs de la pompe à protons plus ou moins associés au sucralfate. L'enjeu est surtout en lien avec la prévention lors de traitements à risque en insistant notamment sur la nécessité d'ingestion d'eau en quantité suffisante et l'absence de décubitus dans les 30 minutes post ingestion. La forme galénique peut aussi être adaptée en préférant les formes à transit œsophagien rapide telles les liquides ou comprimés pelliculés plutôt que les gélules.

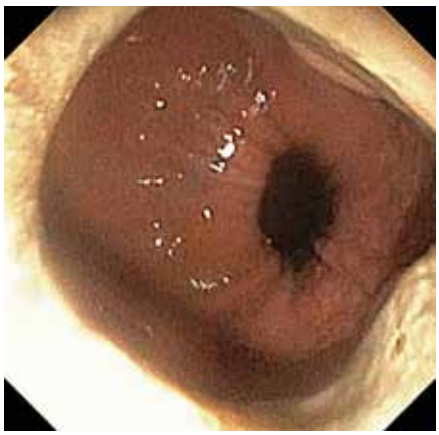
Œsophage noir (17-19)

« L'œsophage noir » est une description purement endoscopique d'une pathologie protéiforme, pouvant avoir plusieurs causes associées et de mécanisme mal connu. Cette entité représente moins de 0,2 % des diagnostics endoscopiques et a été définie en 1990 (17). Il s'agit d'une coloration noire de la muqueuse œsophagienne, circonférentielle, de toute ou partie de l'œsophage, le tiers inférieur étant toujours atteint avec un arrêt net des lésions au niveau de la ligne Z, la muqueuse gastrique étant normale (figure 6). Des ulcérations duodénales sont fréquemment associées.

Figure 6 : œsophage noir

Dr F. Heluwaert

ABM Grudell et al.



Dr F. Heluwaert

ABM Grudell et al.

Cette pathologie touche principalement les hommes au cours de la 6e décennie, porteurs de comorbidités telles que le diabète, une pathologie tumorale, une insuffisance rénale ou une maladie cardio-vasculaire. La présentation clinique est majoritairement celle d'une hématémèse ou de vomissements noirâtres, parfois de méléna.

L'ischémie est le mécanisme le plus fréquemment avancé et le mieux documenté. Celle-ci peut être en lien avec une hypotension plus ou moins aiguë et plus ou moins prolongée, mais également avec des micro-thrombi ou une athérosclérose. L'œsophage distal ayant un réseau vasculaire moins dense est donc le plus atteint. La deuxième cause rapportée est une exposition aiguë et/ou massive à l'acidité gastrique quelle qu'en soit le mécanisme (occlusion gastro duodénale, vomissements itératifs, ...). Enfin, une origine infectieuse est parfois évoquée, avec un lien de causalité incertain, par une infection virale de type Herpes ou CMV ou fungique de type Candida. Mais il s'agit là de germes souvent opportunistes. Les biopsies sont peu utiles au diagnostic mais peuvent mettre en évidence une infection associée et orienter le traitement. Les diagnostics différentiels sont rares dans les formes typiques et peuvent être le mélanome malin ou l'acanthosis nigricans

La prise en charge thérapeutique repose en premier lieu sur le remplissage vasculaire afin de restaurer une hémodynamique satisfaisante, la prise en charge des comorbidités, la correction d'une anémie, le jeûne avec nutrition parentérale. Malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité, un traitement antiacide par IPP à forte dose est proposé, initialement par voie intraveineuse. Une antibioprophylaxie systématique n'est pas recommandée, en revanche le traitement d'une infection documentée est proposé. La prise en charge chirurgicale est à réserver aux complications perforatives (environ 7 % des cas) ou abcédées.

Le pronostic est mauvais puisque le taux de mortalité est estimé à environ 30 %, le plus souvent en rapport avec les comorbidités plutôt qu'avec le saignement. Le contrôle endoscopique systématique n'est pas indiqué, en revanche, la prise en charge des sténoses séquellaires par dilatation endoscopique est recommandée, ces sténoses survenant dans environ 10 % des cas.

Œsophagite disséquante (20-22)

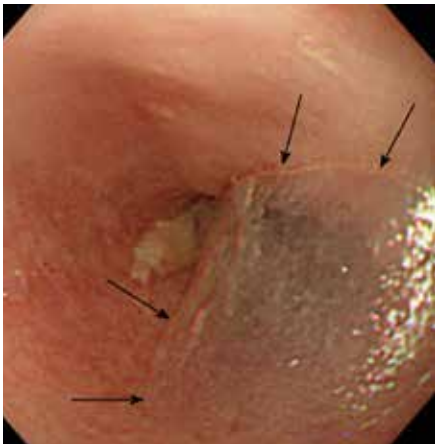
L'œsophagite disséquante est une description endoscopique rare, classiquement basée sur la présence d'une desquamation en lambeau de la muqueuse œsophagienne, mais il existe des formes moins complètes telles que des fissures longitudinales ou circonférentielles (figure 7). La pathogénie reste mal connue, en lien avec des altérations de la muqueuse œsophagienne réduisant l'adhésion entre les cellules de l'épithélium malpighien. Les signes cliniques les plus spécifiques sont les vomissements ou régurgitations de squames, d'autres signes œsophagiens classiques ayant été décrits (dysphagie, odynophagie, pyrosis, hématémèse). Les facteurs déclenchant ces lésions sont médicamenteux (biphosphonates, AINS), caustiques, ou l'ingestion de boissons chaudes. Il peut également s'agir de localisation d'une maladie digestive ou systémique telle que la maladie cœliaque ou les dermatoses bulleuses. L'œsophagite à éosinophiles peut se présenter sous la forme d'une œsophagite disséquante. Enfin, les formes idiopathiques ne sont pas rares.

Figure 7 : Œsophagite disséquante

Dr G. Macaigne

Figure 8 : forme bulleuse d'une œsophagite disséquante

A Okama et al.



A Okama et al.

Il est parfois utile de faire des biopsies en cas d'aspects atypiques car certaines formes peuvent mimer des œsophagites candidosiques, ou à but diagnostique dans les maladies bulleuses à expression uniquement muqueuse. Concernant les localisations de maladies bulleuses, il s'agit essentiellement du pemphigus et de la pemphigoïde bulleuse. Les lésions peuvent parfois être impressionnantes et hémorragiques et engendrer quelques inquiétudes sur de potentielles lésions iatrogènes (figure 8). La littérature ne rapporte pourtant pas d'événement significatif pour des examens prudents (« skilled hands », des mains habiles), y compris avec biopsies si elles sont indiquées et sous couverture d'inhibiteurs de la pompe à protons et du traitement spécifique par corticothérapie.

Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une maladie bénigne qui guérit sans séquelle.

Conclusion

Parmi les œsophagites rares, les causes infectieuses sont les plus fréquentes et parmi elles, la candidose est majoritaire. L'aspect endoscopique des différentes causes infectieuses associé aux résultats des biopsies permettent le plus souvent de porter un diagnostic précis avec une prise en charge thérapeutique qui est bien codifiée. Le diagnostic des œsophagites médicamenteuses repose sur l'association du contexte à la description des lésions endoscopiques, leur prise en charge est essentiellement axée sur les mesures préventives. L'œsophage noir ne pose pas de problème diagnostic et peut être considéré comme l'œsophagite rare ayant le plus mauvais pronostic. L'œsophagite disséquante doit faire rechercher une maladie digestive ou systémique et a le plus souvent une évolution favorable.

Références

1. P. Hoversten, A. K. Kamboj, D. A. Katzka. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. Diseases of the Esophagus (2018) 31, 1–9.
2. Wilcox C M. Overview of infectious esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2013; 9: 517–9.
3. M Rosołowski, M Kierzkiewicz. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. Prz Gastroenterol 2013; 8 (6): 333–7.
4. L Mastracci, F Grillo, P Parente, *et al.* Non gastro-esophageal reflux disease related esophagitis: an overview with a histologic diagnostic approach. Pathologica 2020;112:128-37.
5. Référentiel en microbiologie médicale 2022 (REMIC 7). Société française de microbiologie médicale.
6. A A Mohamed, X L Lu, F A Mounmin. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 2019, Article ID 3585136.
7. G. Behrens, A. Bocherens, N. Senn. Prise en charge de la candidose œsophagienne en médecine de premier recours. Rev Med Suisse 2014; 10 : 1072-8.
8. P G. Pappas, C A. Kauffman, D R. Andes, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2016;62(4).
9. H-W Wang, C-J Kuo, W-R Lin, *et al.* Clinical characteristics and manifestation of herpes esophagitis: One single-center experience in taiwain. Medicine (Baltimore) 2016; 95 (14): e3187. doi: 10.1097/MD.0000000000003187.
10. X Li, C Gao, Y Yang, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 270-81.
11. MC d'Huart, JB Chevaux, A Marchal Bressenot, *et al.* Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France. Endosc Int Open. 2015;3(2):E101-6.
12. OL Bohn, L Navarro, J Saldivar, *et al.* Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. World J Gastroenterol 2008; 14(46): 7107-111.
13. SH Kim, JB Jeong, JW Kim, *et al.* Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. World J Gastroenterol 2014 August 21; 20(31): 10994-9.
14. S Abdi, F Masbough, M Nazari, *et al.* Drug-induced esophagitis and helpful management for healthcare providers. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2022;15(3):219-24.
15. MS Dağ, ZA Özturk, I Akin, *et al.* Drug-induced esophageal ulcers: Case series and the review of the literature, Turk J Gastroenterol 2014; 25: 180-4.
16. Y Zhou, Y Dai, L Lu, *et al.* Dabigatran-induced esophagitis: a case report. Medicine 2020;99:17.
17. SP Goldenberg, SL Wain, P Marignani. Acute necrotizing esophagitis. Gastroenterology 1990;98:493–6.
18. GE Gurvits. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome. World J Gastroenterol 2010; 16(26): 3219-322.
19. A. B. M. Grudell, P. S. Mueller, T. R. Viggiano. Black esophagus: report of six cases and review of the literature, 1963–2003. Diseases of the Esophagus (2006) 19, 105–10.
20. A Hokama, Y Yamamoto, K Taira, *et al.* Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review. World J Gastrointest Endosc 2010;2:252-6.
21. RS Longman, H Remotti, PH Green. Esophagitis dissecans superficialis. Gastrointest Endosc 2011;74:403-4.
22. SW Carmack, R Vemulapalli, SJ Spechler, *et al*. Esophagitis dissecans superficialis ("sloughing esophagitis"): A clinicopathologic study of 12 cases. Am J Surg Pathol 2009;33:1789-94.

5

Les cinq points forts

- Les principales causes d'œsophagites infectieuses sont le *Candida albicans*, le virus Herpes (HSV) et le Cytomégalovirus (CMV).
- Les facteurs favorisants une œsophagite à Candida sont toujours à prendre en considération.
- Les classes thérapeutiques les plus à risque d'œsophagite médicamenteuse sont les antibiotiques (cyclines, quinolones), les AINS et les biphosphonates.
- Les lésions des œsophagites médicamenteuses siègent le plus souvent au niveau de l'œsophage moyen et sont typiquement des ulcérations en aspect de « kissing ulcers ».
- L'œsophage noir est secondaire à un phénomène ischémique ou à une exposition aiguë et/ou massive à l'acidité gastrique et de pronostic sévère.

NOTES

Hyperlymphocytose duodénale hors maladie cœliaque

Georgia MALAMUT

Service de Gastroentérologie, AP-HP. Centre- Université de Paris, Hôpital Cochin - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris (France)

georgia.malamut@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale
- Connaître les causes d'hyperlymphocytose duodénale non liées à l'intolérance au gluten
- Connaître les explorations complémentaires à réaliser
- Connaître les traitements en fonction de la cause

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

infection intestinale ; entéropathie auto-immune ; lymphoprolifération intestinale

ABRÉVIATIONS

CE : cellule épithéliale ; DICV : déficit immunitaire commun variable en immunoglobulines ; LIE : lymphocytes intraépithéliaux

Introduction

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) intestinaux sont situés à l'interface avec le milieu environnemental et ont un rôle dans la réponse immune innée et adaptative dirigée contre les pathogènes intra-luminaux et les antigènes alimentaires en cas de rupture de tolérance. Si l'hyperplasie des LIE est une caractéristique de la maladie cœliaque et de ses complications lymphomateuses, une hyperplasie des LIE peut aussi s'observer dans d'autres entéropathies comme au cours des entérites infectieuses, entéropathies auto-immunes et inflammatoires, médicamenteuses et lymphoprolifératives intestinales. Cette revue dresse une brève description des LIE intestinaux et de leur implication en pathologie digestive hors maladie cœliaque.

Nature et fonction des lymphocytes intraepitheliaux intestinaux

Les lymphocytes intraépithéliaux de l'intestin (LIE) forment une population hétérogène de lymphocytes T (LT), localisée entre les cellules épithéliales à la partie basale de l'épithélium intestinal. Les LIE appartiennent au système lymphoïde associé à l'intestin ou GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). À l'état normal chez l'homme, le nombre de LIE intestinaux est estimé à 20 pour 100 cellules épithéliales dans le duodénum (1). Leur nombre décroît progressivement dans les parties distales de l'intestin et se situe autour de 2 à 5 pour 100 cellules épithéliales dans le colon normal (2). Les LIE sont distincts des LT périphériques par leur enrichissement en LT CD8+ et en LT avec récepteur γδ (TCRγδ), et par l'expression de plusieurs récepteurs témoignant soit de leur différenciation particulière soit de leur implication dans les interactions avec leur partenaire épithélial.

Origine et nature des lymphocytes intraépithéliaux intestinaux

Les LIE de l'intestin humain représentent une population hétérogène de lymphocytes T (LT) exprimant tous le marqueur CD7 commun aux LT et Natural Killer (NK) (3). Les LIE principalement CD8+ et TCRγδ+ se distinguent aisément des LT de la lamina propria qui sont majoritairement CD4+. Il existe trois populations distinctes de LIE. Les deux populations principales expriment le complexe de surface CD3 et un récepteur T (90 %) soit TCRαβ (75 %) ou TCRγδ (15 %). Plus de 90 % des LIE expriment l'intégrine αEβ7 ou CD103 (HML1), un antigène exprimé dans moins de 1 % des lymphocytes sanguins ou des organes lymphoïdes au repos et présent dans seulement 40 % à 50 % des lymphocytes T du chorion (4). La molécule CD103 permet l'adhésion des LIE aux cellules

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

épithéliales par l'intermédiaire de son ligand, l'E-Cadhérine et favorise ainsi la rétention des LIE au sein de l'épithélium (4, 5).

Les lymphocytes intraépithéliaux CD3+TCRαβ

Ils représentent 65 % de tous les LIE et expriment majoritairement le corécepteur CD8αβ ; seule une faible proportion de LIE CD3+TCRαβ+ expriment CD4 (moins de 15 % de tous les LIE). Les travaux expérimentaux chez la souris montrent que la population des LIE conventionnels TCRαβ suit comme les LT périphériques, toutes les étapes de différenciation et de sélection thymiques qui sont indispensables pour la reconnaissance des antigènes présentés par le complexe d'histocompatibilité (7). Les LT migrent ensuite en périphérie. Brièvement, ces LIE conventionnels sont sensibilisés aux antigènes intra-luminaux dans les organes lymphoïdes associés à l'intestin, plaques de Peyer et ganglions mésentériques, où ils acquièrent les molécules de *homing*. En effet, la stimulation antigénique par les cellules dendritiques entraîne également l'expression de l'intégrine α4β7 et du récepteur de chimiokine CCR9 essentiel à l'adressage des lymphocytes matures dans l'intestin (8). Les LT migrent ensuite en périphérie. Ces LIE empruntent le cycle hémolymphatique (8). Les LT quittent la muqueuse intestinale par le réseau lymphatique sous-séreux pour gagner les ganglions mésentériques où la réponse immunitaire initiée dans les plaques de Peyer où la muqueuse est amplifiée. Les LT rejoignent ensuite la circulation sanguine par le canal thoracique. Ils pénètrent à nouveau dans la muqueuse intestinale à travers les veinules post capillaires de la lamina propria et migrent soit dans le chorion soit dans l'épithélium (9). L'adhésion des LT sur la paroi vasculaire intestinale est permise par l'interaction de l'intégrine α4β7 avec son ligand, MADCAM-1 qui est fortement exprimé à la surface des vaisseaux sanguins intestinaux (10).

Les lymphocytes intraépithéliaux CD3+TCRγδ

Leur proportion est enrichie dans l'intestin (15 %) par rapport à celle du sang et de la lamina propria (5 %) avec de larges variations individuelles (2). La majorité d'entre eux est CD4-CD8- mais peut exprimer le CD8αα. Les LIE TCRγδ sont considérés comme des sentinelles capables de réagir rapidement aux agressions notamment à travers la reconnaissance de molécules induites par le stress comme MICA et MICB (11). Comme pour les LIE TCRαβ, le répertoire est différent d'un individu à l'autre mais conservé sur toute la hauteur de l'intestin (12).

Les lymphocytes intraépithéliaux CD7+CD3-

Ils n'expriment ni le CD3 de surface ni le récepteur T (LIE CD3-TCR-) et sont CD4-, CD8- et CD103+. Ces LIE représentent environ 10 % des LIE chez l'adulte sain (2-20 %) et 30 % à 40 % chez l'enfant. Leur nature reste controversée et semble être hétérogène. Ils pourraient correspondre à des précurseurs T possédant un CD3 intra-cytoplasmique ou à des cellules NK (13).

Fonctions des lymphocytes intraépithéliaux intestinaux

Les LIE de l'intestin sont capables d'exercer une activité cytotoxique à travers le largage de molécules cytotoxiques comme la perforine et les granzymes ou par l'induction d'apoptose des cellules cibles à travers l'expression du TNF (tumor necrosis factor) ou du ligand de Fas (ou CD95). L'activation cytotoxique des LIE conventionnels nécessite l'activation du récepteur T (14). L'activation de la cytotoxicité dans les LIE TCRγδ non conventionnels peut se faire à travers le récepteur T mais également à travers des récepteurs NK dits activés. Les récepteurs NK présents sur les LIE T humains apparaissent essentiellement comme récepteurs modulant positivement (NKG2D, CD94/NKG2C, CDw101, CD160) ou négativement (CD94/NKG2A) l'activation du TCR, plutôt que comme des molécules NK autonomes (3). Les LIE humains sont capables de synthétiser de nombreuses cytokines aux activités pro-inflammatoires (IFNγ, TNF) ou anti-inflammatoires (TGF-β, IL-10). Les ARN des cytokines IL-2, IL-8, IFN-γ, TNF-α et IL-1β ont été détectés dans les LIE fraîchement isolés de l'intestin (15).

Les travaux réalisés chez la souris suggèrent que les LIE conventionnels participent comme les LT périphériques à l'immunité adaptative. Ils pourraient favoriser l'éradication spécifique des agents pathogènes et mettre en place une mémoire immunitaire prévenant les réinfections (10). L'étude de la réponse à des pathogènes dans plusieurs modèles expérimentaux a montré effectivement l'activation des LIE TCD8+ TCRαβ en réponse à des réovirus ou à toxoplasma gondii (16).

Les LIE non conventionnels ont également un rôle de défense immunitaire tels que les LIE γδ considérés comme des sentinelles et participent aux défenses de la barrière épithéliale à travers la production de peptides microbicides (lectine bactéricide RegIIIγ) (17) et/ou favorisent la réparation de l'épithélium par la production de KGF (Keratinocyte growth factor) (18). Leur mode de reconnaissance diffère de celui des LIE TCRαβ car il ne nécessite ni apprêtement antigénique ni interaction avec les molécules classiques du CMH. Leurs ligands dans l'intestin humain restent mal définis. Les LIE γδ utilisant la chaîne Vδ1 pourraient reconnaître des molécules induites dans l'épithélium par le stress MICA et MICB, reconnaissance qui serait facilitée par le marqueur NKG2D capable d'interagir avec ces molécules (10).

Critères histologiques de l'hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale

Dans l'intestin grêle, l'hyperlymphocytose intra-épithéliale a été définie initialement par une augmentation de plus de 30 LIE pour 100 cellules épithéliales définissant le stade I de la classification de Marsh (19). Des études plus récentes proposent une limite à 20-25 LIE pour 100 cellules épithéliales (20). Une augmentation des LIE peut être observée à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Dans l'estomac, la gastrite lymphocytaire est définie par un taux de LIE supérieur à 25 LIE pour 100 cellules épithéliales. Dans le côlon, la colite lymphocytaire est définie par un taux de LIE supérieur à 20 pour 100 cellules épithéliales (21). Les LIE peuvent d'ailleurs être augmentés simultanément dans tout l'intestin avec gastrite, duodénite et colite lymphocytaires associées (22). Outre la réalisation de biopsies duodénales, le bilan d'une hyperlymphocytose duodénale implique de vérifier l'absence de gastrite et colite lymphocytaire associées par la réalisation systématique de biopsies gastriques et iléocolique étagées. Le développement des techniques d'isolement des LIE de

l'intestin grêle et de phénotypage par cytométrie de flux sur les LIE fraîchement isolés ou par immunohistochimie sur lames (compte des LIE facilité par le marquage CD3) couplées aux techniques d'études des réarrangements des chaînes du récepteur T par PCR Multiplex a permis de mieux caractériser les LIE en pathologie digestive humaine (22).

Causes d'hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale non cœliaque

L'ensemble des causes d'hyperlymphocytose intraépithéliale sont résumées dans le tableau.

Hyperlymphocytose duodénale et maladies infectieuses

L'augmentation des LIE s'observe au cours de diverses infections intestinales, bactériennes, virales ou parasitaires. Elle témoigne de leur implication dans les mécanismes de défense contre les agents infectieux comme *Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes*, *Toxoplasme gondii*, *Giardia lamblia* ou rotavirus (16, 23, 24). La recherche d'*Helicobacter pylori* doit s'appuyer sur les techniques de PCR et de cultures pour augmenter la sensibilité de détection (25). *Giardia lamblia* (ou *duodenalis*) est un parasite cosmopolite fréquent transmis par voie oro-fécale via l'ingestion de kystes. La prévalence de l'infection par *G.lamblia* est évaluée entre 2 % et 5 % dans les pays développés et entre 4 et 42 % dans les pays en voie de développement (24). Les groupes à risque incluent les enfants et les personnes immunodéprimées comme les sujets avec déficit primitif en immunoglobuline (Ig) A (24). Dans une étude histopathologique de 30 cas de lambliase une augmentation des LIE intestinaux était observée chez 63 % des patients, associée ou non à des lésions d'atrophie villositaire (26).

Une hyperlymphocytose intra-épithéliale marquée (>70 LIE/100 CE) est observée dans les lésions histologiques de l'intestin des malades ayant une sprue tropicale. L'absence de pathogène trouvé au stade chronique peut rendre le diagnostic différentiel difficile avec une maladie cœliaque et doit conduire à l'éliminer notamment par la recherche de l'haplotype de susceptibilité HLA-DQ2/8. Les lésions histologiques avec hyperlymphocytose intraépithéliale et atrophie villositaire partielle sont toutefois plus marquées au niveau iléal contrastant avec les lésions cœliaques qui prédominent habituellement dans le grêle proximal. Le contexte (pays en zone d'endémie, anticorps cœliaques négatifs) aide également au diagnostic (27). Parmi les infections, il faut rechercher celles causées par les virus responsables de gastroentérites tels que les entérovirus, le norovirus ou le rotavirus en particulier chez les patients avec déficit immunitaire ou sous immunosuppresseurs au long cours en raison d'un défaut de clairance (28).

Lymphocytoses duodénales au cours des entéropathies inflammatoires et auto-immunes

Il est nécessaire d'éliminer une maladie cœliaque par recherche des anticorps anti-transglutaminase sériques (avec dosage des IgA totales) et la réalisation de deux biopsies dans le bulbe et 4 biopsies dans la deuxième partie du duodénum. En effet une sérologie positive et une hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale significative, supérieure à 30 LIE pour 100 cellules épithéliales, attestent le diagnostic de maladie cœliaque au stade I de la classification de Marsh (19). Après avoir éliminé ce diagnostic, il faut envisager une autre entéropathie inflammatoire ou auto-immune.

Maladie de Crohn

Même si les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont surtout marquées par une inflammation du chorion, une augmentation des LIE intestinaux, en particulier des LIE$\gamma\delta$, a été trouvée au cours de la maladie de Crohn (16). Il est nécessaire de s'assurer d'une sérologie cœliaque négative (anticorps anti-transglutaminase IgA & IgG et anti-endomysium IgA) puisqu'il existe une association entre maladie de Crohn et maladie cœliaque (29).

Entéropathies auto-immunes et associées aux déficits primitifs en immunoglobulines

Une augmentation non cœliaque des LIE doit également faire chercher une entéropathie auto-immune associée ou non à un déficit primitif en immunoglobulines. L'augmentation des LIE est généralement plus modérée qu'au cours de la maladie cœliaque (30). La présence d'IgA anti-transglutaminase dans 30 % des cas rend difficile l'élimination du diagnostic de maladie cœliaque. Dans notre expérience, en cas d'hyperlymphocytose duodénale importante, on observe plus fréquemment une gastrite et/ou une colite lymphocytaire associées (31). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-entérocyte ou dirigés contre l'antigène

Tableau : Principales causes d'hyperlymphocytose duodénale non coeliaque

Groupe étiologique	
Infections	*Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* *Toxoplasma gondii*, *Giardia lamblia* Enterovirus (Norovirus, Sapovirus, Astrovirus, Aichivirus…)
Inflammation	Maladie de Crohn
Autoimmunité **Déficit primitif en Ig**	Entéropathies autoimmunes Déficit immunitaire commun variable
Médicaments	AINS, Sartans, Immunothérapies anti-tumorales
Lymphoproliférations	Lymphoprolifération**s** T (lymphoprolifération**s** T CD4+ du chorion, MEITL) et NK indolentes

entérocytaire de 75 KD, AIE75KD (31). L'étude phénotypique des LIE réalisée sur 4 entéropathies auto-immunes de l'adulte montrait un phénotype activé NKG2C, CD57+ mais également un faible taux de LIEγδ qui contrastait avec l'élévation habituelle des LIEγδ de la maladie cœliaque (31). Récemment, des outils génétiques ont été développés pour aider au diagnostic d'entéropathie, en particulier lorsque les patients sont résistants au régime sans gluten avec des IgA anti-transglutaminase positifs et présence de l'haplotype HLA-DQ2/8 de susceptibilité à la maladie cœliaque. Grâce à un panel de séquençage ciblé « Entéropathie » nous avons rapporté chez 48 patients avec entéropathie auto-immune la présence d'un variant génétique pathogénique chez 42 % d'entre eux. Les gènes concernés sont : *STAT1, STAT3, LRBA, CTLA4, ICOS, TNFRSF13B, TNFAIP3, NFKB1, C1S* (32). Les entéropathies auto-immunes surviennent fréquemment au cours des déficits primitifs en immunoglobulines. Le diagnostic de déficit immunitaire commun variable (DICV) repose sur la notion d'infections ORL et broncho-pulmonaires à répétition et une hypogammaglobulinémie sérique avec diminution de 2 déviations standard d'au moins 2 classes d'immunoglobulines (Ig) IgA, IgG et/ou IgM (33). Dans notre cohorte de 41 patients avec DICV et symptômes digestifs, 76 % des patients présentaient une hyperlymphocytose intestinale intraépithéliale sur leurs biopsies duodénales (33). Une hyperlymphocytose CD8+ présente dans le sang veineux périphérique était prédictive de l'hyperlymphocytose intestinale pouvant laisser suggérer que l'augmentation des LIE CD8+ était le reflet d'une anomalie d'homéostasie lymphocytaire propre au déficit immunitaire (33). Des colites lymphocytaires sont fréquemment associées (23 %). Le typage HLA-DQ2 de susceptibilité de la maladie cœliaque était observé chez 77 % des patients et ne constituait donc pas une aide diagnostique. En revanche, la négativité des anticorps de la maladie cœliaque, et la raréfaction plasmocytaire du chorion permettent de distinguer l'entéropathie des DICV de la maladie cœliaque (33).

Entéropathies médicamenteuses

La prise répétée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est pourvoyeuse de lésions de duodénite avec hyperlymphocytose intraépithéliale (34).

L'entéropathie à l'olmésartan, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine 2 peut mimer une maladie cœliaque en raison de l'hyperlymphocytose intraépithéliale et des lésions d'atrophie villositaire. Toutefois, certaines caractéristiques histologiques (lésions d'apoptose glandulaire) et sérologiques (négativité des anticorps cœliaques, positivité des anticorps anti-entérocyte ou anti-AIE 75KD observée chez 40 % des patients) la rapprochent davantage des entéropathies auto-immunes. L'âge (en moyenne 70 ans) et la notion de prise d'olmésartan sont des éléments diagnostiques clés. Dans notre expérience, l'hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale était modérée (30-40 %) à l'exception d'un patient avec hyperlymphocytose élevée (100 %) qui avait également une gastrite lymphocytaire (31). Des cas beaucoup plus rares ont été observés avec d'autres sartans tel que l'irbesartan (35).

Des lésions d'hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale avec infiltration lymphoplasmocytaire du chorion pouvant être associées à des lésions d'atrophie villositaire ont été observées avec l'utilisation des anticorps anti-PD-1 utilisés dans le cadre d'une immunothérapie anti-tumorale (36).

Lymphocytes intraépithéliaux et lymphoprolifératons intestinales non cœliaques

L'intestin est une localisation extra-ganglionnaire fréquente des lymphomes périphériques (37, 38). Le développement des techniques de cytométrie de flux permet maintenant un phénotypage complet des LIE isolés de l'intestin et permet la caractérisation des prolifératons clonales à petites cellules telles que des prolifératons NK ou CD4 du chorion, difficiles à identifier par immunohistochimie seule. Les lymphoprolifératons T CD4+ du chorion correspondent à une prolifératon clonale à petites cellules CD4+ du chorion intestinal (39) qui peut envahir l'épithélium causant un enrichissement épithélial en lymphocytes T CD4+ entraînant une baisse relative des LIE CD8+ et conférant ainsi un aspect de trou phénotypique. Cette lymphoprolifératon complique exceptionnellement une entéropathie sous-jacente. Son diagnostic repose sur l'immunohistochimie et l'isolement des LIE avec mise en évidence d'un Vbeta spécifique qui permet de suivre la population clonale (39). Il existe une atrophie villositaire habituellement partielle et la présentation clinique est celle d'un syndrome de malabsorption avec diarrhée (39).

À côté de l'enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) de type I qui représente 5 % des lymphomes T périphériques, associé à la maladie cœliaque et le plus fréquent des lymphomes intestinaux primitifs dans les pays occidentaux, a été décrit l'EATL de type 2 plus récemment appelé MEITL (monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma) (40). Le MEITL est caractérisé par une prolifératon monomorphe de cellules de taille petite à moyenne CD3+, CD8+/-, TCRαβ+/-, CD57-, CD4-, CD5-, TiA1+, présentant des réarrangements du TCR et exprimant CD56. Il n'existe pas de lien prouvé avec une maladie cœliaque. Leur présentation clinique est celle d'une entéropathie sévère avec diarrhée et syndrome de malabsorption. Une étude combinant une hybridation génomique comparative et une étude du génotype HLA-DQB1 suggèrent que les MEITL représentent une entité distincte des lymphomes compliquant une maladie cœliaque. En effet, 47 % des cas ne sont pas associés au génotype HLA DQ2/DQ8. Il existe des anomalies moléculaires distinctes suggérant une voie de lymphomagénèse distincte des EATL classiques de type I (40). Enfin le MEITL est plus fréquent en Asie chez l'homme et survient généralement au cours de la cinquantaine (41).

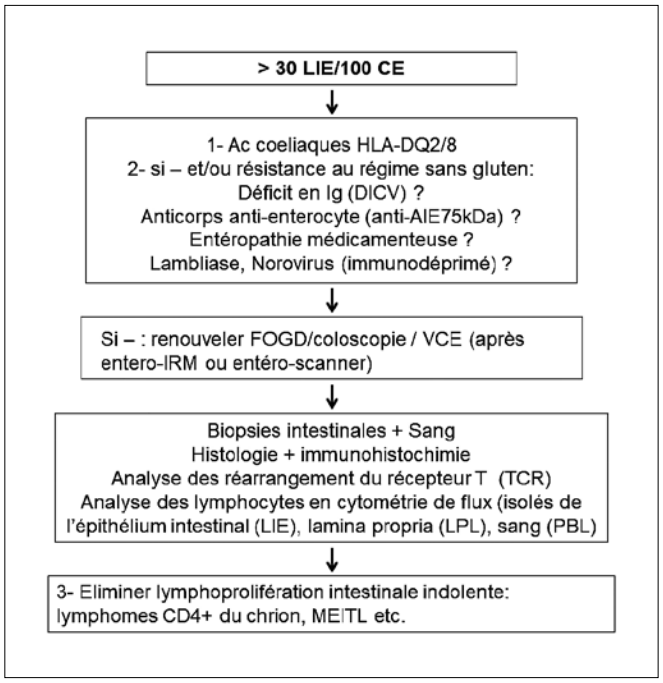
Démarche diagnostique

La démarche diagnostique d'une hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale non liée à l'intolérance au gluten est résumée dans la figure.

Bilan endoscopique et réalisation des biopsies digestives

Il est nécessaire de réaliser au minimum une relecture anatomopathologique des biopsies digestives déjà réalisées et en général de renouveler le bilan endoscopique : fibroscopie œsogastro-duodénale, iléocoloscopie avec biopsies

Figure : Démarche diagnostique devant une hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale



étagées gastriques, duodénales et iléocoliques. Un examen complémentaire par vidéocapsule endoscopique peut être utile pour apprécier d'éventuelles lésions associées comme des ulcérations aphtoïdes qui pourraient orienter vers une maladie de Crohn grêlique, en particulier lorsque l'aspect macroscopique de la muqueuse vue en coloscopie est sans anomalie (42).

L'aspect macroscopique des différentes entéropathies avec hyperlymphocytose duodénale est généralement non spécifique. Il peut exister un aspect en mosaïque, crénelé, fissuraire de la muqueuse duodénale en cas d'atrophie villositaire associée mais également des ulcérations comme dans la maladie de Crohn. Les lésions histologiques pouvant être hétérogènes, il est donc nécessaire de réaliser 2 biopsies dans le bulbe et 4 au minimum dans la deuxième partie du duodénum pour l'étude anatomopathologique. Si des études de clonalité T et B sont faisables sur biopsies en paraffine (1 au minimum) il ne faut pas hésiter à réaliser des biopsies congelées (au moins 2) pour la recherche de mutations somatiques par TNGS (Targeted Next Generation Sequencing). L'identification des mutations peut permettre de guider la prise en charge thérapeutique des lymphoprolifératıons intestinales.

S'il est souvent facile d'identifier directement le pathogène sur coupe comme *G.lamblia*, il peut être nécessaire d'utiliser des conditionnements spécialisés pour d'autres recherches microbiologiques comme les mises en cultures. La recherche d'entérovirus tel que le norovirus peut se faire par PCR sur biopsies digestives endoscopiques.

L'expertise anatomopathologique est essentielle puisque certains critères histopathologiques aident au diagnostic des causes inflammatoires et auto-immunes comme les granulomes sans nécrose caséeuse des maladies de Crohn et la raréfaction plasmocytaire du chorion associée aux entéropathies des patients avec déficit primitif en immunoglobulines.

Le diagnostic des lymphoprolifératıons intestinales en particulier « indolentes » à petites cellules reste histologiquement difficile. Il n'existe habituellement pas de trouble architectural marqué et les études complémentaires immunohistochimiques sont indispensables au diagnostic. Au cours des lymphoprolifératıons CD4+, le marquage CD3, CD8, CD4 permet l'identification d'un excès de lymphocytes CD4+ dans le chorion qui infiltrent l'épithélium intestinal habituellement riche en lymphocytes intraépithéliaux CD3+CD8+. Il existe donc un excès de lymphocytes CD3+CD8- donnant un aspect de trou phénotypique qui peut faire, avec la présence d'un clone T identifié par PCR, poser en première intention le diagnostic de sprue cœliaque réfractaire clonale (de type II). La différence majeure réside sur la positivité CD4+ de ces lymphocytes intraépithéliaux CD3+CD8- au cours de ces lymphoprolifératıons, qui sont négatifs pour le CD4 au cours de la sprue réfractaire de type II. En plus de l'étude immunohistochimique sur coupes, l'étude phénotypique en cytométrie de flux des lymphocytes isolés de l'intestin est très utile pour préciser le type de lymphoprolifératıons à petites cellules (39).

Bilan complémentaire

Les recherches microbiologiques complémentaires comportant des coprocultures et examens parasitologiques des selles sont généralement réalisés en complément des recherches sur biopsies. Les recherches de virus (norovirus...) par PCR peut être réalisée sur échantillon de selles. Le dosage des anticorps anti-entérocyte ou anti-AIE 75kDa est utile au diagnostic d'entéropathie auto-immune. L'absence de ces anticorps anti-entérocyte ne permet toutefois pas d'écarter le diagnostic, principalement en raison de l'association possible à un déficit immunitaire primitif. Alors que le diagnostic du déficit immunitaire acquis (sérologie VIH ou contexte de prise au long cours d'immunosuppresseurs) est assez simple, le déficit immunitaire primitif peut être de diagnostic plus difficile chez l'adulte. La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques est recommandée pour dépister un déficit primitif en Ig en montrant typiquement une hypogammaglobulinémie d'intensité variable concomitante d'un taux d'albumine normal écartant ainsi l'hypothèse d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une entéropathie exsudative. Le bilan comprend aussi une numération et un immunophénotypage des sous populations lymphocytaires T, B et NK, l'évaluation des réponses vaccinales par tests fonctionnels appropriés ainsi qu'un dosage des sous classes d'Ig (IgA, IgG, IgM et sous classes d'IgG). Après le déficit sélectif en IgA, le déficit immunitaire commun variable (DICV) est le plus fréquent des déficits de l'immunité humorale et est caractérisé par une diminution d'au moins deux déviations standards de deux à trois sous-classes d'Ig. Le diagnostic est également évoqué devant des infections ORL et broncho-pulmonaires à répétition pouvant conduire à une dilatation des bronches (33).

Les examens d'imagerie du grêle (Entéro-scanner, entéro-IRM) sont utiles au diagnostic et nécessaires avant la réalisation d'une vidéocapsule endoscopique en raison des risques de sténoses en cas de pathologie Crohnienne ou lymphomateuse. Le Pet-Scanner est utile pour le suivi des lymphoprolifératıons intestinales indolentes et en particulier pour détecter précocement la transformation en lymphomes invasifs pourvoyeurs d'intenses foyers de fixation (39).

Traitement

Le traitement de l'entérite infectieuse repose sur le traitement de l'agent infectieux responsable. Le traitement des lambliases repose sur les imidazolés, métronidazole et tinidazole dont les cures peuvent être répétées chez l'immunodéprimé (23, 24). Le traitement de la sprue tropicale requiert classiquement l'utilisation de cyclines, les tétracyclines étant les antibiotiques les plus couramment utilisés (43). Plus rarement, les sulfamides et les fluoroquinolones sont employés (44). La durée du traitement n'est pas codifiée pouvant s'étendre de quelques semaines à quelques mois, parfois supérieure à 6 mois pour les malades vivant en zone d'endémie ayant une maladie prolongée (44). Le risque de récidive existe essentiellement pour les malades vivant en zone tropicale ce qui nécessite un suivi prolongé (44, 45). Le traitement de la pullulation microbienne utilise également un traitement antibiotique dont l'efficacité permet de confirmer le diagnostic. Les fluoroquinolones, l'acide clavulanique-amoxicilline, le métronidazole et la rifaximine sont les plus employés. L'utilisation des probiotiques pourrait aussi accélérer la guérison (46). Le traitement des entéropathies médicamenteuses repose sur l'arrêt du médicament responsable. Toutefois, il est souvent nécessaire de recourir aux corticoïdes généraux, voire à l'administration d'anticorps anti-TNF-alpha dans les entérocolites induites par les immunothérapies anti-tumorales. Lorsque l'atteinte du grêle est isolée, on peut envisager le recours au budésonide qui peut être utilisé pour raccourcir l'évolution des entéropathies aux sartans (31).

Le traitement des causes inflammatoires et auto-immunes d'hyperlymphocytose intraépithéliale repose sur les corticoïdes locaux et généraux et traitements immunosuppresseurs. Le traitement de première intention des entéropathies auto-immunes consiste en l'ingestion du budésonide en open capsule (le patient avale le contenu de la gélule en le mâchant préalablement pour permettre l'action du budésonide dans le grêle proximal) (32). En cas de déficit en Ig associé, la supplémentation en Ig n'a d'effet ni sur la fréquence des infections gastro-intestinales ni sur les lésions spécifiques comme l'atrophie villositaire intestinale (33). Le recours aux immunosuppresseurs paraît justifié pour les entéropathies auto-immunes cortico-résistantes ou dépendantes. Parmi eux, la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et le cyclophosphamide ont été très utilisés avant l'apparition des anticorps anti-TNF-alpha avec une efficacité variable (47). L'identification de variants génétiques pathogéniques des entéropathies auto-immunes permet le recours aux thérapies ciblées dans certains cas. Dans notre série l'identification d'un variant pathogénique chez 20 des 48 patients a permis l'introduction d'une thérapie ciblée chez 8 d'entre eux notamment par abatacept, agoniste de CTLA-4 chez des patients avec mutation perte de fonction de CTLA-4 ou LRBA et par inhibiteurs de JAK chez des patients avec mutation activatrice de STAT-1 ou STAT-3 (32). Une régression totale d'hyperlymphocytose duodénale et colique a notamment été observée avec l'utilisation du ruxolitinib, inhibiteur de JAK1,2 chez une jeune patiente avec mutation constitutive de STAT-3 (48).

Le pronostic des MEITL reste sombre en raison de leur faible chimiosensibilité. Il n'existe pas de traitement codifié pour les lymphoprolifératifs indolentes. Les corticoïdes et les anticorps anti-CD52 peuvent induire une rémission clinique (39). Il existe toutefois un risque de transformation en lymphome de haut grade (39). L'identification des mutations acquises par TNGS et/ou cytogénétique peut être utile pour guider la thérapeutique (39, 49).

Conclusion

L'étude des lymphocytes intestinaux révèle leur hétérogénéité et implication en pathologie digestive. Après avoir éliminé une maladie cœliaque, il faut rechercher d'autres entéropathies auto-immunes et inflammatoires comportant des lésions histologiques d'hyperlymphocytose duodénales. L'interrogatoire et l'origine géographique peuvent orienter facilement vers une cause infectieuse ou médicamenteuse. Le diagnostic d'entéropathie auto-immune et de lymphoprolifératifs indolentes est plus difficile et nécessite la réalisation d'examens complémentaires spécialisés. Le traitement de ces deux entités reste mal codifié et implique souvent en première intention le budésonide. La réalisation d'études génétiques constitutionnelles permet maintenant d'envisager des thérapies ciblées dans les entéropathies auto-immunes et le séquençage ciblé somatique par TNGS celui des lymphoprolifératifs indolentes.

Références

1. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12: 988-94.
2. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20: 549-76.
3. Jabri B, de Serre NP, Cellier C, *et al*. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology* 2000;118:867-79.
4. Cerf-Bensussan N, Jarry A, Brousse N, Lisowska-Grospierre B, Guy-Grand D, Griscelli C. A monoclonal antibody (HML-1) defining a novel membrane molecule present on human intestinal lymphocytes. *Eur J Immunol* 1987;17:1279-85.
5. Cerf-Bensussan N, Begue B, Gagnon J, Meo T. The human intraepithelial lymphocyte marker HML-1 is an integrin consisting of a beta 7 subunit associated with a distinctive alpha chain. *Eur J Immunol* 1992;22:885.
6. Blumberg RS, Yockey CE, Gross GG, Ebert EC, Balk SP. Human intestinal intraepithelial lymphocytes are derived from a limited number of T cell clones that utilize multiple V beta T cell receptor genes. *J Immunol* 1993;150:5144-53.
7. Guy-Grand D, Vassalli P. Origin of gut intraepithelial lymphocytes. *Immunol Res* 1991;10:296-301.
8. Guy-Grand D, Vassalli P. Gut intraepithelial lymphocyte development. *Curr Opin Immunol* 2002;14:255-9.
9. Cheroutre H. Starting at the beginning: New perspectives on the biology of mucosal T cells. *Annu Rev Immunol* 2004;22:217-46.
10. Kruse A, Merchant MJ, Hallmann R, Butcher EC. Evidence of specialized leukocyte-vascular homing interactions at the maternal/fetal interface. *Eur J Immunol* 1999;29:1116-26.
11. Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells. *Science* 1998;279:1737-40.
12. Kagnoff MF. Current concepts in mucosal immunity. Iii. Ontogeny and function of gamma delta t cells in the intestine. *Am J Physiol* 1998;274: G455-458.
13. Eiras P, Leon F, Camarero C, *et al*. Intestinal intraepithelial lymphocytes contain a CD3- CD7+ subset expressing natural killer markers and a singular pattern of adhesion molecules. *Scand J Immunol* 2000;52:1-6.
14. Guy-Grand D, Cerf-Bensussan N, Malissen B, Malassis-Seris M, Briottet C, Vassalli P. Two gut intraepithelial CD8+ lymphocyte populations with different T cell receptors: A role for the gut epithelium in T cell differentiation. *J Exp Med* 1991;173:471-81.
15. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, *et al*. Interleukin 15: A key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
16. Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011;11:445-56.
17. Ismail AS, Severson KM, Vaishnava S, *et al*. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8743-8.
18. Yang H, Antony PA, Wildhaber BE, Teitelbaum DH. Intestinal intraepithelial lymphocyte gamma delta-t cell-derived keratinocyte growth factor modulates epithelial growth in the mouse. *J Immunol* 2004;172:4151-8.
19. Marsh M: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). Gastroenterology 1992;102:330-354.
20. Lauwers GY, Fasano A, Brown IA. Duodenal lymphocytosis with no or minimal enteropathy: much ado about nothing? *Mod Pathol*. 2015:28 Suppl 1:S22-9.
21. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, *et al*. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003;52:205-11.
22. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, *et al*. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90.
23. S.M. Caccio, R.A. Thompson, J. McLauchlin, H.V. Smith. Unravelling Cryptosporidium and Giardia epidemiology, Trends Parasitol. 21 (2005) 430–7.
24. Langford D, Housley M, Boes M, *et al*. Central Importance of Immunoglobulin A in Host Defense against *Giardia* spp. Infection and Immunity. 2002;70(1):11-8.
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al*. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30
26. Arevalo F, Aragon V, Morales L, *et al*. Duodenal villous atrophy, an unexpectedly common finding in giardia lamblia infestation. Rev Gastroenterol Peru. 2010;30(4):272-6.
27. Pipaliya N, Ingle M, Rathi C, *et al*. Spectrum of chronic small bowel diarrhea with malabsorption in Indian subcontinent: is the trend really changing? Intest Res. 2016;14(1):75-82.
28. Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, *et al*. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1051-3
29. Alkhayyat M, Abureesh M , Almomani A, *et al*. Patients With Inflammatory Bowel Disease on Treatment Have Lower Rates of Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis 2021 14;izab084.
30. Akram S, Murray JA, Pardi DS, *et al*. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282-90
31. Scialom S, Malamut G, Meresse B, *et al*. Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy. PLoS ONE. 2015;10(6):e0125024.
32. Charbit-Henrion F, Haas M, Chaussade S, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Malamut G. Genetic Diagnosis Guides Treatment of Autoimmune Enteropathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(5):1368-71
33. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, *et al*. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. Am J Gastroenterol 2010;105(10):2262-75.
34. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. Am J Gastroenterol. 2003 Sep;98(9):2027-33.
35. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, *et al*. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(9):1103-9.
36. Collins M, Michot JM, Danlos FX, *et al*. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. Ann Oncol 2017;28:2860–5.
37. Skinnider B. Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018;142:44-52.
38. Van Vliet C, Spagnolo D. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. Pathology. 2020;52(1):128-41.
39. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, *et al*. Small Intestinal CD4+ T-cell Lymphoma is a Heterogenous Entity with Common Pathology Features. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:599-60
40. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, *et al*. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. Gastroenterology. 2007;132 (5):1902-11.
41. Chott A, Haedicke W, Mosberger I, *et al*. Most CD56+ intestinal lymphomas are CD8+CD5-T-cell lymphomas of monomorphic small to medium size histology. *Am J Pathol* 1998;153:1483-90.

42. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, *et al*. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. Scand J Gastroenterol. 2011;46(5):561-6.

43. Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, *et al*. Long-term follow-up of antibiotic-treated tropical sprue. Annals of internal medicine 1972;76:203-10.

44. Macaigne G, Boivin JF, Auriault ML, *et al*. Tropical sprue: two cases in the Paris area. Gastroenterologie clinique et biologique 2004;28:913-6.

45. Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, *et al*. Long-term follow-up of antibiotic-treated tropical sprue. Annals of internal medicine 1972;76:203-10.

46. Zhong C, Qu C, Wang B, *et al*. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. J Clin Gastroenterol. 2017;51(4):300-11.

47. Haas M, Charbit-Henrion F, Chaussade S, *et al*. Enteropathie autoimmune : diagnostic et traitement en 2021 ; Hépato-Gastro et Oncologie digestive. Volume 28 (3) 2021. 383-9.

48. Parlato M, Charbit-Henrion F, Nader EA, *et al*. Efficacy of Ruxolitinib Therapy in a Patient with Severe Enterocolitis Associated with a STAT3 Gain of Function Mutation. Gastroenterology 2019;156(4):1206-10

49. Sharma A, Oishi N, Boddicker R, *et al*. Recurrent *STAT3-JAK2* fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. Blood. 2018;131(20):2262-6.

5.

Les cinq points forts

- Les lymphocytes intestinaux intraépithéliaux (LIE) participent à l'immunité innée et adaptative en favorisant l'éradication spécifique des agents pathogènes et en assurant une mémoire immunitaire prévenant les réinfections.
- En cas d'augmentation des LIE de la muqueuse duodénale, il est nécessaire de rechercher une infection à *H.pylori* ou une lambliase.
- Une augmentation des LIE de la muqueuse duodénale est couramment observée au cours de la maladie de Crohn et de l'entéropathie auto-immune, associée ou non à un déficit commun variable en immunoglobulines.
- En cas d'augmentation inexpliquée des LIE de la muqueuse duodénale confirmée par une relecture anatomopathologique, des explorations endoscopiques haute et basse avec biopsies digestives étagées sont nécessaires.
- En dehors de la sprue réfractaire cœliaque clonale, une entéropathie clonale avec hyperlymphocytose duodénale doit faire chercher un autre type de lymphoprolifération intestinale indolente à petites cellules.

Y a-t-il une place pour les probiotiques dans la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ?

Jean-Marc SABATE

Service de Gastroentérologie, Hôpital Avicenne, AP-HP, 125 rue de Stalingrad; Université Sorbonne Paris Nord. INSERM-U987, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur ; Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 93200 Boulogne-Billancourt (France)

jean-marc.sabate@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le rôle du microbiote dans le syndrome de l'intestin irritable (SII)
- Connaître les souches disponibles en France et disposant de preuves d'efficacité
- Connaître les mécanismes d'action des différents probiotiques
- Connaître les symptômes du SII pour lesquels les probiotiques peuvent être prescrits

LIENS D'INTÉRÊT

Biocodex, Kyowa Kirin, Norgine, Mayoly Spindler, Tillots Pharma, Servier

MOTS-CLÉS

Syndrome de l'intestin irritable ; microbiote, probiotiques

ABRÉVIATIONS

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
SII-D : SII avec diarrhée prédominante, SII-C : SII avec constipation prédominante, SII-M : SII mixte (avec alternance de diarrhée et constipation)
CFU : colony-forming unit
FDA : Food and Drug Administration
EMA : European Medicines Agency

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), qui fait partie dans la nouvelle appellation de la classification de Rome IV des « désordres des interactions de l'axe cerveau-intestin » (anciennement appelés « troubles fonctionnels intestinaux) (1) est une maladie chronique très fréquente avec une prévalence d'environ 4,4 % à 4,8 % aux États-Unis, Royaume-Uni et Canada (2) et aussi en France (3). En pratique clinique, le SII se caractérise actuellement par des douleurs abdominales récurrentes au moins une fois par semaine, existant depuis plus de 6 mois et associées à des troubles du transit de nature variable certaines avec constipation prédominante (SII-C), diarrhée prédominante (SII-D), des formes mixtes (SII-M) avec alternance de diarrhée et de constipation et des formes inclassées (*cf.* critères de Rome IV, tableau 1). Les ballonnements, pourtant très fréquents et parfois au premier plan, ne font pas partie de la définition (4). Le SII qui touche le plus souvent les femmes et les sujets de moins de 50 ans est un motif fréquent de consultation en gastro-entérologie. Les symptômes du SII peuvent affecter de manière importante la qualité de vie (5) et les patients notamment ceux avec des formes sévères sont souvent insatisfaits des traitements qui leurs sont proposés (6). Aussi des études ont montré que les patients seraient prêts à renoncer à 10 à 15 ans d'espérance de vie pour une guérison immédiate ou à accepter un risque de décès de 1 % avec un médicament qui pourrait guérir leurs symptômes (7). Le SII représente un fardeau important pour les systèmes de soins dans le monde entier. Les coûts médicaux directs attribués au SII aux États-Unis, hors prescription et médicaments en vente libre, sont estimés à 1,5 à 10 milliards de dollars par an (8) et le reste à charge pour les patients eux-mêmes avec des traitements non remboursés est souvent important, pouvant parfois atteindre l'équivalent de plus de 250 euros

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

Tableau 1 : Critères de Rome IV pour le diagnostic de SII

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivants : • Associée à la défécation • Associée à une modification de la fréquence des selles • Associée à une modification de la consistance (aspect) des selles.
Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol
SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 ≥ 25 % du temps et Bristol 6-7≤ 25 % du temps
SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 ≥ 25 % du temps et Bristol 1-2 ≤ 25 % du temps.
SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : Bristol 1-2 25 % du temps et Bristol 6-7 25 % du temps.
SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M.

Les critères doivent être remplis dans les 3 derniers mois et le début des symptômes doit dater au moins de 6 mois.
** sur les jours avec au moins une selle anormale en dehors d'un traitement.*
En pratique clinique, ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 1-2 sont définis comme SII-C et ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 6-7 comme SII-D.

par trimestre pour des traitements sans ordonnance et des traitements alternatifs (9). Une étude réalisée en France avec les adhérents de l'Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII) a montré que dans un parcours de soins d'environ 8 ans, les patients avaient en moyenne testé (dans le passé ou traitement actuel) 5 stratégies thérapeutiques (jusqu'à 11 pour certains patients) avec au premier rang des traitements essayés, les antispasmodiques (85 %) suivi par les régimes (78 %) et au troisième rang les probiotiques pour deux tiers des patients (6). Alors que différentes méta analyses, qui sont peut-être discutables sur le principe car elles réunissent des études avec des probiotiques différents, ont pu montrer un bénéfice clinique modeste (10) ; les récentes recommandations de l'American College of Gastroenterology sur le diagnostic et la prise en charge du SII utilisant la méthodologie rigoureuse du Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (11) ne sont pas en faveur de l'utilisation des probiotiques pour traiter les symptômes globaux du SII. Constatant le large usage des probiotiques par les patients, et devant des données contradictoires publiées dans la littérature, le but de cet article est de faire le point sur la place des probiotiques pour la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable en abordant le rationnel de cette stratégie, les mécanismes d'actions démontrés au cours du SII et le niveau de preuve avec un focus particulier sur les traitements disponibles en France et ayant une efficacité démontrée.

Rationnel pour l'utilisation des probiotiques au cours du SII

Rôle du microbiote dans la physiopathologie du SII

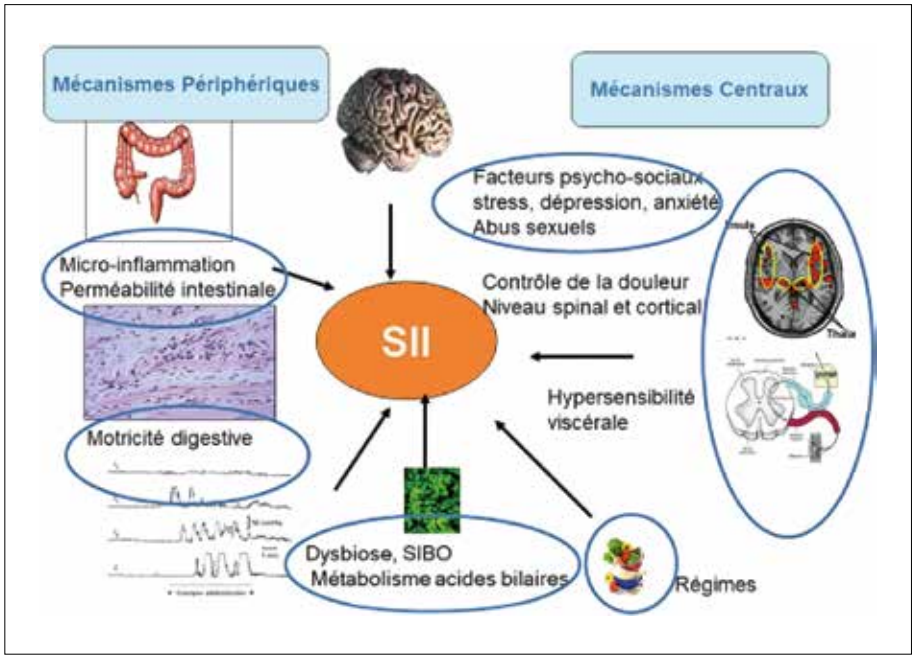
Généralités

La physiopathologie du SII est multifactorielle et encore mal comprise. Il existe de nombreuses données dans la littérature pour dire que différents processus physiopathologiques opèrent dans les différents sous-types de SII (diarrhée prédominante, constipation prédominante et mixte) (12). Plusieurs découvertes ont suggéré un rôle du microbiote intestinal. Par exemple, il a été démontré qu'un traitement antibiotique pouvait déclencher des troubles fonctionnels digestifs (13) et que l'apparition du SII pouvait faire suite à une infection gastro-intestinale dans environ 20 % des cas (14). Certains patients avec SII rapportent également une amélioration ou aggravation transitoire de leurs symptômes après une préparation colique dont on a démontré les effets sur le microbiote intestinal (15). Aux États-Unis, Pimentel *et al*. ont montré, en utilisant pour le diagnostic un test respiratoire au lactulose, qu'une prolifération bactérienne chronique au niveau de l'intestin grêle (ou SIBO pour Small Intestinal Bacterial Overgrowth) était plus fréquente au cours du SII (78 % des patients) que dans la population générale (16), avec chez ces patients une diminution de la motricité intestinale (phases III du complexe moteur migrant) (17). Dans une autre étude du même groupe, le traitement de ce SIBO par différents antibiotiques (néomycine, ciprofloxacine, métronidazole ou doxycyline) entraînait une diminution statistique de la fréquence des symptômes (notamment de la diarrhée et des douleurs abdominales sans effet sur le ballonnement) (16). Plus récemment, des études utilisant des techniques moléculaires ont montré des différences dans la composition du microbiote intestinal entre les patients atteints du SII et les sujets sains et même entre différents sous-types de patients (18). Une étude réalisée par le groupe de Cork en Irlande a montré que ces anomalies du microbiote n'étaient cependant pas retrouvées chez tous les patients et pouvaient définir d'autres sous-groupes, différents de ceux habituellement rapportés en fonction du transit (diarrhée prédominante, constipation prédominante ou formes mixtes). Dans cette étude, une augmentation du ratio des *Firmicutes* sur *Bacteroidetes* caractérisait le mieux les patients avec un microbiote « anormal » (différent de celui des sujets sains) mais il faut noter qu'un tiers des patients avait un microbiote de type « normal » ressemblant à celui des sujets sains (quel que soit le niveau de précision de l'analyse de la composition bactérienne, phylum ou genre bactérien).

Microbiote et mécanismes périphériques

Cette dysbiose pourrait jouer un rôle crucial car elle interagit aussi avec divers autres mécanismes impliqués dans le SII (figure n° 1). Il s'agit de mécanismes périphériques tels que des modifications de la motilité intestinale en lien avec l'alimentation et notamment la charge en hydrates de carbones fermentescibles (19). Il a également été proposé

Figure 1 : Implication du microbiote dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable (sur la base d'études réalisées chez l'homme ou sur modèles murins)



que le microbiote provoque un état d'activation immunitaire de faible niveau chez les patients atteints du SII. Des modifications du microbiote ou de la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse ont été associées au SII à prédominance diarrhéique. Une micro-inflammation et une augmentation de la perméabilité intestinale ont été décrites dans le SII post-infectieux (20). Il a aussi été montré que les changements dans la régulation de la déconjugaison des acides biliaires par le microbiote expliquent au moins en partie, la fréquence et à la consistance des selles dans le SII-D (21). La production de gaz coliques, en particulier d'hydrogène, est plus importante chez les patients atteints du SII que chez les sujets sains (22) et les patients se plaignant de flatulences ont une mauvaise tolérance aux gaz intestinaux après un repas flatulogène associée à une instabilité du microbiote(23).

Microbiote et mécanismes centraux

Il existe également des données principalement issues d'études animales liant microbiote et mécanismes centraux. Dans des études réalisées chez des rongeurs, il a été démontré que les constituants du microbiome affectent le développement, le fonctionnement et la morphologie du cerveau (24). Les traumatismes émotionnels et physiques pendant l'enfance sont des facteurs de risque du SII. Le stress au début de la vie dans les études animales avec le modèle de séparation maternelle peut produire une dysbiose (24) et modifier l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la régulation neuronale cholinergique colique d'une manière indépendante du microbiote. Cependant, chez ces animaux le microbiote est nécessaire à l'induction de comportements anxieux et de dépression (26). Par ailleurs, une brève période d'exposition à un antibiotique à large spectre au cours de la période néonatale peut également causer une hypersensibilité viscérale plus tard dans la vie (27). L'extrapolation à l'homme de ces données animales pourrait expliquer l'anxiété/dépression fréquente chez les patients atteints du SII (28). Cependant, le rôle du microbiote dans les modifications du contrôle médullaire de la douleur (29, 30) après une stimulation viscérale (distension rectale) n'est toujours pas démontré chez l'homme (31). Il est à noter que la plupart de ces mécanismes liant le microbiote et la physiopathologie du SII ont été principalement décrits chez les patients atteints du SII-D, mais ils peuvent également être présents chez des patients avec SII-C comme cela a été montré pour le changement du microbiote après un régime pauvre en FODMAP (32). L'altération des capacités de fermentation *in vitro* des selles par le microbiote avec augmentation de la production de sulfite et d'hydrogène et réduction de la production de butyrate a également été montrée en cas de SII-C (33). La sévérité du SII est aussi corrélée négativement à la richesse du microbiote intestinal, à la présence de méthanogènes et aux entérotypes enrichis en espèces de *Prevotella* indépendamment de différences liées à l'alimentation ou à l'utilisation de médicaments (34). L'importance croissante du rôle du microbiote, au fur à mesure des progrès de la science, a fait modifier le concept initial en parlant actuellement d'« axe microbiote-intestin-cerveau » (35, 36). Des données très récentes ont mis en évidence une signature multi-omique du microbiome de l'axe cerveau intestin, qui peut être différente entre les sujets atteints du SII avec des sous-types de transit différents (37), et une altération de la connectivité cérébrale en lien avec la composition du microbiote des patients (38).

Dans ce contexte, il semble logique que le microbiote soit aujourd'hui une cible thérapeutique potentielle et l'utilisation de probiotiques pour le moduler peut constituer une stratégie thérapeutique séduisante, ce d'autant que les autres stratégies comme les prébiotiques et la transplantation fécale ne sont pas recommandées pour l'instant (11).

Mécanismes d'action des différents probiotiques (*cf.* tableau 2)

Selon la définition de l'OMS, *« les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».* Les probiotiques appartenant à la catégorie des compléments alimentaires ou des dispositifs médicaux, ils ne sont pas tenus d'apporter des preuves d'un mécanisme d'action ou même d'une efficacité pour avoir le droit d'être commercialisés. Aussi, pour la majorité des probiotiques vendus, on ne dispose d'aucune étude réalisée chez l'homme ni même chez l'animal. La plupart des études, quand elles existent, traitent des mécanismes d'action potentiels des probiotiques et ont été réalisées sur des modèles animaux de SII, ce qui n'implique pas nécessairement que l'on puisse cibler le même mécanisme chez l'homme et obtenir une efficacité clinique en termes d'amélioration de symptômes, de la sévérité de la maladie et/ou de la qualité de vie.

Tableau 2 : Mécanismes d'action des probiotiques décrits sur modèles animaux de SII ou chez les patients avec SII

Mécanisme	Fonctionne sur modèle murin	Fonctionne chez l'homme
Effet anti nociceptif par induction de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes	Oui *L.* NCFM	?
Prévention d''hypersensibilité induite par le stress via le blocage de l'augmentation de la perméabilité intestinale (inhibition de la contraction du cytosquelette des cellules épithéliales du côlon et de l'ouverture ultérieure des jonctions serrées)	Oui *L. farciminis* *B. lactis* CNCM I-2494	?
Action anti-inflammatoire par modification de ratio de cytokine IL10/IL12	Oui *B. infantis* 35624	Oui *B. infantis* 35624
Action immunomodulatrice par augmentation des cellules dendritiques dans la muqueuse et diminution lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17	Oui *B. infantis* 35624	Oui *B. infantis* 35624
Diminution de la sensibilité viscérale	Oui *L. farciminis* *B. infantis* 35624	?
Production de lipopeptide a effet antinociceptif via diminution sensibilité viscérale par blocage flux de calcium de nocicepteur (action sur récepteur GABA type B)	*Escherichia coli Nissle 1917*	?
Action sur la dysbiose par modification du microbiote fécal pendant la prise du probiotique		Oui (Effet présent ou non selon le probiotique)
Modification des activations cérébrales	Non mesurable	Oui *B. longum* NCC3001

L. : Lactobacillus ; B. : Bifidobacterium

Mécanismes retrouvés sur modèles animaux de SII ou in vitro

Un effet antinociceptif par induction de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes a été démontré sur modèle murin avec une souche de *Lactobacillus* NCFM (39). *Lactobacillus farciminis* prévient l'hypersensibilité induite par le stress, l'augmentation de la perméabilité paracellulaire du côlon et la phosphorylation des chaines légères de myosine des colonocytes. Cet effet antinociceptif se produit *via* l'inhibition de la contraction du cytosquelette des cellules épithéliales du côlon et de l'ouverture ultérieure des jonctions serrées, et peut également impliquer des effets directs ou indirects du monoxyde d'azote (NO) produit par ce probiotique (40). D'autres probiotiques comme *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 peuvent aussi agir sur la perméabilité paracellulaire et réduire l'hypersensibilité viscérale dans un modèle de SII du rat (41). Il a été montré sur modèle murin de colite que le probiotique monosouche *Bifidobacterium infantis* 35624 (actuellement renommé *B. longum* 35624) pouvait avoir une action anti-inflammatoire par modification d'un ratio de cytokine pro-inflammatoires et avait aussi des propriétés immunomodulatrices par augmentation de cellules dendritiques dans la muqueuse responsable d'une diminution de lymphocytes Th1 et Th17 (42). Ce probiotique peut aussi avoir un effet de diminution de la sensibilité viscérale (43). La souche probiotique *Escherichia coli Nissle 1917* (probiotique disponible en Allemagne mais pas en France) produit un lipopeptide analgésique, le C12AsnGABAOH, capable de traverser la barrière épithéliale et d'inhiber le flux de calcium induit par l'activation des nocicepteurs dans des neurones sensoriels *via* le récepteur GABA de type B inhibant l'hypersensibilité viscérale induite par l'activation des nocicepteurs chez la souris (44).

Mécanismes démontrés chez l'homme

La plupart des études réalisées chez l'homme sont des études cliniques qui ne s'intéressent pas à démontrer un quelconque effet du probiotique sur un mécanisme physiopathologique connu comme important au cours du SII.

La modification du microbiote fécal pendant la prise du probiotique paraît être toutefois un prérequis minimum pour obtenir une efficacité clinique par une correction de la dysbiose mais rares sont les études qui ont étudié ce paramètre. Ainsi, dans une étude randomisée chez 24 patients avec SII-D traités pendant 8 semaines avec du VSL#3 (probiotique multisouche avec plus de données dans les MICI), des effets mineurs étaient notés sur un sous score de symptômes (GSRS) mais aucun changement dans la composition du microbiote fécal n'était observé, suggérant un mécanisme d'action non lié directement au microbiote (45). Une étude randomisée étudiant les effets de la prise pendant 8 semaines de *B. infantis* 35624 *versus* placebo a montré que ce probiotique induisait des modifications du microbiote (aussi bien chez des sujets sains que chez des patients avec SII) avec des effets sur une dizaine de taxons fécaux, et qu'il augmentait l'excrétion fécale du probiotique le temps de la supplémentation avec diminution rapide et retour aux valeurs basales une fois le traitement arrêté, démontrant que la colonisation est transitoire (46). Cette étude suggère que l'administration continue de probiotiques est nécessaire pour maintenir, s'il existe, un effet. La détection de l'ADN bactérien dans les échantillons fécaux suggérait aussi que ce probiotique était capable de survivre au transit dans le tractus gastro-intestinal, bien que des techniques de culture sélective de souches n'aient pas été réalisées pour confirmer la viabilité de *B infantis* 35624 dans les selles. Rares sont les probiotiques pour lesquels on dispose d'études à la fois

sur modèle murin et chez l'homme confirmant un effet sur un mécanisme identique comme c'est le cas avec *B.infantis* 35624 qui a montré dans une étude randomisée en double aveugle réalisée chez des patients avec SII (Rome II) que comme chez l'animal, il normalisait un ratio de cytokines (IL-10/IL-12) anormal en situation basale indicatif d'un état pro inflammatoire (47). Des études complémentaires réalisées chez des sujets sains ont montré qu'il induisait une expression de Foxp3 (marqueur des lymphocytes T régulateurs) et la sécrétion d'IL-10 par des cellules dendritiques (48). Dans une étude italienne multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo chez 40 patients, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 pris pendant 18 semaines n'avait pas d'effet sur les symptômes digestifs, mais modifiait la composition du microbiote intestinal (réduction significative du genre Ruminococcus, dominé par des taxons liés à *Ruminococcus bromii* et *Ruminococcus callidus*) induisait une augmentation significative des acides gras fécaux à chaîne courte (SCFA) acétate et butyrate et entraînait une réduction significative d'une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine-15 (49). Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo réalisé chez des patients avec SII-D, le probiotique *Bifidobacterium longum* NCC3001 améliorait la qualité de vie des patients atteints du SII et réduisait de 2 points les scores de dépression de patients sans critères de dépression certaine (score HAD-D <11) en modifiant les activations cérébrales (réduction de la réactivité limbique) mais n'avait pas d'effet sur les scores d'anxiété, ni sur les symptômes digestifs (50).

Efficacité des probiotiques au cours du SII

Revues systématiques et méta-analyses

L'utilisation de probiotiques comme traitement potentiel du SII a augmenté au cours des deux dernières décennies, de façon concomitante à l'intérêt porté sur le microbiote. Les revues systématiques examinant la place des probiotiques pour le SII montrent que de nombreuses études ont été publiées, des études avec des probiotiques monosouche ou multisouches. Cependant ces études ont souvent de faibles effectifs avec une puissance statistique insuffisante, sont souvent monocentriques, ont des durées et des designs variables et ne suivent pas les critères de la FDA (Food and Drug Administration) pour l'approbation des thérapies pharmacologiques ce qui rend l'établissement de recommandations difficiles et leur utilisation dans des méta-analyses discutable (51). Dans une revue systématique de 2015, 50 % des études n'atteignaient pas les objectifs primaires initialement fixés, alors même que, probablement du fait de la législation non contraignante pour la mise à disposition des probiotiques, une grande part des études négatives chez l'homme n'étaient même pas publiées, à l'origine d'une surreprésentation des études « positives » (51). Malgré ces critiques, de nombreuses méta-analyses ont été réalisées incluant un nombre d'études variables (52-54). Une méta-analyse de 2018 a étudié l'effet des probiotiques dans le traitement du SII (10) ; 37 essais étaient éligibles (21 avec des multisouches) totalisant 4 403 sujets (16 à 391 sujets par étude). L'effet global des probiotiques multisouches, tiré par quelques études a démontré un effet significatif pour l'amélioration des symptômes (RR 0,79, IC95 % : 0,68-0,91), mais avec une hétérogénéité entre les études et des biais de publication. Les combinaisons multisouches semblaient avoir une efficacité modeste sur la douleur abdominale et pas d'efficacité sur les ballonnements. Les études sur les probiotiques monosouche ont eu moins d'efficacité dans cette méta-analyse (151) et notamment pour *Lactobacillus spp*., *Bifidobacterium spp*. et *Saccharomyces spp*., à l'inverse de *Escherichia spp*. et *Streptococcus spp*. qui ont démontré un bénéfice (IC 0,79-0,93 et 0,53-0,99, respectivement) avec des résultats basés sur seulement 2 études pour Escherichia spp. et une de 39 patients pour Streptococcus faecium. C'est sur la base de ces résultats que l'American College of Gastroenterology dans sa recommandation pour la prise en charge du SII déconseille les probiotiques pour le traitement des symptômes globaux du SII (recommandation conditionnelle ; très faible niveau de preuve) (11). Une nouvelle méta-analyse actualisée publiée en 2023 par la même équipe et prenant en compte 82 essais éligibles portant sur 10 332 patients retrouve globalement les mêmes conclusions (55). Le risque relatif d'avoir un événement indésirable, dans 55 essais, incluant plus de 7 000 patients, n'était significativement pas plus élevé avec les probiotiques qu'avec le placebo.

Prise en compte d'études individuelles de bonne qualité

Toutefois, la réalisation de méta-analyses suppose que l'on puisse considérer les différents probiotiques comme des traitements équivalents, alors que nous avons de nombreux arguments pour dire qu'on ne peut pas extrapoler les résultats d'un probiotique à un autre, d'une situation clinique à une autre et même avec un probiotique, l'extrapolation n'est possible que pour des souches identiques, avec une quantité administrée et un mode d'administration similaires. Ainsi, pour évaluer l'efficacité d'un probiotique monosouche ou multisouches, la prise en compte d'études randomisées contre placebo de bonne qualité paraît plus satisfaisante malgré des critères d'évaluation différents d'une étude à l'autre comme l'amélioration globale des symptômes, ou des symptômes pris individuellement (tels que les douleurs abdominales, les ballonnements, les troubles du transit), ou l'amélioration d'un score de sévérité de la maladie (IBS-SSS (0-500) le plus souvent avec l'exigence d'obtenir une diminution de 50 ou 75 points) et dans les études les plus récentes des objectifs d'amélioration de la qualité de vie (utilisant le plus souvent l'IBS-QOL). Peu d'études choisissent comme objectif primaire un critère composite comme celui imposé par la FDA ou l'EMA (European Medicine Agency, Agence européenne des médicaments) avec nécessité de diminution en même temps des douleurs de 30 % et amélioration du transit sur au moins 50 % de la période de traitement. C'est le cas pour *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 qui est une souche non viable qui a montré une efficacité supérieure au placebo en traitement de 8 semaines, en utilisant ce critère dans une étude multicentrique allemande (34 % *vs*. 19 %, risk ratio 1,7 ; IC 95 %: 1,3-2·4; p=0·0007) (56).

Les recommandations de la World Gastroenterology Organisation actualisées en 2023 présentent une sélection de souches avec niveau de preuve d'efficacité dans le SII de niveau 2 (n=4, avec au moins deux études randomisées contre placebo) ou de niveau 3 (n= 19, 1 seule étude randomisée) dont toutes ne sont pas disponibles en France (tableau 3 pour les probiotiques avec niveau de preuve 2 et tableau 4 pour le niveau de preuve selon échelle d'Oxford pour juger le caractère utile d'un traitement, 2011). Il est bon de préciser que les tests individuels d'analyse du microbiote qui sont très coûteux, ne sont pour l'instant d'aucune utilité pour le choix du probiotique car ils ne prédisent en aucune

Tableau 3 : Recommandations des prescriptions de probiotiques pour le SII avec preuve de niveau 2* (d'après World Gastroenterology Organisation, 2023)

Probiotique (souches)	Posologie recommandée/ jour	Niveau de preuve	Commentaire
Bifidobacterium bifidum MIMBb75	1 × 10^9 cfu	2	Amélioration des symptômes globaux du SII et de la qualité de vie. La forme de MIMBb75 inactivée par la chaleur diminue également les symptômes du SII
Lactobacillus plantarum 299v (DSM9843)	1 x 10^{10} cfu	2	Amélioration de la sévérité des douleurs abdominales et des ballonnements
Bifidobacterium infantis 35624	1 × 10^{10} cfu	2	Amélioration de l'évaluation globale des symptômes du SII
Lactobacillus rhamnosus GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS DSM 7067, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 DSM 15954	1x 10^{10} cfu	2	Amélioration de l'évaluation globale des symptômes du SII

** selon (The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, cf. Tableau 4)*

Tableau 4 : Niveaux de preuve en médecine factuelle pour les bénéfices d'un traitement en réponse à la question « Cette intervention est-elle utile ? » (adapté de The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Niveau de preuve	Type d'étude
1*	Revue systématique d'essais randomisés
2*	Essais randomisés avec effet constant, sans revue systématique
3*	Soutenu par un seul essai contrôlé randomisé**.
4	Séries de cas, études cas-témoins ou études contrôlées historiques**
5	Raisonnement basé sur le mécanisme

Source : Oxford 2011 Levels of Evidence, version 2.1 (OCEE) : The Oxford 2011 Levels of Evidence, version 2.1 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine ; http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653).
** Le niveau peut être revu à la baisse en raison de la qualité de l'étude, de son imprécision, de son caractère indirect (la population, l'intervention, la comparaison et le résultat [PICO] de l'étude ne correspondent pas à la question), de l'incohérence entre les études ou du fait que l'ampleur de l'effet absolu est très faible. Le niveau peut être relevé si l'ampleur de l'effet est importante ou très importante.*
*** Une revue systématique est considérée comme fournissant des preuves de meilleure qualité qu'une étude individuelle.*

manière l'efficacité individuelle de tel ou tel probiotique et ne doivent pas être recommandés chez les patients.

Un facteur à prendre également en compte pour un traitement efficace pris au long cours est son coût qui reste à la charge des patients et est d'environ 1 euro par jour.

Symptômes du SII pour lesquels les probiotiques peuvent être prescrits

En l'absence d'extrapolation des résultats d'études cliniques obtenus par un probiotique à un autre probiotique, les symptômes pour lesquels le traitement peut être prescrit sont ceux sur lesquels il a démontré une certaine efficacité en respectant les sous-groupes de transit (SII-C, SII-D, SII-M) et le niveau de sévérité (sévérité minime, d'intensité moyenne ou formes sévères) qui est celui des études publiées. De manière générale, on prescrira les probiotiques pour obtenir une diminution des douleurs, des ballonnements, des troubles du transit, une diminution de la sévérité du SII et une amélioration de la qualité de vie. Il faut noter que le plus souvent les probiotiques, à l'exception de quelques-uns, ne ciblent pas un transit particulier et peuvent donc être prescrit pour tous les sous-types de transit.

Probiotiques disponibles en France et disposant de preuves d'efficacité

En France, en l'absence d'extrapolation possible d'une souche à une autre pour les probiotiques, nous ne recommandons que l'utilisation de souches disponibles qui ont montré leur efficacité dans des études randomisées contre placebo (*cf.* tableau 5).

***Bifidobacterium longum* 35624 anciennement *Bifidobacterium infantis* 35624** vendu en France sous le nom d'Alflorex® et Alflorex +® (avec du calcium) (1. 10^9 cfu/gel)

Il s'agit d'un probiotique qui a été développé par les chercheurs de l'Université de Cork et qui a probablement le plus d'études, tant sur modèles animaux que chez l'homme, avec

Tableau 5 : Probiotiques avec efficacité reconnue (niveau de preuve 2 ou 3) et disponibles en France

Souche	Sous-type SII selon transit	Sévérité	Définition du SII	Durée de traitement test	Résultats
Bifidobacterium longum 35624	Tous sous-type	Tous	Rome II, III, IV	4 à 8 semaines	IBS-SSS, qualité de vie (IBS-QOL), douleurs abdominales, trouble transit, ballonnement
Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843)	Tous ? SII-D plus que SII-C ?	Non précisée	Manning, Rome II, Rome III	4 semaines	Fréquence de douleurs abdominales et score de douleur
Pediococcus acidilactici CECT 7483, Lactobacillus plantarum CECT 7484 et Lactobacillus plantarum CECT 7485	SII-D	Non précisée mais qualité de vie altérée	Rome III	6 semaines	Amélioration de la qualité de vie et de l'anxiété en rapport avec les symptômes digestifs mais pas d'effet positif décrit sur les symptômes digestifs et notamment la diarrhée
Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (forme normale et inactivée par la chaleur)	Tous sous-types	Non précisé	Rome III	4 à 8 semaines	Amélioration douleurs, score composite, IBS-SSS, qualité de vie (SF16)

des études mécanistiques, des études sur la sécurité et des études cliniques. Il dispose de deux études randomisées contre placebo positives. Dans la première étude réalisée chez 77 patients avec SII (Rome II), le *Bifidobacterium infantis* 35624 était comparé à *Lactobacillus salivarius* UCC4331 chacun à une dose de 10^{10} cfu dans une boisson au lait malté, ou la boisson au lait malté seule comme placebo pendant 8 semaines (47). Le groupe avec *B.infantis* 35624 avait une réduction plus importante des scores de symptômes composites et individuels pour les douleurs/inconforts abdominaux, les ballonnements/distensions et pour la difficulté à aller à la selle par rapport aux deux autres bras de traitement. C'est dans cette étude que le rapport IL-10/IL-12 anormal, révélateur d'un état pro-inflammatoire Th-1 était normalisé. La deuxième étude est un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle à grande échelle mené au Royaume-Uni auprès de 362 femmes avec SII (Rome II, tous types de transit, recrutement en soin primaire) avec aussi l'objectif de déterminer la dose optimale de probiotique à administrer dans une formulation encapsulée (avec 4 bras, soit un placebo, soit *B.infantis* lyophilisé et encapsulé à une dose de $1x10^6$, $1 x10^8$, ou $1x10^{10}$cfu/j) pendant 4 semaines (57). *B.infantis* 35624 à la dose de $1x10^8$ était significativement supérieur au placebo et à toutes les autres doses de bifidobacterium pour les « douleurs abdominales ou inconfort » (critère principal) ainsi que pour le score composite et les scores de ballonnements, les troubles du transit, l'évacuation incomplète, les efforts de poussée et les flatulences. Le bénéfice sur l'amélioration de l'évaluation globale des symptômes était supérieur au placebo de plus de 20 % (p <0,02). Une étude ouverte française de type observatoire, réalisée chez 233 patients définis par les critères de Rome IV et recrutés par des gastroentérologues libéraux, a également été publiée récemment et a montré une efficacité sur la sévérité et sur la qualité de vie à 4 semaines de traitement dans tous les sous-types de transit et de sévérité avec une efficacité en particulier dans les formes sévères (58).

***Lactobacillus plantarum 299v* (DSM 9843)** vendu en France sous le nom de Smebiocta confort LP 299v® (1. 10^{10} cfu/gel)

Dans une étude multicentrique en double aveugle contre placebo réalisée en Inde (recrutement par des généralistes) chez 214 patients avec SII (Rome III, plus de 60 % avec SII-D, âge moyen 36 ans avec 70 % d'hommes), après 4 semaines de traitement avec 1 gel/j (10^9 cfus/gel) de *L.plantarum* 299v (DSM 9843) on observait une réduction significative par rapport au groupe placebo de la fréquence des épisodes de douleur qui était l'objectif principal (51,9 % *vs.* 13,6 % dans le groupe placebo) et de l'intensité de la douleur (45,2 % *vs.* 23,3 % dans le groupe placebo) (59). Des résultats similaires ont été obtenus pour les ballonnements et la sensation d'évacuation incomplète dans la même étude. Dans une autre étude randomisée réalisée en Afrique du Sud chez 81 patients (Rome II, âge moyen 48 ans, 98 % de femmes) randomisés en 3 bras (SII-D avec *L.plantarum* 299 v, SII-C avec *L.plantarum* 299 v et placebo), après 8 semaines de traitement avec 2 gel /j (5. 10^9 cfus/gel) il n'y avait pas de différence significative dans le soulagement des douleurs abdominales entre les groupes d'étude et le placebo (P= 0,800) ou d'effet sur la qualité de vie (IBS-QOL, p= 0,687) (60). Les douleurs abdominales étaient améliorées dans les 3 groupes suggérant un effet placebo fort. Une autre étude randomisée réalisée en Pologne chez 40 patients et publiée en 2001 (Critères de Manning, adressés par généralistes à des gastroentérologues, âge moyen 45 ans, 80 % de femmes) traités avec du *L.plantarum* 299 v en suspension liquide (20 patients) ou un placebo (20 patients) sur une période de 4 semaines avait montré que tous les patients traités par *L.plantarum* 299 v avait une résolution de leurs douleurs abdominales, comparativement à 11 patients du groupe placebo (P= 0,0012) avec également une tendance à la normalisation de la fréquence des selles chez les patients constipés chez six patients sur 10 traités par *L.plantarum* 299 v, contre deux sur 11 traités par placebo (P= 0,17) (61). En ce qui concerne l'évaluation des symptômes digestifs (douleur, constipation, diarrhée, flatulences), une amélioration était notée chez 95 % des patients du groupe *L.plantarum* 299 v contre 15 % des patients du groupe placebo (P< 0,0001).

L'association de *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 et *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 vendue en France sous le nom de Probiolog Florvis®

On dispose d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo avec trois bras parallèles (2 doses différentes de la combinaison, forte dose : 1-3 10^{10} cfu/gel et faible dose 3-6 10^9 cfu/gel) réalisée en Espagne et incluant

84 patients avec SII-D (Rome III, âge moyen 46 ans, 62 % de femmes) traités pendant 6 semaines avec comme objectif principal la qualité de vie évaluée par l'IBS-QOL (62). Le traitement était plus efficace que le placebo (augmentation de l'IBS-QOL de 18 ± 3 et 22 ± 4 points dans les groupes à dose élevée et faible mais seulement 9 ± 3 dans le groupe placebo (p= 0,041 et p= 0,023 par rapport au placebo) avec une amélioration également de l'anxiété spécifique par rapport aux symptômes digestifs (VSI, 10 ± 2 et 14 ± 2 points, respectivement à dose élevée et faible *vs.* 7 ± 1 avec le placebo, p< 0,05 pour les deux groupes). Dans cette étude il n'y avait pas d'effet significatif sur les symptômes digestifs et l'hypothèse des auteurs est une amélioration globale de la qualité de vie qui passait aussi par un effet sur les comorbidités psychologiques et l'anxiété par rapport aux symptômes digestifs.

Bifidobacterium bifidum MIMBb75, vendu en France sous le nom de KIJIMEA côlon irritable PRO® (contient la souche inactivée par la chaleur, et une souche non inactivée dans KIJIMEA côlon irritable).

Ce probiotique a fait l'objet d'une étude randomisée contre placebo chez 122 patients recrutés en Allemagne (Rome III, âge moyen 38 ans, 2/3 de femmes, tous sous-types de transit mais SII-M> 58 %) comparant le placebo (N=62) au MIMBb75 (N=60) pris une fois par jour. Après 4 semaines de traitement, le MIMBb75 réduisait de manière significative le score global d'évaluation des symptômes du SII de -0,88 point (IC à 95 % : -1,07 ; -0,69) par rapport à seulement -0,16 point (IC à 95 % : -0,32 ; 0,00) dans le groupe placebo (p< 0,0001) et améliorait de manière significative les symptômes (douleur/inconfort, distension/ballonnement, urgence et troubles du transit) et la qualité de vie (questionnaire SF12) ; 47 % des patients du groupe MIMBb75 signalaient un soulagement adéquat, contre seulement 11 % des patients du groupe placebo (p< 0,0001) et le taux de réponse globale (amélioration de 50 % de la douleur ou inconfort) était de 57 % dans le groupe bifidobactéries et de seulement 21 % dans le groupe placebo (p= 0,0001) (63). Une autre étude multicentrique randomisée contre placebo plus récente a été réalisée également en Allemagne chez 443 patients (Rome III, 70 % de femmes, âge moyen 41 ans, tous sous types mais majorité de SII-D avec 40 %, SII-C 20 %, SII-M 8 % et 28 % de formes inclassées) avec une forme non viable et inactivée par la chaleur (Heat-inactivated, deux capsules placebo, ou deux capsules avec un total de 1×10^9 B non viables de bifidum HI-MIMBb75 à prendre par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines) avec comme objectif primaire un critère composite d'amélioration d'au moins 30 % de la douleur et du transit en même temps pour 50 % de la période (4 des 8 semaines) qui était atteint dans cette étude pour 34 % des patients avec le nouveau produit *vs.* 19 % avec le placebo (p= 0.0007) (56).

Conclusion

Le syndrome de l'intestin irritable est un désordre de l'axe intestin cerveau fréquent et parfois associé à une altération de la qualité de vie, en particulier dans les formes les plus sévères avec une insatisfaction des patients par rapport aux traitements classiques. Le rôle du microbiote au cours du SII, qui est maintenant bien établi, est à l'origine de la consommation fréquente de probiotiques par les patients que cela soit en auto-prescription ou après conseil de leur médecin ou de leur pharmacien. Tous les probiotiques ne sont pas équivalents en termes d'efficacité et cela tient notamment au type de bactérie, à la souche, à la quantité administrée, au mode d'administration et à la population traitée (en termes de sous-type de transit ou de sévérité), sans que les analyses du microbiote réalisées à visée individuelle ne soient d'aucune aide sur le choix des probiotiques. Ce choix ne doit être basé aujourd'hui que sur les données de la littérature et sur la présence d'au moins une étude randomisée contre placebo réalisée chez des patients avec SII et avec des résultats positifs.

Références

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. mai 2016;150(6):1257-61.
2. Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. Gastroenterology. 2020;158(5):1262-1273.e3.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 12 avr 2020;
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, *et al*. Bowel Disorders. Gastroenterology. 18 févr 2016;150:1393-407.
5. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology. sept 2000;119(3):654-60.
6. Sabaté JM, Ducrotté P, Piche T, Zerbib F, Dapoigny M, Bruley des Varannes S, *et al.* Expectations of IBS patients concerning disease and healthcare providers: Results of a prospective survey among members of a French patients' association. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 20 mars 2020;
7. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton NJ, Norton WF, *et al.* International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. J Clin Gastroenterol. juill 2009;43(6):541-50.
8. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. nov 2014;40(9):1023-34.
9. Cash B, Sullivan S, Barghout V. Total costs of IBS: employer and managed care perspective. Am J Manag Care. avr 2005;11(1 Suppl):S7-16.
10. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(10):1044-60.

11. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 1 janv 2021;116(1):17-44.

12. Ford AC, Talley NJ. IBS in 2010: advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. févr 2011;8(2):76-8.

13. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. Am J Gastroenterol. janv 2002;97(1):104-8.

14. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 15 août 2007;26(4):535-44.

15. Mai V, Greenwald B, Morris JG, Raufman JP, Stine OC. Effect of bowel preparation and colonoscopy on post-procedure intestinal microbiota composition. Gut. déc 2006;55(12):1822-3.

16. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. déc 2000;95(12):3503-6.

17. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. Dig Dis Sci. déc 2002;47(12):2639-43.

18. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, Rinttila T, Paulin L, Corander J, *et al.* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology. juill 2007;133(1):24-33.

19. Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK, Larauche M, Duboc H, Earle KA, *et al.* Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. Gastroenterology. mai 2013;144(5):967-77.

20. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, *et al.* Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut. déc 2000;47(6):804-11.

21. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, *et al.* Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. juin 2012;24(6):513-20, e246-247.

22. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. Lancet. 10 oct 1998;352(9135):1187-9.

23. Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, Gonzalez A, *et al.* Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. Gut. mars 2014;63(3):401-8.

24. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Neurogastroenterol Motil. mars 2011;23(3):187-92.

25. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EMM, *et al*. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol Psychiatry. 1 févr 2009;65(3):263-7.

26. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, *et al.* Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. Nat Commun. 2015;6:7735.

27. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, *et al*. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. Neuroscience. 26 sept 2014;277:885-901.

28. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? World J Gastroenterol. 21 oct 2014;20(39):14105-25.

29. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. Gut. oct 2004;53(10):1465-70.

30. Sabaté JM, Bouhassira D, Poupardin C, Wagner A, Loria Y, Coffin B. Sensory signalling effects of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Neurogastroenterol Motil. févr 2008;20(2):134-41.

31. Bouhassira D, Moisset X, Jouet P, Duboc H, Coffin B, Sabate JM. Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. juill 2013;25(7):623-e468.

32. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. Gut. janv 2015;64(1):93-100.

33. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, *et al.* Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. avr 2012;35(7):828-38.

34. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, *et al.* Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. janv 2017;152(1):111-123.e8.

35. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, *et al.* Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 28 janv 2022;28(4):412-31.

36. Bercik P. The microbiota-gut-brain axis: learning from intestinal bacteria? Gut. mars 2011;60(3):288-9.

37. Sarnoff RP, Bhatt RR, Osadchiy V, Dong T, Labus JS, Kilpatrick LA, *et al.* A multi-omic brain gut microbiome signature differs between IBS subjects with different bowel habits. Neuropharmacology. 1 mars 2023;225:109381.

38. Yang L, Liu G, Li S, Yao C, Zhao Z, Chen N, *et al.* Association of aberrant brain network dynamics with gut microbial composition uncovers disrupted brain-gut-microbiome interactions in irritable bowel syndrome: Preliminary findings. Eur J Neurol. 11 mars 2023.

39. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, *et al.* Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med. janv 2007;13(1):35-7.

40. Ait-Belgnaoui A, Han W, Lamine F, Eutamene H, Fioramonti J, Bueno L, *et al.* Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. Gut. août 2006;55(8):1090-4.

41. Agostini S, Goubern M, Tondereau V, Salvador-Cartier C, Bezirard V, Leveque M, *et al.* A marketed fermented dairy product containing Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats. Neurogastroenterol Motil. avr 2012;24(4):376-e172.

42. Konieczna P, Ferstl R, Ziegler M, Frei R, Nehrbass D, Lauener RP, *et al.* Immunomodulation by Bifidobacterium infantis 35624 in the murine lamina propria requires retinoic acid-dependent and independent mechanisms. PLoS One. 2013;8(5):e62617.

43. McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF. The probiotic Bifidobacterium infantis 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. Neurogastroenterol Motil. sept 2010;22(9):1029-35, e268.

44. Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, Le Faouder P, Galano JM, Guy A, *et al*. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917. Nat Commun. 03 2017;8(1):1314.

45. Michail S, Kenche H. Gut microbiota is not modified by Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of VSL#3 in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. Probiotics Antimicrob Proteins. mars 2011;3(1):1-7.

46. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EMM. Fecal excretion of Bifidobacterium infantis 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. Gut Microbes. juin 2013;4(3):201-11.

47. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, *et al.* Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. mars 2005;128(3):541-51.

48. Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, Frei R, Ferstl R, Shanahan F, *et al.* Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. Gut. mars 2012;61(3):354-66.

49. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, Taverniti V, Castellazzi AM, Valsecchi C, *et al.* Effect of Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. United European Gastroenterol J. mai 2018;6(4):604-13.

50. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, *et al*. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2017;153(2):448-459.e8.

51. Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? J Neurogastroenterol Motil. 1 oct 2015;21(4):471-85.

52. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 7 mai 2008;14(17):2650-61.

53. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, *et al.* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut. mars 2010;59(3):325-32.

54. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. oct 2014;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562.

55. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 3 août 2023;S0016-5085(23)04838-2.

56. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):658-66.

57. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, *et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. juill 2006;101(7):1581-90.

58. Sabaté JM, Iglicki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 21 févr 2022;28(7):732-44.

59. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 14 août 2012;18(30):4012-8.

60. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of Lactobacillus plantarum 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. Nutrition. oct 2014;30(10):1151-7.

61. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. oct 2001;13(10):1143-7.

62. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, *et al.* I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. World J Gastroenterol. 14 juill 2014;20(26):8709-16.

63. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. mai 2011;33(10):1123-32.

5.

Les cinq points forts

- Il existe un rationnel pour la prescription de probiotiques au cours du SII du fait de l'importance du rôle du microbiote dans cette pathologie.
- Les tests d'analyse du microbiote réalisés à titre individuel n'ont aucune utilité pour guider le choix des probiotiques et ne doivent pas être recommandés.
- L'efficacité des probiotiques dépend du genre, de l'espèce, de la souche bactérienne et de la situation clinique : seuls peuvent être recommandés des probiotiques disposant d'une efficacité clinique démontrée dans le cadre d'études randomisées contre placebo.
- Il y a peu de problèmes de tolérance avec les probiotiques prescrits dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable.
- Les probiotiques doivent être testés dans les mêmes conditions que celles rapportées dans les études publiées et poursuivis uniquement en cas de bénéfice individuel sur les symptômes et/ou la qualité de vie.

ATELIERS

MICI et voyages

Jean-François RAHIER

Service d'Hépato-gastroentérologie, CHU UCL Namur, Université catholique de Louvain - Yvoir (Belgique)

jfrahier@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir anticiper et mettre à jour les vaccinations
- Connaître les délais d'interruption et de reprise de traitement IS ou par biothérapie en cas d'utilisation d'un vaccin vivant
- Savoir gérer le traitement et anticiper ses contraintes
- Connaître les principes de prévention et de traitement de la diarrhée aiguë

LIENS D'INTÉRÊT

Conférencier pour Pfizer, AbbVie, Bristol Myers Squibb,Celltrion, Galapagos, Janssen et Takeda, et consultant pour Pfizer,AbbVie, Celltrion, Amgen, Glaxo Smith Kline, Galapagos, Janssen

MOTS-CLÉS

MICI Voyage ; vaccination ; prévention

ABRÉVIATIONS

IS : immunosupresseurs

Abstract

Lorsque la maladie inflammatoire est en rémission et qu'une qualité de vie est retrouvée, bon nombre de patients expriment le souhait de voyager pour des raisons professionnelles ou récréatives. La maladie inflammatoire ne doit pas constituer un frein pour un tel projet, mais il est utile de mettre en place à différents moments une prise en charge adaptée afin de limiter au maximum le risque de pathologies infectieuses chez cette population éventuellement fragilisée. L'incidence des pathologies infectieuses dans la population MICI qui voyage n'est pas connue, mais il n'y a pas de raison de croire qu'elle diffère d'une population contrôle dans les mêmes conditions.

Des mesures préventives sont nécessaires et doivent être adaptées pour minimiser le risque infectieux et par ailleurs, une prise en charge adéquate et conjointe par différents acteurs de santé est recommandée au retour du voyage. Le gastroentérologue doit donc être conscient de ces différents aspects et ne doit pas hésiter à référer son patient à un spécialiste en médecine tropicale.

Messages clés

- Un diagnostic de MICI limite les possibilités de voyage pour certains patients
- Les connaissances des patients et des gastroentérologues sur la prise en charge adéquate d'un patient en voyage sont relativement limitées
- La préparation au voyage doit se faire de façon conjointe par le gastroentérologue et un professionnel de médecine tropicale
- Les complications médicales post voyage dépassent souvent le cadre de la gastroentérologie
- Les vaccins vivants sont contre indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs ou biothérapies

Introduction

Les voyages à l'étranger constituent pour le patient un véritable challenge et sont associés à un risque accru de morbidité causée par des exacerbations de maladie inflammatoire intestinale (MICI), l'acquisition de maladies infectieuses,

l'interruption des traitements médicamenteux et la faible disponibilité des soins de santé en voyage.

Une enquête réalisée auprès de 132 patients MICI a montré que la maladie inflammatoire a affecté le mode de voyage chez 62 % d'entre eux et qu'une réactivation de la pathologie inflammatoire était présente chez plus de 50 % d'entre eux lors du voyage. Seulement 23 % des voyageurs ont demandé une consultation médicale pré-voyage et 40 % ont obtenu une assurance voyage. La moitié des patients sous immunosuppresseurs n'étaient pas conscients de la contre-indication à l'administration de vaccins vivants (1). Les gastroentérologues ne semblent par ailleurs pas franchement confiants dans les conseils qu'ils prodiguent et une enquête réalisée chez 305 gastroentérologues à travers 23 pays a indiqué la compétence limitée de ces derniers dans ce domaine spécifique (2).

Mesures préventives et bilan avant le voyage

S'il existe des sites particuliers comme ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (https://www.who.int/health-topics/travel-and-health#tab=tab_1), du Center for Disease Control and Prevention (CDC) (https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list) et www.mesvaccins.net qui peuvent apporter certaines informations au patient, il n'en reste pas moins que le voyage doit être préparé conjointement par le patient, son gastroentérologue et un professionnel en médecine tropicale.

Idéalement 6 à 8 semaines avant le voyage, une consultation dirigée doit avoir lieu pour avoir l'opportunité de mettre en place un calendrier vaccinal et d'utiliser au besoin une chimio prophylaxie contre le paludisme lorsque cela s'avère nécessaire. Les recommandations en termes de vaccination dépendent du pays visité, de la durée et des conditions de séjour ainsi que de l'état d'immunosuppression. Ces situations particulières nécessitent une prise en charge conjointe par le gastro-entérologue et un médecin spécialisé en médecine tropicale. Il est fortement conseillé de vacciner les patients avant le départ en raison de la sévérité potentielle de certaines infections chez le patient immunodéprimé. Le patient sans traitement immunomodulateur doit être considéré comme un patient standard en termes de vaccination. La décision de vacciner ou pas dépend du risque lié au voyage, des risques de la vaccination *per se* et des éventuelles conséquences d'un arrêt du traitement. Classiquement, le cas de figure difficile est celui rencontré pour un patient traité par immunomodulateur et/ou biologique et souhaitant se rendre dans un pays où la fièvre jaune est présente. Cette situation est heureusement rare et limitée à ce vaccin en particulier puisque la majorité des vaccins proposés avant d'entreprendre un voyage sont non vivants et peuvent donc être administrés sans risque chez un patient, qu'il soit traité ou pas par un immunomodulateur. Depuis quelques années, des épidémies de rougeole sont régulièrement renseignées, y compris en Europe, en raison d'une couverture vaccinale sous optimale (vaccin vivant), indiquant la nécessité d'une prudence particulière pour les patients fragilisés (3).

Quel type de vaccin pour quel type de patient ?

Indépendamment de tout voyage, il est important de proposer un schéma de vaccination qui est adapté à la situation socio-professionnelle et familiale du patient. Ainsi, on s'attardera particulièrement à protéger efficacement un travailleur en milieu médical ou carcéral contre l'hépatite B alors que ce même vaccin ne sera peut-être pas proposé à un patient sédentaire et âgé. Une attention particulière doit être apportée aux patients qui travaillent dans le milieu de la petite enfance et de l'enseignement (pneumocoque, rougeole, influenza, etc.).

Deux types de vaccins sont actuellement sur le marché : vivants ou non vivants. Les vaccins vivants contiennent une forme atténuée de l'organisme infectieux et engendrent une réponse immunitaire importante avec un risque de dissémination *a minima* de l'infection. Les vaccins non vivants constituent la majorité des vaccins utilisés couramment et produisent une réponse immunitaire souvent plus faible nécessitant des rappels à distance. Parallèlement, il est important de pouvoir évaluer correctement le degré d'immunosuppression du patient car cela va conditionner l'utilisation des différents types de vaccins.

Les nouveaux traitements biologiques n'ont à ce jour pas encore été classés de façon certaine comme immunosuppresseurs ou pas. Pour cette raison, l'utilisation de vaccins vivants lors de leur usage n'est actuellement pas recommandée. Il existe cependant de timides avancées dans ce domaine avec des rapports anecdotiques de vaccination contre la rougeole sous traitement par vedolizumab (4). En règle générale, l'utilisation de vaccins vivants atténués présente un risque chez le patient immunodéprimé en raison du risque d'infection disséminée. L'administration d'un vaccin vivant ne peut être envisagée habituellement qu'après 1 à 3 mois d'arrêt du traitement immunomodulateur. Ce délai est réduit à 1 mois en cas d'utilisation de dérivés corticostéroïdes en monothérapie, des doses inférieures à 20 mg/j de prednisone pendant moins de 14 jours ne constituant pas de contre-indication à une vaccination plus rapide. Peu de données existent concernant la période minimale à respecter entre l'injection d'un vaccin vivant et le début du traitement immunosuppresseur, mais on estime que le traitement immunosuppresseur peut être introduit 3 à 4 semaines après l'injection du vaccin vivant. Le patient sans traitement immunosuppresseur doit être considéré comme n'importe quel patient sain quel que soit le vaccin envisagé. Un résumé du schéma vaccinal et du degré d'immunosuppression a été mis à jour dans le dernier consensus sur les infections opportunistes (5).

Qu'il y ait des intentions de voyage ou pas, 5 vaccins sont à envisager chez les patients MICI : le vaccin contre le virus de l'hépatite B (chez les patients séronégatifs), le vaccin contre le virus *influenza* (annuellement), les vaccins contre le pneumocoque, le vaccin contre le virus herpès zoster (chez les patients sans antécédents de varicelle et avec une sérologie VZV négative) et le vaccin contre le papillomavirus (5). Les anticorps dirigés contre l'hépatite B doivent être vérifiés lorsque l'on planifie un voyage dans des régions à forte prévalence (Chine, Asie et Afrique tropicale) ou zones à prévalence intermédiaire (Europe de l'Est, Méditerranée, Russie, Europe centrale et Amérique du Sud). Pour les patients immunodéprimés, des tests réguliers et des injections de rappel lorsque

les taux d'anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 mUI /mL sont recommandés par certaines équipes (6). C'est important parce que non seulement la réponse initiale à la vaccination standard peut être altérée, mais également parce que les titres d'anticorps peuvent diminuer avec le temps chez les sujets immunodéprimés précédemment correctement immunisés offrant ainsi peut-être une protection moindre (7). Il existe des vaccins dirigés conjointement contre l'hépatite A et l'hépatite B qui peuvent être utiles chez ces patients. L'efficacité de la vaccination contre l'hépatite A et B est globalement moindre chez les patients sous anti-TNF (8, 9) et des doubles doses sont parfois nécessaires. Les virus de la grippe évoluent rapidement de saison en saison et par conséquent, le vaccin antigrippal doit être adapté chaque année. Ce vaccin comprend souvent 3 à 4 souches circulantes. Les virus de la grippe circulent dans le monde entier et les voyageurs doivent être protégés correctement lorsqu'ils planifient un voyage.

Idéalement, le programme de vaccination doit s'inscrire tôt dans l'histoire clinique du patient, c'est-à-dire avant la mise en route d'un traitement immunomodulateur afin de maximiser les chances d'efficacité. Il est par ailleurs souhaitable que le patient soit en ordre de vaccination pour les vaccins administrés en routine. Pour les voyageurs MICI venant de pays développés, la vaccination contre le tétanos, la diphtérie et poliomyélite doit être administrée selon le protocole vaccinal du pays d'origine (tous les 10 ans en Belgique, tous les 5 ans chez l'enfant en France avec un rappel à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans). Une dose de rappel contre la coqueluche est également conseillée car une recrudescence de cette pathologie a été documentée dans de nombreux pays industrialisés.

Une des difficultés majeures pour les patients voyageant dans les régions tropicales d'Amérique du Sud et d'Afrique subsaharienne est la protection contre la fièvre jaune. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire ou recommandée et la preuve de vaccination peut être demandée lors de l'entrée dans de nombreux pays. Précédemment, l'OMS exigeait une vaccination de rappel tous les 10 ans afin de maintenir une protection mais des études plus récentes confortent l'idée d'une protection plus longue pour peu qu'elle ait été acquise en dehors d'un contexte d'immunosuppression (10). Il est par ailleurs possible de mesurer la persistance ou pas d'une protection sérologique anciennement acquise limitant ainsi la nécessité d'un rappel vaccinal.

Pour les patients nécessitant une immunosuppression continue, le voyage dans les zones endémiques doit être donc découragé. Cependant, l'efficacité de longue durée du vaccin permet son administration lors d'un arrêt des immunosuppresseurs en prévision d'un voyage futur dans des zones à risque.

La place des vaccins plus spécifiques comme ceux dirigés contre la méningite ACWY, la rage, l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques doit être discutée avec un professionnel de médecine tropicale car l'intérêt de la vaccination sera utilement pesé en fonction du type de voyage et du risque encouru.

Par ailleurs, des mesures sont nécessaires pour prévenir le choléra ainsi que les maladies diarrhéiques. Lorsque l'accès à l'eau potable et à l'assainissement ne sont pas garantis, le vaccin anticholérique peut être discuté. Son efficacité n'a que trop peu été étudiée pour des patients atteints de MICI hormis sa moindre efficacité chez les patients sous vedolizumab (11). Par ailleurs, les vaccins dirigés contre *Salmonella. typhi* doivent être discutés et la forme parentérale (non vivant) privilégiée chez nos patients. Le gastroentérologue doit insister sur les mesures d'hygiène afin de limiter le risque de développer une diarrhée infectieuse.

Les patients dont la maladie inflammatoire n'est pas sous contrôle devraient idéalement différer leur voyage. Le risque thromboembolique lié à l'activité de la maladie combiné à un long voyage en avion (au-delà de 8 h) doit faire l'objet d'une discussion entre spécialistes afin d'envisager un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire (12). Le gastroentérologue peut faciliter le voyage de son patient en fournissant des documents spécifiques pour le transport des traitements (consignes concernant le transport des traitements en cabine plutôt qu'en soute pour éviter la perte des médicaments), le passage aux douanes (certificat remis au patient pour faciliter le passage des contrôles), un résumé de la pathologie, les ordonnances en français et dans la langue du pays de destination.

Problématiques éventuelles survenant en voyage

La première mesure à mettre en œuvre par les patients lors d'un voyage est d'éviter les contacts avec les pathogènes locaux. Ceci inclut une protection contre les moustiques et des mesures d'hygiène alimentaire. Les insectes peuvent être vecteurs d'infections comme le paludisme et les arboviroses (dengue, chikungunya, zika, fièvre jaune, etc.). Des conseils adéquats seront prodigués lors de la consultation pré-voyage. Le DEET (N, N-diéthyl-m-toluamide) reste le meilleur insectifuge actuellement disponible (13). D'autres mesures comme le port de vêtements appropriés (chemises à manches longues, pantalons longs, chapeau à l'extérieur) et éventuellement leur imprégnation sont également recommandées.

Pour limiter le risque de rage lors de voyages aventureux, il est important d'éviter le contact avec la salive des animaux (morsures et égratignures). En cas de suspicion d'exposition, un nettoyage rapide et complet de la plaie, une immunisation par le vaccin anti-rabique à débuter immédiatement et l'administration d'immunoglobulines est systématique chez les patients présentant une immunodéficience selon le site de Pasteur (14).

Les patients atteints de MICI doivent accorder une attention particulière à la prévention de la diarrhée du voyageur car indépendamment de l'inconfort généré, il existe des preuves indiquant que les infections intestinales peuvent induire une rechute (15). Il n'y a actuellement aucune preuve de la nécessité d'une chimioprophylaxie pour prévenir la diarrhée. La principale mesure de précaution réside en l'éviction des fruits/légumes non cuits et d'eau potable non traitée.

En cas de suspicion d'infection gastro-intestinale, l'utilisation d'azithromycine, acheté au préalable, est utile avant celle des fluoroquinolones en raison des résistances (5, 16).

Tableau 1 : Calendrier de vaccination des adultes pour les patients atteints de MICI
(d'après ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913)

Posologie, calendrier et remarques		Type de vaccin	Au diagnostic	Au diagnostic et durant le suivi	Fortement recommandé avant le traitement IS
Programme de vaccination spécifique des MICI					
Grippe inactivée (trivalent/quadrivalent ou dose élevée)	Vaccination annuelle recommandée pour tous les patients sous traitement immunosuppresseur, conformément aux directives nationales	Non vivant		oui	oui
Varicelle Zona recombinant (RZV) [à préférer] **Varicelle Zona vivant (ZVL)**	Pour tous les patients ≥50 ans. À considérer chez les patients de moins de 50 ans présentant un risque accru d'infection par le zona À utiliser uniquement si le RZV n'est pas disponible et que le patient est immunocompétent	Non vivant Vivant atténué			oui oui
Vaccin pneumococcique 13-valent (PCV13) **et** **polyosidique 23-valent (PPSV23)**	Dose unique de PCV13 suivie de PPSV23 après 8 semaines et d'un rappel de PPSV23 après 5 ans. Rappel PPSV23 supplémentaire conformément aux directives nationales. Si le PPSV23 a été administré en premier, administrer une dose unique de PCV13 après 1 an et un rappel de PPSV23 après 5 ans. Rappel PPSV23 supplémentaire selon les directives nationales	Non vivant	oui	oui	oui
Hépatite A	vaccination contre l'hépatite A à envisager. Calendrier et posologie selon les directives nationales	Non vivant		oui	
Papilloma virus (HPV)	Deux ou trois doses selon l'âge, pour les patients non vaccinés, des deux sexes	Non vivant	oui	oui	
Hépatite B	Série à trois doses. Un rappel supplémentaire peut être nécessaire en fonction du niveau de séroprotection. Les titres doivent être régulièrement vérifiés	Non vivant	oui	oui	oui
programme de vaccination systématique					
Tétanos, diphtérie (Td), + coqueluche (Tdc)	Si préalablement vacciné, dose unique de Tdc, puis Td ou Tdc tous les 10 ans selon les directives nationales	Non vivant	oui	oui	
méningocoque	Pour les patients présentant un risque élevé de méningococcie invasive. Calendrier et posologie selon les directives nationales	Non vivant	oui	oui	
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	Les adultes sans preuve d'immunité doivent recevoir 2 doses espacées d'au moins 28 jours.	Vivant atténué	oui		oui
varicelle	Deux doses à 4 à 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 et le zona	Vivant atténué	oui		oui
Poliomyélite (poliovirus parentéral inactivé)	Calendrier et posologie selon les directives nationales	Non vivant	oui	oui	
Covid-19	Calendrier et posologie selon les directives nationales	Non vivant	oui		oui

IS : immunosuppresseur

Les quelques études réalisées chez des patients MICI avec et sans immunosuppression ainsi que chez des patients contrôles non-MICI n'ont pas mis en évidence un sur-risque infectieux en termes de sévérité ou de fréquence lié à l'immunodépression (17, 18). Il existe cependant plus d'évènement-maladie indésirable chez les patients atteints de

MICI que chez leurs contrôles en raison probablement de la réactivation de leur pathologie intestinale. Il a d'ailleurs été identifié qu'une rémission de plus de 3 mois avant le voyage était associée à une diminution du risque de maladie pendant le voyage (17). À ce sujet, un vaste projet mondial a été mis en place pour faciliter l'accès au soin à travers des gastroentérologues professionnels MICI pour subvenir aux besoins inattendus de patients à l'étranger. Ce projet intitulé IBD Passport (https://www.ibdpassport.com) est toujours en expansion et on peut actuellement déjà recenser bon nombre de centre d'expertises MICI sur divers continents.

Que faire au retour de voyage ?

Globalement, deux situations cliniques sont identifiables au retour de voyage.

Dans la situation d'un patient asymptomatique pendant le voyage et à son retour, la prise en charge peut se limiter à réaliser un test pour détecter un éventuel contact avec la tuberculose. Ce test se fera idéalement dans les 6-8 semaines qui suivent le voyage selon les recommandations nationales. Il est évident que le temps passé et les activités dans le pays est un facteur prédictif du risque infectieux et doit être pris en compte dans l'évaluation du patient. Ainsi, certaines pathologies parfois asymptomatiques se révèleraient catastrophiques en cas d'immunosuppression ultérieure (ex : Strongyloïdose) et doivent faire l'objet d'une recherche particulière.

La seconde situation clinique est celle d'une infection contractée pendant le voyage et s'exprimant sur place ou lors du retour. Dans cette situation, la place du gastroentérologue est à la fois décisive et secondaire. Ainsi, une fièvre nue ou avec des signes digestifs, au retour de voyage en Afrique ne doit pas faire évoquer d'emblée une complication abcédée dans le cadre d'une maladie de Crohn mais doit conduire à une prise en charge adaptée et immédiate par un service de médecine tropicale afin d'exclure une malaria (les douleurs abdominales, nausées et vomissements étant fréquents au cours de l'accès palustre). S'il est clair que devant un tableau digestif, la prise en charge en gastroentérologie a sa place afin d'identifier une complication infectieuse ou une réactivation de la maladie inflammatoire, il ne faut pas sous-estimer la nécessité d'une prise en charge conjointe par un professionnel en pathologie tropicale. Dans un premier temps, il convient de réaliser une culture microbiologique (agents pathogènes entériques et parasites) sur une collecte minimale d'au moins 3 échantillons de préférence lors de jours différents.

En fonction de la zone géographique, la prise en charge devra être dirigée vers certaines pathologies infectieuses spécifiques telles que la strongyloïdose, l'histoplasmose, la maladie de Chagas, etc.

La description de la prise en charge spécifique de chacune des pathologies tropicales dépasse largement le cadre de cette revue.

Conclusion

La prise en charge adéquate du patient MICI qui entame ou revient d'un voyage à l'étranger nécessite des précautions particulières qui doivent faire l'objet d'une attention spécifique et dirigée du gastroentérologue mais également d'un professionnel de médecine tropicale. Même si nous ne disposons pas de chiffres, il est clair que ces situations peuvent chez des patients fragiles se grever d'une morbidité. Le patient doit par ailleurs être informé des moyens préventifs utiles et obtenir l'ensemble des renseignements adaptés à sa situation médicale spécifique. Enfin, le rôle du gastroentérologue est d'anticiper au maximum un futur voyage chez son patient et mettre en place l'ensemble des pratiques préventives dans le contexte parfois complexe de la prise en charge des maladies inflammatoires intestinales.

Références

1. Greveson K, Shepherd T, Mulligan JP, *et al*. Travel health and pretravel preparation in the patient with inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol* 2016 Jan;7(1):60-5.
2. Chan W, Shim HH, Ng SC, *et al*. A Global Survey of Gastroenterologists' Travel Advice to Patients with Inflammatory Bowel Disease on Immunosuppressive Agents and Management of Those Visiting Tuberculosis-Endemic Areas. *J Crohns Colitis* 2018;12(11):1261-69.
3. https://ecdc.europa.eu/en/measles
4. Wichmann A, Krugliak Cleveland N, Rubin DT. Safety and Efficacy of Live Measles Vaccine Administered to a Crohn's Disease Patient Receiving Vedolizumab. *Am J Gastroenterol* 2016 ;111(4):577.
5. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, *et al*. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2021;15(6):879-913.
6. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 2008; 26: 6266-73.
7. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, *et al.* Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(3):554-8.
8. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, *et al.* Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107(10):1460-6
9. Park SH, Yang SK, Park SK, *et al.* Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):69-74.
10. Amanna IJ, Slifka MK Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(12):1519-33
11. Wyant T, Leach T, Sankoh S, *et al.* Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015;64(1):77-83.
12. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, *et al.* The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007;4(9):e290.
13. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med* 1998; 128: 931-40.
14. Meslin FX. Rabies as a traveler's risk, especially in high endemicity areas. *J Travel Med* 2005; 12 Suppl 1: S30-S40.
15. Navarro-Llavat M, Domènech E, Bernal I, *et al.* Prospective, observational, cross-sectional study of intestinal infections among acutely active inflammatory bowel disease patients. *Digestion* 2009; 80: 25-29.
16. Dupont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, *et al.* Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009; 16: 161-71
17. Ben-Horin S, Bujanover Y, Goldstein S, *et al.* Travel-associated health risks for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(2):160-5.
18. Baaten GG, Geskus RB, Kint JA, *et al.* Symptoms of infectious diseases in immunocompromised travelers: a prospective study with matched controls. *J Travel Med* 2011;18(5):318-26.

Remerciement

Je remercie le Dr Charlotte van de Werve (Service de médecine tropicale et infectieuse - Clinique Saint-Pierre Ottignies, Belgique) pour ses conseils scientifiques précieux lors de la rédaction de ce manuscrit.

5.

Les cinq points forts

- Un diagnostic de MICI limite les possibilités de voyage pour certains patients.
- Les vaccins vivants sont contre indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs, biothérapies ou corticothérapie.
- Le gastroentérologue doit s'impliquer dans l'aide à la préparation au voyage chez un patient porteur d'une MICI.
- Un voyage en pays à risques nécessite d'être anticipée sur les conseils du gastroentérologue et d'un professionnel de médecine tropicale.
- Les complications médicales au retour de voyage sont souvent indépendantes de la MICI et de son traitement.

Pourquoi et comment promouvoir l'écoresponsabilité en endoscopie ?

Joël LACROUTE

Centre d'Endoscopie et de Médecine Ambulatoire - 6, rue des Cigognes - 67000 Strasbourg (France)
Clinique Sainte Barbe, 29 rue du Faubourg National, Strasbourg

Joel.lacroute@yahoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le rationnel d'une politique d'éco-responsabilité en endoscopie
- Savoir identifier les problématiques écologiques d'un bloc d'endoscopie
- Connaître les principales solutions à mettre en œuvre et les prioriser

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie (congrès, board), Sandoz (congrès)

MOTS-CLÉS

Réchauffement climatique ; Empreinte carbone de l'endoscopie ; Co-bénéfices

ABRÉVIATIONS

CO2e : CO2équivalent
GIEC : Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat
ADEME : Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie

Connaître le rationnel d'une politique d'écoresponsabilité en endoscopie

L'écologie désigne la science qui étudie les interactions des êtres vivants entre eux et avec leur milieu. Pour la terre on distingue 4 milieux principaux : biosphère, lithosphère, hydrosphère et atmosphère. Dans cette présentation nous nous intéresserons aux conséquences atmosphériques (empreinte carbone) de l'endoscopie.

Le changement climatique est lié à l'accumulation de gaz à effets de serre dans l'atmosphère, principalement du fait des activités humaines depuis la révolution industrielle (figure 1). Le principal gaz responsable de l'effet de serre est le dioxyde de carbone. À visée de simplification les autres gaz à effets de serre sont rapportés à celui du dioxyde de carbone et exprimés en CO_2équivalent (CO_2e).

L'empreinte carbone se définit comme la quantité totale de gaz à effets de serre générée directement ou indirectement par un individu, un produit, un évènement ou une organisation et exprimée en CO_2e.

Le réchauffement climatique est un problème de santé publique. En effet l'augmentation des gaz à effets de serre a des conséquences directes (vagues de chaleur, incendies, tempêtes, inondations) et indirectes (accès à la nourriture et

Figure 1 : L'effet de serre (d'après aquaportail.com)

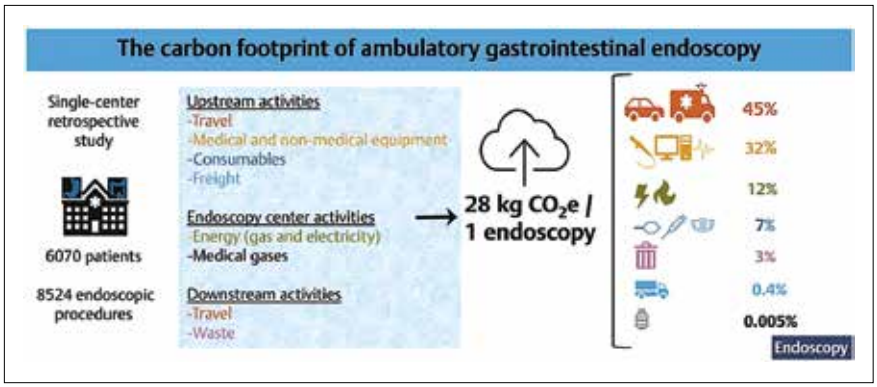
FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie actions de formation

à l'eau potable, extension de maladies tropicales vers les zones tempérées, incidence croissante des épidémies, mortalité précoce liée à la pollution) sur la santé humaine (1-4).

Le secteur de la santé contribue pour une part non négligeable (8 % en France) aux émissions de carbone (5). Les soins intensifs et la réanimation, le bloc opératoire et l'endoscopie sont considérés comme les 3 principaux émetteurs (6).

L'endoscopie digestive représente un volume important d'actes dans les pays occidentaux et notamment en France [2,5 millions en 2018, (7)]. Plusieurs études se sont intéressées à l'empreinte carbone de l'endoscopie essentiellement en évaluant le volume et le type des déchets en endoscopie ou l'énergie nécessaire à la réalisation d'une endoscopie (13-14).

Figure 2 : Empreinte carbone d'une endoscopie digestive ambulatoire et ses principaux postes d'émission (réf. 16)



Depuis quelques années les pouvoirs publics encouragent en France le développement de politique de développement durable au sein des établissements de santé. La loi Grenelle II 2010 (décret de juillet 2022) impose la réalisation d'un bilan carbone tous les 3 à 4 ans pour les entreprises de plus de 250 salariés dans le public et 500 salariés dans le privé (8). Les établissements de soins sont également soumis au décret n° 2016-288 dit « décret des 5 flux » qui prévoit une collecte différenciée pour le tri des papiers, métaux, plastiques, verres et bois (9). Enfin le critère 3.6-04 de la certification HAS v2020 recommande que l'établissement contribue aux enjeux du développement durable en améliorant l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables, en mesurant et réduisant les émissions de gaz à effets de serre, en préservant la ressource en eau, en développant la mobilité durable, en triant les déchets.

La communauté gastroentérologique se mobilise aussi : la commission écolo-endoscopie de la SFED a été créée en 2021 et les sociétés savantes d'endoscopies américaines, européennes et britanniques ont publié en 2022 des recommandations pour une endoscopie digestive plus écoresponsable (10-12).

Savoir identifier les problématiques écologiques d'un bloc d'endoscopie

L'empreinte carbone d'une endoscopie a été estimée à environ 4,8 kg CO_2e par procédure endoscopique, les études se limitant jusqu'ici aux déchets et à l'énergie (13-14).

Ce constat a motivé la réalisation d'une étude à Strasbourg au sein d'un centre ambulatoire dédié à l'endoscopie. Ce centre réalise environ 8 000 actes endoscopiques par an (gastroscopie, coloscopie diagnostique et thérapeutique, écho-endoscopie diagnostique dont biopsies), dans 90 % des cas avec anesthésie générale.

Pour 2021 le bilan carbone du centre a été réalisé avec l'aide d'un cabinet d'experts en stratégie bas carbone (Alternative Carbone). Ce bilan carbone a été réalisé selon la méthodologie de l'ADEME (15). Il tient compte des émissions directes liées à la production des produits ou services de l'entreprise (scope 1), des émissions indirectes liées à l'énergie (scope 2), des émissions indirectes en amont ou en aval de la chaîne de valeur de l'entreprise-déplacements des usagers et professionnels, achats de produits et services, transport ou gestion des déchets (scope 3). Le calcul des émissions en tonne CO_2e repose sur la multiplication de ces données d'activité par des facteurs d'émissions correspondants.

Les résultats (figure 2) publiés dans *Endoscopy* en 2023 (16) montrent que l'empreinte carbone du centre a été de 241 tonnes de CO_2e ; rapportée à l'activité annuelle, cela a permis d'estimer l'empreinte carbone d'une endoscopie digestive ambulatoire à 28,4 kg CO_2e soit 6 fois plus que ce qui avait été estimé jusqu'alors.

De plus, cette étude a permis de mettre en évidence le poids respectif de chaque poste d'émission qui est par ordre décroissant le transport des patients et du personnel (45 %), la fabrication des équipements endoscopiques et informatiques du centre (32 %), l'énergie (12 %), les consommables (7 %), les déchets (3 %), le frêt (0,4 %) et les gaz médicaux (0,005 %).

Une des limites de cette étude est l'estimation indirecte de l'empreinte des équipements médicaux à partir de leur coût, les analyses de cycle de vie des endoscopes et des principaux équipements médicaux étant actuellement non disponibles. La taille modeste du centre générant une consommation moindre d'énergie et la prise en compte du frêt uniquement dans sa partie européenne depuis le port de Rotterdam pour les consommables sont les autres principales limites.

Ces résultats permettent de prioriser les actions à entreprendre pour limiter l'empreinte carbone de l'endoscopie.

Connaître les principales solutions à mettre en œuvre et les prioriser

Il faut d'abord insister sur la nécessité de faire évoluer nos modes de transport, notamment en ce qui concerne les professionnels. Les modes de transport actif améliorent la santé des individus (23), diminuent les rejets de gaz à effets de serre. Favoriser la marche, le vélo, les transports

en commun pour les déplacements domicile-travail, le train si possible pour les congrès sont des priorités.

Il paraît pour l'instant plus difficile de changer les modes de transport de patients venant pour un acte avec anesthésie. Cependant, en tant que médecin, la connaissance du concept de co-bénéfices santé-environnement peut être un levier intéressant pour améliorer la santé des individus. Promouvoir au quotidien les déplacements actifs (marche, vélo, transports en commun) améliore la santé des individus (diminution des maladies cardiovasculaires, des cancers et du diabète ainsi que de la mortalité globale) et diminue les émissions de CO_2 ainsi que les polluants de l'air (24). La téléconsultation peut également contribuer à limiter l'empreinte carbone notamment pour les consultations où l'examen physique n'est pas indispensable (17).

Le matériel d'endoscopie et l'informatique représentent le 2e poste d'émission d'une endoscopie. Actuellement nous ne disposons pas de données précises sur l'analyse de cycle de vie des endoscopes, ce qui ne permet pas de comparer différents dispositifs entre eux. Précisons tout de même que les endoscopes jetables semblent une fausse bonne idée écologique (18-19), puisqu'ils ont une empreinte carbone nettement supérieure aux endoscopes réutilisables. De façon générale, on peut conseiller de favoriser l'ambulatoire, d'optimiser l'organisation des endoscopies sur un minimum de salles ainsi que d'optimiser la rotation des endoscopes lavés (économisation des cycles de lavage donc de l'eau et de l'énergie). Une politique responsable en termes d'achats de matériel d'endoscopie et de rationalisation de son utilisation doit être une priorité pour les établissements.

L'utilisation raisonnée et optimisée de l'outil informatique (notamment des mails et comptes rendus) est à privilégier, le numérique représentant 2,5 % de l'empreinte carbone nationale.

Les établissements peuvent aussi économiser l'énergie par différents investissements tels que favoriser la lumière du jour, les LED, l'isolation, les panneaux solaires.

Les tenues de bloc réutilisables, les calots réutilisables et les sabots lavables sont recommandés par la SFAR (19-21), les tenues réutilisables ayant un impact environnemental bien moindre que les tenues jetables qui devraient être abandonnées.

À l'échelon de l'équipe d'endoscopie (aide-soignant, infirmière, médecin) la gestion des déchets peut être améliorée. Les règles de tri des déchets sont souvent mal connues (article R.1335-1 du Code de la santé publique). Les Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux ne doivent représenter qu'une petite partie des déchets en endoscopie (objets piquants-coupants-tranchants ou objets présentant un risque infectieux). Le recyclage des emballages papier-carton-plastique est à mettre en route dans chaque bloc opératoire en coordination avec la direction de l'établissement. Les dernières recommandations SFED/SFHH sur l'eau préconisent l'utilisation en routine d'eau bactériologiquement maîtrisée (22). L'eau bactériologiquement maitrisée doit remplacer l'eau stérile qui n'est pas utile en endoscopie et génère des déchets plastiques importants sans parler de son transport. Pour économiser l'eau en endoscopie des innovations techniques (par exemple le système Aqua Typhoon de Pentax en cours d'évaluation ou le système Neptune S de Stryker pour les biodéchets) permettront aussi de limiter les ressources en eau consommée.

Pour le consommable, on peut recommander l'utilisation de petits matériels réutilisables chaque fois que possible tels cale-dents, plaques de bistouri, clips rechargeables, capuchons-bougies, cupules pour les tests d'aspiration, pistons des endoscopes (Foire aux questions 3 Endoscope DGOS Novembre 2023).

Enfin cette écoresponsabilité est à partager avec nos partenaires industriels : diminuer les emballages, améliorer la qualité des informations écologiques (type de matériaux et provenance ou mieux, analyses de cycles de vie) sur le matériel que nous utilisons, réinvestir dans le développement du réutilisable ou de produits plus écoresponsables qui sont plébiscités par les professionnels (enquête d'opinion 2022 auprès des professionnels SFED).

Les dernières recommandations de nos sociétés savantes intègrent l'éco-responsabilité : la réduction des endoscopies « inutiles » passe par le développement des tests non invasifs type calprotectine pour le suivi des MICI, du test immunologique pour la surveillance post polypectomie notamment, de la combinaison de l'élasticité hépatique et du taux de plaquettes pour le dépistage des varices œsophagiennes.

Le rapport du GIEC estime qu'il faut réduire les émissions de 33 % d'ici 2030, pour limiter l'élévation des températures à 1,5 °C. Comme nous l'avons vu l'endoscopie digestive représente une des 3 principales empreintes carbone du secteur de la santé. Depuis quelques années les gastroentérologues et les sociétés savantes ont intégré la nécessité d'évoluer vers des modes de pratiques plus durables. Chacun peut à son rythme modifier ses pratiques en faisant évoluer tel ou tel élément selon son mode et lieu d'exercice.

Références

1. Romanello M, McGushin A, Di Napoli C, *et al*. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future. Lancet 2021; 398: 1619–1662
2. Dzau VJ, Levine R, Barrett G, Witty A. Decarbonizing the U.S. health sector – a call to action. N Engl J Med 2021; 385: 2117–2119
3. Leddin D, Omary MB, Veitch A, *et al.* Uniting the global gastroenterology community to meet the challenge of climate change and non-recyclable waste. Gastroenterology 2021; 161: 1354–1360
4. Lenzen M, Malik A, Li M, *et al.* The environmental footprint of health care: a global assessment. Lancet Planet Health 2020; 4: e271–279
5. The Shift Project. Decarbonizing health for sustainable care: 2023 edition of the Shift Project report. Accessed 10 May 2023. https://theshiftproject.org/article/decarboner-sante-rapport-2023/

6. Vaccari M, Tudor T, Perteghella A. Costs associated with the management of waste from healthcare facilities: an analysis at national and site level. Waste Manag Res 2018; 36: 39–47

7. Bernardini D, Bulois P, Barthet M, *et al*. Résultats 2017 de l'enquête annuelle de la Société française d'endoscopie digestive « Une semaine de coloscopie en France » Acta Endoscopica 2017; 47: 242–251.

8. Loi relative à l'obligation de réalisation d'un bilan d'émissions de gaz à effet de serre et plan climat-air-énergie-territorial. Article L229-25 et Article L229-26 du Code de l'environnement, modifié par l'article 75 de la loi Grenelle II n° 2010-788 du 12 juillet 2010 https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039369665/

9. Instruction n° DGOS/PF1/2021/4 du 4 janvier 2021 relative aux crédits dédiés à l'investissement du quotidien des établissements de santé et à la réduction des inégalités de santé, dans le cadre du Ségur de la santé et du plan investir pour l'hôpital. https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/45221

10. Pohl H, de Latour R, Reuben A, Ahuja NK, Gayam S, Kohli R, *et al.* GI multisociety strategic plan on environmental sustainability. Hepatology [Internet]. 2022 [cité 10 août 2023];76(6):183644. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.32810

11. Rodríguez de Santiago E, Dinis-Ribeiro M, Pohl H, Agrawal D, Arvanitakis M, Baddeley R, *et al.* Reducing the environmental footprint of gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) Position Statement. Endoscopy. 2022 Aug;54(8):797–826.

12. Sebastian S, Dhar A, Baddeley R, Donnelly L, Haddock R, Arasaradnam R, *et al*. Green endoscopy: British Society of Gastroenterology (BSG), Joint Accreditation Group (JAG) and Centre for Sustainable Health (CSH) joint consensus on practical measures for environmental sustainability in endoscopy. Gut [Internet]. 1 janv 2023 [cité 10 août 2023];72(1):1226. Disponible sur: https://gut.bmj.com/content/72/1/12

13. Siau K, Hayee B, Gayam S. Endoscopy's Current Carbon Footprint. Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy. 2021;23(4):344–52.

14. Gayam S. Environmental Impact of Endoscopy: "Scope" of the Problem. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2020 Dec;115(12):1931–2.

15. ADEME « Bilan gaz à effet de serre » et « Base Carbone ». https://bilans-ges.ademe.fr

16. Lacroute J, Marcantoni J, Petitot S, Weber J, Levy P, Dirrenberger B, *et al.* The carbon footprint of ambulatory gastrointestinal endoscopy. Endoscopy. 12 juill 2023;

17. Dobrusin A, Hawa F, Gladshteyn M, Corsello P, Harlen K, Walsh CX, *et al.* Gastroenterologists and Patients Report High Satisfaction Rates With Telehealth Services During the Novel Coronavirus 2019 Pandemic. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;18(11):2393-2397.e2.

18. Namburar S, von Renteln D, Damianos J, Bradish L, Barrett J, Aguilera-Fish A, *et al.* Estimating the environmental impact of disposable endoscopic equipment and endoscopes. Gut. 2021 Dec 1;gutjnl-2021-324729

19. Le NNT, Hernandez L, Vakil N, Guda N, Patnode C, Jolliet O. Environmental and Health Outcomes of Single-Use versus Reusable Duodenoscopes. Gastrointest Endosc. 16 juin 2022;S0016-5107(22)01765-5.

19. Hafiani EM, Cassier P, Aho S, Albaladejo P, Beloeil H, Boudot E, *et al*. Guidelines for clothing in the operating theatre, 2021. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. 2022 Jun 1;41(3):101084.

20. Overcash M. A comparison of reusable and disposable perioperative textiles: sustainability state-of-the-art 2012. Anesth Analg. 2012 May;114(5):1055–66.

21. Recommandations de Pratiques Professionnelles Tenue vestimentaire au bloc opératoire [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/publications/recommandations-de-pratiques-professionnelles-tenue-vestimentaire-au-bloc-operatoire.html

22. Chevaux JB, Dananché C, Jézéquel J, Degand T, Durand F, Boulestreau H, *et al.* Recommendations of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H) and the Nurse Group for Endoscopy Training (GIFE) for the organization of an endoscopy unit. 2023;30.

23. Kelly P, Kahlmeier S, Götschi T, Orsini N, Richards J, Roberts N, *et al*. Systematic review and meta-analysis of reduction in all-cause mortality from walking and cycling and shape of dose response relationship. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity [Internet]. 24 oct 2014 [cité 27 sept 2023];11(1):132. Disponible sur: https://doi.org/10.1186/s12966-014-0132-x

24. Mueller N, Rojas-Rueda D, Cole-Hunter T, de Nazelle A, Dons E, Gerike R, *et al*. Health impact assessment of active transportation: A systematic review. Preventive Medicine [Internet]. 1 juill 2015 [cité 27 sept 2023];76:10314. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743515001164

4

Les quatre points forts

- Le secteur de la santé contribue pour 8 % aux émissions de gaz à effets de serre, l'endoscopie étant un des 3 principaux émetteurs avec les soins intensifs et le bloc opératoire.
- L'empreinte carbone d'une endoscopie est liée principalement aux déplacements des visiteurs et des patients, aux équipements médicaux et à l'énergie.
- Favoriser les déplacements actifs apporte des bénéfices pour la santé des individus et pour l'environnement.
- Poser avec pertinence les indications endoscopiques contribue à l'écoresponsabilité.

Régimes "anticancer" : attention danger !

Bruno RAYNARD

Institut Gustave-Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800, Villejuif (France)
bruno.raynard@gustaveroussy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents régimes médiatisés
- Connaître l'argumentaire de ces régimes
- Connaître les dangers de ces régimes
- Connaître les outils d'information disponibles

LIENS D'INTÉRÊT

Rémunération pour des présentations scientifiques par Fresenius Kabi, Nestlé Health Science, Nutricia, Amgen, Takeda

MOTS-CLÉS

cancer ; jeûne ; régime cétogène ; régime de restriction ; cancer ; NACRe

Introduction

Des informations sur les bienfaits ou les méfaits sur notre santé nous arrivent en permanence. Les medias ne s'encombrent que rarement de rigueur scientifique pour décrire le nouveau régime « anticancer » ou l'aliment miraculeux. Les éditeurs sortent à tour de bras les ouvrages d'auteurs, parfois scientifiques ou médecins de renom, dont la préoccupation principale n'est pas toujours le bien de l'humanité. Ils y vantent les avantages de l'alimentation X ou Y, diabolisent l'aliment Y, tout cela dans le but de créer la peur et l'espoir, et augmenter les ventes de leurs livres ou de produits dérivés.

Ceux qui souffrent d'un cancer et ceux qui soutiennent un malade guettent chaque espoir offert, chaque erreur à ne pas commettre, pour ne perdre aucune chance. Ils entendent que le miracle existe peut-être, que des aliments ou des régimes peuvent avoir des vertus « anticancer » et ils ont été (peut-être volontairement) oubliés par les cancérologues, au profit des médicaments potentiellement toxiques. Près d'une personne sur dix ayant ou ayant eu un cancer avoue avoir pratiqué un régime de restriction, en particulier le jeûne et le régime cétogène. De la même façon, plus d'un patient sur deux consomme des compléments alimentaires (et souvent plusieurs) aux cours des traitements d'un cancer mais seulement la moitié en parle à leur oncologue.

Connaître les différents régimes médiatisés

Les régimes qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études pré-cliniques ou cliniques publiées sont les régimes de restriction calorique et glucidique. On distingue surtout, parmi eux, le jeûne intermittent ou « thérapeutique » et le régime cétogène.

Le jeûne intermittent est défini par un arrêt complet de l'ingestion de macronutriments (glucides, lipides, protéines) et de micronutriments [vitamines, éléments-trace, minéraux (en dehors de ceux contenu dans les boissons)], sans restriction hydrique, pendant une durée de quelques heures à quelques jours. Entre les périodes de jeûne, l'alimentation est, le plus souvent, *ad libitum*, mais peut aussi être associée à des périodes de restriction calorique. Une reprise progressive de l'alimentation solide et des apports calorico-glucidiques est parfois proposée.

Chez l'homme, certains différencient le jeûne complet du jeûne partiel dans lequel de petites quantités d'apports alimentaires sont autorisées, sous forme de bouillons de légumes, fruits ou jus de fruits, sans dépasser 250 à 300 kcal par jour. Dans tous les cas, l'apport en micronutriments et en eau n'est pas limité.

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

Le régime cétogène ou diète cétogène est défini par une réduction des ingesta glucidiques à moins de 10 % des apports caloriques totaux. Les apports caloriques doivent correspondre à 100 % des recommandations. On parle de régime cétogène 4 :1 lorsque l'apport lipidique (en g) est 4 fois plus important que l'apport glucidique (l'apport calorique des glucides est alors de 8 % si les protéines sont à 15 %). Ce régime doit être pratiqué pendant plusieurs semaines pour obtenir un effet cétogène significatif. On différencie le régime cétogène pauvre en protéines (moins de 15 % des apports caloriques totaux) ou enrichi en protéines (entre 15 et 30 % des apports caloriques recommandés). Le régime Atkins ou le régime à index glycémique bas sont des formes moins contraignantes de régime cétogène.

Parmi les autres régimes ayant été proposés pour lutter contre les cellules cancéreuses, on peut citer :

Le régime de restriction protéique qui est défini par une réduction exclusive des apports protéiques sans réduction des apports caloriques. Cette réduction se situe à moins de 10 % des apports caloriques totaux pendant quelques jours à quelques semaines. Elle intéresse, dans certaines études, uniquement les protéines animales.

Le régime pauvre en polyamines vise à supprimer les polyamines naturellement contenues dans certains aliments comme la plupart des aliments végétaux, mais aussi certains fromages, les fruits de mer et certaines levures.

D'autres régimes comme le régime pauvre en gluten, ainsi que des régimes privilégiant un aliment (jusqu'à le consommer de façon exclusive) comme le curcuma (dont on peut extraire la curcumine), la myrtille (dont on extrait un anthocyane) ou de l'ail (riche en diallylsulfide) n'ont pas fait l'objet d'études méthodologiquement satisfaisantes.

Connaître l'argumentaire de ces régimes

La voie la plus communément affectée par une carence d'apport calorique est la voie IGF1/Akt/mTOR. Le jeûne et, plus généralement, les régimes de restriction calorique et glucidique réduisent les taux circulants d'IGF1 (Insulin Growth Factor 1), que l'on considère comme un facteur de croissance tumorale, en particulier lorsqu'il est produit en excès. Akt et mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) sont des signaux intracellulaires anti-apoptotiques et pro-angiogéniques. Ils favorisent donc, lorsqu'ils sont activés dans la cellule tumorale, sa prolifération et sa croissance. En induisant une diminution de la disponibilité en glucose dans l'environnement cellulaire ou une insulinopénie, les régimes de restriction calorique contribuent à l'inhibition de la voie mTOR, *via* l'inhibition d'Akt. En influençant négativement la voie mTOR, la carence d'apport calorique ou glucidique diminue donc les capacités de prolifération et de croissance cellulaire. La restriction calorique ou glucidique active aussi la voie AMPK (AMP-activated protein kinase) qui joue un rôle important dans la mort cellulaire tumorale. D'ailleurs, cette voie est aussi régulée par mTOR. La voie AMPK est surtout activée lorsque les glucides de l'alimentation sont totalement remplacés par des lipides (régime cétogène) (1).

Ainsi s'est développée la théorie de « la réponse différentielle au stress ». La cellule normale, ayant gardé intactes ses capacités d'adaptation au stress, pourrait se placer en état de « maintenance » dans ces situations d'agression métabolique, sous l'effet de la restriction énergétique. La cellule normale est capable d'utiliser d'autres substrats énergétiques que le glucose. En cas de carence glucidique, l'oxydation d'autres substrats énergétiques induirait une meilleure protection contre le stress oxydatif. De plus, les voies de signalisation intracellulaire Akt et mTOR seraient inhibées dans cette situation de restriction glucidique ou énergétique dans la cellule normale. Cela conduirait à la mise en jeu de mécanismes de protection cellulaire complexes que l'on nomme autophagie. Il s'agit, de façon très résumée, de mécanismes complexes de « recyclage » des éléments cellulaires permettant la viabilité de la lignée (1, 2).

Si les cellules normales (en particulier musculaires, rénales, cérébrales), dont les mitochondries sont fonctionnelles, sont capables d'utiliser les corps cétoniques comme substrats énergétiques, ce n'est pas le cas de l'ensemble des cellules cancéreuses, en raison de leurs mitochondries dysfonctionnelles. Lors d'un régime cétogène, l'hypoglycémie induite au profit de la synthèse de corps cétoniques limiterait donc la disponibilité de substrat énergétique pour la cellule tumorale. Ceci pourrait avoir pour conséquence un ralentissement de la croissance tumorale.

Dans les études pré-cliniques, les conditions expérimentales utilisées sont extrêmement variables selon le type et la souche d'animaux utilisés, le modèle de cancérogenèse, les modalités des régimes étudiés, et selon les paramètres d'évolution tumorale analysés. Les résultats y étaient hétérogènes. La moitié observait un effet favorable sur l'apparition de tumeurs et l'autre moitié un effet neutre ou délétère. Le jeûne ou le régime cétogène s'accompagnaient généralement d'une perte de poids corporel des animaux. Les études ayant examiné les effets du jeûne ou du régime cétogène sur la toxicité des traitements de chimiothérapie et/ou sur leur efficacité retrouvaient des résultats tout aussi balancés (3).

Le rapport NACRe de 2017 avait retenu une vingtaine d'études cliniques concernant le régime cétogène ou le jeûne au cours des traitements des cancers (3). Aucune étude contrôlée ne montrait de bénéfice en survie globale ou sans progression. Il n'existait pas non plus de bénéfice de qualité de vie dans ces études qui étaient essentiellement des séries de cas, pas toujours exhaustifs et prospectifs. Depuis 2017, aucun bénéfice de ces régimes n'a pu être démontré malgré la publication de plusieurs études contrôlées, en particulier au cours du cancer du sein.

Le bilan lipidique n'est pas modifié par le RC. Et ces études n'ont pas constaté de trouble électrolytique attribuable au régime.

Connaître les dangers de ces régimes

Le premier effet négatif de ces régimes est leur faible observance, avec le risque de « perdre » le patient dans les méandres d'une alimentation chaotique et déséquilibrée.

Dans ces études, le taux d'abandon du régime se situait habituellement entre 25 et 35 % mais pouvait atteindre 70 %. Les motifs d'arrêt du régime les plus souvent décrits étaient la fatigue, mais aussi la diarrhée, les douleurs abdominales et les flatulences (pour le régime cétogène).

Le rapport NACRe de 2017 avait alerté sur une perte de poids moyenne de 0 à 3 kg par mois en cours de régime de restriction glucidique. Il existait même une perte de masse musculaire et de masse grasse dans plusieurs études. L'appétit était altéré chez la majorité des patients dans cette étude. Les ingesta caloriques se situaient entre 14 et 19 kcal par kg de poids alors que les ingesta protéiques étaient inférieurs à 1 g par kg de poids.

De fait, le rapport du réseau NACRe ne recommandait pas la prescription d'un régime de restriction glucidique au cours des traitements des cancers. L'ESPEN précisait en 2019 que les régimes de restriction calorique ou glucidique ne devaient pas être proposés aux patients atteints de cancer et à risque de dénutrition (4).

Connaître les outils d'information disponibles

À l'occasion de la publication de son rapport sur les régimes de restriction glucidique en 2017, le réseau NACRe a fait paraître deux brochures sur ce sujet. L'une est destinée aux patients et au grand public, et la seconde s'adresse aux professionnels de santé.

Elles décrivent les mécanismes d'action potentiels de la restriction glucidique et l'absence de résultats probants chez l'homme. Elles incitent surtout les patients à questionner l'équipe médicale qui les prend en charge lorsqu'ils s'intéressent au sujet et souhaitent mettre en œuvre un régime de ce type. Cette brochure donne aux professionnels de santé les arguments importants pour soutenir une recommandation de ne pas entreprendre ces régimes et propose de fixer des limites, avec le patient, facilement mesurables (perte de poids, diminution de force musculaire ou de masse musculaire) nécessitant l'arrêt du régime s'il était entrepris.

La préoccupation principale de ce travail d'information est de lui apporter le temps nécessaire à la compréhension des bénéfices et des risques de ces régimes. C'est l'absence de temps proposé par les soignants pour évoquer ces sujets complexes des thérapies dites alternatives qui conduit les patients à en taire la pratique, ou plus grave, à se détourner totalement des thérapeutiques conventionnelles. La diététique, comme les autres interventions non médicamenteuses en cancérologie, est une occasion unique de renouer un dialogue et refonder une confiance entre soignés et soignants.

Références et liens utiles

1. Guinhut M, Raynard B. Régime cétogène et cancer. Médecine des Maladies Métaboliques 2022 ; 16 : 614-9.
2. Raynard B. Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ? Nutr Clin Métabol 2015 ; 29 : 132-5.
3. Raynard B, Bellenchombre L, Bigey C, *et al*. Le jeûne contre le cancer. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes & Nutrition n° 3 / juin 2019.
4. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.
5. https://www6.inrae.fr/nacre/Le-reseau-NACRe/Outils-pour-professionnels/Rapport-NACRe-jeune-regimes-restrictifs-cancer-2017
6. https://www6.inrae.fr/nacre/Le-reseau-NACRe/Publications/Depliant-NACRe-grand-public-patients-jeune-cancer
7. https://www6.inrae.fr/nacre/Le-reseau-NACRe/Publications/Depliant-NACRe-professionnels-de-sante-jeune-regimes-restrictifs-cancer

5

Les cinq points forts

- Près d'une personne sur dix ayant, ou ayant eu un cancer reconnaît avoir pratiqué un régime de restriction en lien avec leur maladie.
- Les 2 principaux régimes de restriction sont le jeûne intermittent, défini par un arrêt complet de l'ingestion de macro et micro-nutriments, et le régime cétogène, défini par une réduction des ingesta glucidiques à moins de 10 % des apports caloriques totaux.
- À ce jour, aucun bénéfice en survie et qualité de vie de ces régimes de restriction n'a pu être démontré par les études contrôlées.
- Les régimes de restriction ne sont pas recommandés en cancérologie, compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité et du risque de dénutrition pouvant entraver la prise en charge thérapeutique.
- Le réseau NACRe a fait paraître des brochures d'information destinées aux patients et aux professionnels de santé. Elles incitent les patients à questionner l'équipe médicale s'ils souhaitent entreprendre ces régimes.

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 d'un kyste pancréatique de découverte fortuite

Maxime PALAZZO (Marseille)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant un kyste pancréatique :

- ❍ A. Leur prévalence augmente avec l'âge pour représenter plus de 10 % de la population générale après 70 ans.
- ❍ B. La TIPMP représente la tumeur kystique la plus fréquente.
- ❍ C. La TIPMP des canaux secondaires a un risque de dégénérescence de 15 % à 15 ans.
- ❍ D. La TIPMP des canaux secondaires dégénère le plus souvent au niveau du kyste.
- ❍ E. L'échoendoscopie est l'examen clé pour la détection des adénocarcinomes concomitants.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant le cystadénome séreux :

- ❍ A. Il s'agit d'une tumeur kystique pancréatique rare.
- ❍ B. Il siège préférentiellement dans la tête du pancréas.
- ❍ C. Il peut dilater le canal pancréatique principal.
- ❍ D. Son risque de dégénérescence est comparable à celui de la TIPMP des canaux secondaires.
- ❍ E. La ponction guidée par échoendoscopie ne permet pas son diagnostic.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions concernant la prise en charge des tumeurs kystiques pancréatiques :

- ❍ A. La surveillance morphologique est inutile en cas d'impossibilité d'une chirurgie pancréatique en raison de co-morbidités significatives.
- ❍ B. En cas de cystadénome mucineux de 20 mm sans nodule mural, une surveillance peut être proposée.
- ❍ C. En cas de kyste uniloculaire sans communication de plus de 40 mm, une échoendoscopie avec ponction et réalisation de techniques complémentaires doit être discutée.
- ❍ D. Un diamètre supérieur à 40 mm pour une TIPMP des canaux secondaires est un facteur de risque relatif de dégénérescence.
- ❍ E. Après IRM et scanner, en cas de TIPMP des canaux secondaires confirmée de 20 mm de diamètre sans facteur de risque de dégénérescence, l'écho-endoscopie est inutile.

➔ Que doit-on exiger de son plateau technique d'endoscopie digestive en 2024 ?

Jean-Baptiste CHEVAUX (Nancy)

Question 1

1 seule réponse exacte

La formation à la radioprotection en endoscopie :

- ❍ A. Ne fait l'objet d'aucun texte de loi.
- ❍ B. Est obligatoire et doit être renouvelée tous les 7 ans pour la radioprotection patient.
- ❍ C. Est obligatoire et doit être renouvelée tous les 7 ans pour la radioprotection des professionnels.
- ❍ D. Les deux principes fondamentaux de la radioprotection des professionnels sont la justification et l'optimisation des actes de radiologie.

Question 2

1 seule réponse exacte

En salle d'endoscopie :

- ❍ A. Le niveau d'activité est lié à la technicité et est défini en 3 niveaux.
- ❍ B. L'utilisation d'un insufflateur à CO2 est inutile pour les actes thérapeutiques.
- ❍ C. La présence d'une aide-soignante est suffisante.
- ❍ D. La présence de pinces coagulantes n'est pas recommandée.
- ❍ E. La présence de clips de préhension ou macro-clips n'est pas recommandée.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant l'habillage et les équipements de protection individuelle, quel est celui dont le port n'est pas recommandé en endoscopie digestive :

- ❍ A. Masque chirurgical.
- ❍ B. Un tablier ou une surblouse imperméable.
- ❍ C. Une tenue stérile.
- ❍ D. Des lunettes de protection.

➔ Myotomie endoscopique de A à Z : Achalasie, Gastroparésie, Diverticules, Troubles moteurs, Zenker

Marc BARTHET (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

La POEM est une myotomie par :

- ❍ A. Une procédure d'endoscopie par voie extrapariétale.
- ❍ B. Une procédure d'endoscopie par voie sous -muqueuse.
- ❍ C. Une procédure d'endoscopie chirurgicale hybride.
- ❍ D. Une procédure incluant un abord percutané.
- ❍ E. Une procédure sous contrôle radioscopique.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les situations suivantes, laquelle n'est pas une indication de POEM ?

- ❍ A. Achalasie type 2.
- ❍ B. Gastroparésie.
- ❍ C. Diverticule épiphrénique.
- ❍ D. Diverticule de Zenker.
- ❍ E. Reflux gastroœsophagien.

Question 3

1 seule réponse exacte

L'efficacité du POEM gastrique :

- ❍ A. Est similaire à celle du POEM œsophagien.
- ❍ B. Est stable dans le temps.
- ❍ C. Est associé à un taux de complication >10 %.
- ❍ D. Semble meilleure chez les patients diabétiques.
- ❍ E. Doit être évaluée par l'utilisation du score GCSI et d'une scintigraphie gastrique.

➔ Prise en charge endoscopique des hémorragies liées à l'hypertension portale

Paul CASTELLANI (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, en cas d'hémorragie liée une rupture de varices œsophagiennes :

- ❍ A. Il faut transfuser le patient afin de garder une hémoglobine au-dessus de 10 g/l avant toute endoscopie.
- ❍ B. Si le saignement n'est plus actif et qu'on visualise clairement un clou plaquettaire sur une varice œsophagienne, on n'effectue pas de ligature et on débute un traitement par bétabloquants (carvédilol).
- ❍ C. Pour un patient Child A6, si le saignement n'est plus actif et que le patient est stable sur le plan hémodynamique, on envisage rapidement la mise en place d'un TIPS préemptif, sans réaliser de ligature.
- ❍ D. Après avoir contrôlé l'hémorragie par ligatures, on peut envisager un TIPS préemptif dans les 72 heures pour un patient Child C inférieur à 14 sans contre-indication cardiaque ou technique, car le patient est à haut risque de récidive.
- ❍ E. Pour une rupture de varices œsophagiennes, en cas de découverte d'une GOV1, on n'effectue pas de ligature mais il est recommandé d'effectuer un encollage.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, en cas d'une première hémorragie liée une rupture de varice gastrique IGV1 :

- ❍ A. On indique un TIPS d'emblée puisqu'il n'y a pas d'autre alternative.
- ❍ B. On injecte de la colle et des coils directement en endoscopie afin d'avoir un meilleur contrôle visuel de l'hémorragie.
- ❍ C. On peut parfois injecter 6 à 10 cc de mélange colle Lipiodol pour obtenir un arrêt du saignement.
- ❍ D. Si la technique est disponible que le saignement est contrôlé et le patient stable hémodynamiquement, il est recommandé d'injecter des coils et de la colle sous échoendoscopie avec contrôle Doppler afin de juger de l'obstruction complète de la varice.
- ❍ E. On peut mettre en place une prothèse expansive hémostatique puis adresser rapidement le patient pour la mise en place d'un TIPS préemptif dans les 72 h.

Question 3

1 seule réponse exacte

Pour un patient non obèse, porteur d'une hépatopathie chronique liée à un syndrome métabolique, n'ayant jamais présenté de décompensation de sa maladie hépatique :

- ❍ A. Une mesure de l'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 000 /mm^3, sans signe clinique ou radiologique d'hypertension portale, permettent d'exclure des varices nécessitant un traitement.
- ❍ B. Une mesure de l'élasticité hépatique > 25 kPa nécessite un contrôle endoscopique et en l'absence de varice il n'est pas nécessaire de débuter un traitement bétabloquant.
- ❍ C. Une mesure de l'élasticité hépatique > 25 kPa nécessite l'arrêt d'un traitement par carvédilol.
- ❍ D. La seule indication du traitement par bétabloquants avec une mesure de l'élasticité hépatique > 25 kPa est la prévention du risque hémorragique des varices œsophagiennes.

Prise en charge d'un kyste pancréatique de découverte fortuite

Maxime PALAZZO

Service d'endoscopie digestive, Hôpital Européen, 6 rue Désirée Clary, 13003 Marseille (France)
palazzomaxime@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principaux diagnostics et leur histoire naturelle
- Connaitre les critères d'un diagnostic étiologique
- Connaître les modalités de surveillance
- Connaître les principes thérapeutiques et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific, Creo Médical

MOTS-CLÉS

Kyste pancréatique, TIPMP, Echoendoscopie

ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
CS : Canaux Secondaires
CPP : Canal Pancréatique Principal
EE : ÉchoEndoscopie
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LKP : Lésions Kystiques Pancréatiques
LST : Lateral Spreading Tumor
MCA : cystadénome mucineux
PanIN : Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
SCA : cystadénome séreux
TIPMP : Tumeur Intracanalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas
TKP : Tumeurs Kystiques du Pancréas
TNE : Tumeur NeuroEndocrine
TSPP : Tumeur Solide et Pseudo Papillaire

Introduction

Les LKP sont très fréquentes en population générale et leur prévalence augmente avec l'âge. Elles sont dans la grande majorité des cas asymptomatiques, découvertes fortuitement à l'occasion d'une imagerie abdominale. Leur prévalence varie de 2,5 % à 5 % de la population entre 50 et 60 ans, de 5 % à 10 % entre 60 et 70 ans, de 10 % à 20 % entre 70 et 80 ans et atteint 30 % après 85 ans. 80 % des LKP sont des tumeurs kystiques du pancréas (TKP). Les 20 % restants sont des lésions inflammatoires survenant après une pancréatite aiguë ou dans le cadre d'une pancréatite chronique.

D'un point de vue histopathologique, on distingue les TKP vraies, les plus fréquentes, qui sont des prolifération tumorales avec un éventuel potentiel de dégénérescence, et les TKP non proliférantes beaucoup plus rares, dystrophiques ou malformatives. On distinguera, à part, les cystadénocarcinomes conventionnels et les cystadénocarcinomes à cellules acinaires.

Le but de la prise en charge de ces lésions est de faire un diagnostic précis de leur nature histologique, de déterminer leur risque de dégénérescence, pour décider de les surveiller ou de les opérer si nécessaire.

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

Principaux diagnostics et histoire naturelle

Les tumeurs kystiques vraies

Par ordre décroissant de prévalence sont observées :

- La Tumeur Intra Canalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas (TIPMP) qui représente 60 à 70 % des TKP ;
- Le cystadénome séreux (SCA) qui représente 15 à 20 % des TKP ;
- Le cystadénome mucineux (MCA) qui représente 5 à 10 % des TKP ;
- La tumeur neuroendocrine (TNE) kystique qui représente moins de 2 % des TKP ;
- La Tumeur Solide et Pseudo Papillaire (TSPP) qui représente moins de 1 % des TKP.

La TIPMP

Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont des lésions précancéreuses canalaires intraépithéliales développées aux dépens des canaux pancréatiques (principal ou/et secondaires). La TIPMP présente un épithélium de type mucineux avec production de mucus. Au cours du processus d'oncogenèse, des papilles commencent à se former et 4 phénotypes cellulaires distincts ont été décrits :

- le type intestinal (35 % des cas), le plus symptomatique, car étant celui qui sécrète le mucus le plus visqueux et le plus abondant ;
- le type gastrique (45 % des cas), le moins agressif en termes de risque de dégénérescence ;
- le type pancréatobiliaire (15 % des cas), le plus agressif en termes de dégénérescence ;
- le type oncocytaire (5 % des cas).

La TIPMP présente une séquence évolutive comparable à celle des adénomes coliques avec une progression depuis la dysplasie de bas grade vers la dysplasie de haut grade, puis vers l'adénocarcinome micro invasif et enfin l'adénocarcinome invasif.

La TIPMP est extrêmement fréquente dans la population après 60 ans. Le sexe ratio est de 1. On distingue l'atteinte localisée aux canaux secondaires (CS) de l'atteinte du canal pancréatique principal (CPP). L'atteinte des canaux secondaires est la plus fréquente (75 % des cas) et son risque de dégénérescence est 3,3 %, 6,6 % et 15 % respectivement à 5, 10 et 15 ans (1). L'atteinte isolée du canal pancréatique principal est rare (5 % des cas), mais de 20 % lorsqu'associée à l'atteinte des CS (on parle alors de TIPMP mixte). Son risque de dégénérescence est élevé à court et moyen terme. Lorsque la dilatation du CPP dépasse 10 mm, et surtout 15 mm, le risque de cancérisation est de 40 % après 5 ans d'évolution, 80 % après 10 ans et est proche de 100 % après 15 ans (2).

Cette évolution est le plus souvent assez lente et le pronostic de l'adénocarcinome invasif développé sur un kyste connu, découvert au cours de la surveillance, est meilleur que celui de l'adénocarcinome ductulaire classique, à taille et stade T comparable. Néanmoins, 50 % des cancers qui vont survenir au cours du suivi d'une TIPMP CS ne correspondent pas à la dégénérescence d'un kyste de TIPMP CS, mais à la survenue d'un adénocarcinome à distance du kyste que l'on qualifie d'adénocarcinome ductulaire concomitant à la TIPMP (1). L'explication est qu'une partie des patients qui sont porteurs d'une TIPMP CS sont également porteurs d'un autre type de lésion pré-cancéreuse quasiment indétectable en imagerie : la PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) qui peut elle aussi évoluer de la PanIN 1 à la PanIN 3 (équivalent de la DHG) et enfin à l'adénocarcinome ductulaire.

Cette particularité évolutive complique bien sûr la surveillance des TIPMP CS, car l'adénocarcinome ductulaire concomitant évolue rapidement comme un adénocarcinome ductulaire classique, si bien qu'un intervalle supérieur à un an, entre deux examens de surveillance, peut être responsable de la découverte d'un cancer localement avancé ou métastatique. La connaissance de ce phénomène justifie des intervalles de surveillance rapprochés où l'EE, examen plus invasif que l'imagerie en coupe, garde toute sa place en alternance avec elle, car c'est le seul examen d'imagerie susceptible de détecter les adénocarcinomes ductulaires concomitants de petite taille (3).

La TIPMP des canaux secondaires

Il s'agit d'une prolifération de l'épithélium canalaire qui réalise des papilles centrées par un axe vasculaire sécrétant du mucus, qui s'écoule difficilement, s'accumule donc dans le CS, entraînant la création d'une dilatation kystique du CS. Le canal jonctionnel qui relie le CS kystisé et le CPP n'est pas toujours visible en imagerie canalaire de type IRM ou EE

Lorsque le CS est assez volumineux (supérieur à 2 cm) et posé sur le CPP, il est souvent difficile de mettre en évidence, la communication avec le CPP.

Les principaux éléments du diagnostic positif de TIPMP CS sont :

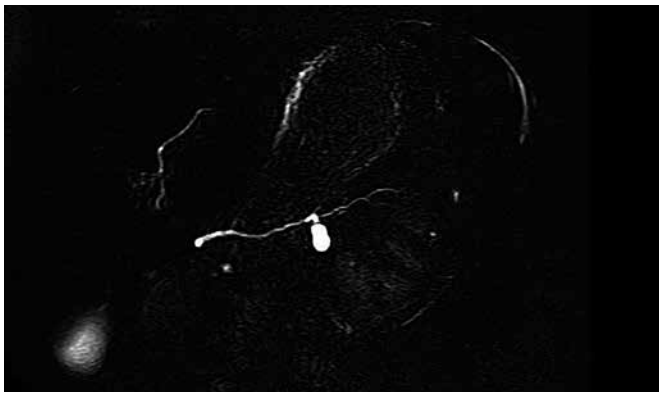
1. un ou plusieurs kystes de taille variable (qq mm à plusieurs cm), dont au moins un communique avec le CPP, ou se poursuit par un canal jonctionnel ;
2. En EE, l'existence d'une ou plusieurs gouttelettes de mucus, déclives, mobiles éventuellement au changement de position du patient, se présentant comme une zone anéchogène arrondie finement cerclée d'un liseré brillant qui peut se calcifier au cours du temps ;
3. une architecture canalaire (plus longue que large) ;
4. une paroi propre fine ;
5. En EE, un contenu parfois épais alternant des zones anéchogènes et des filaments brillants qui correspondent à des interfaces entre le contenu fluide et le contenu mucoïde.

La TIPMP est souvent faite de kystes uniloculaires, mais parfois le kyste est bilobé ou trifolié.

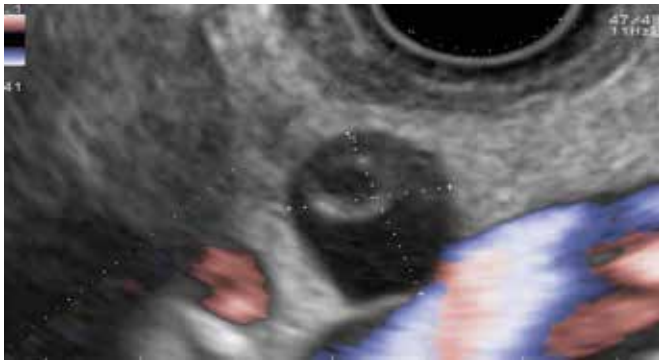
Plus rarement la TIPMP CS est faite de multiples cavités communiquant les unes avec les autres, réalisant un aspect en grappe de raisin. Encore plus rarement, on peut visualiser un aspect en nid d'abeille, qui pose un difficile problème de diagnostic différentiel avec le SCA.

L'évolution naturelle de la TIPMP CS est le plus souvent l'augmentation lente en taille des formations kystiques. Parfois la taille des kystes reste longtemps stable, ce qui ne préjuge pas du caractère définitif de cette stabilité. Rarement leur volume décroît. Parfois un ou plusieurs kystes disparaissent lors des contrôles ultérieurs. Les gouttelettes de mucus peuvent se calcifier.

TIPMP CS unique avec raccordement bien visible au canal pancréatique principal en CP-IRM



TIPMP CS avec gouttelette de mucus intrakystique en EE



La TIPMP du canal pancréatique principal

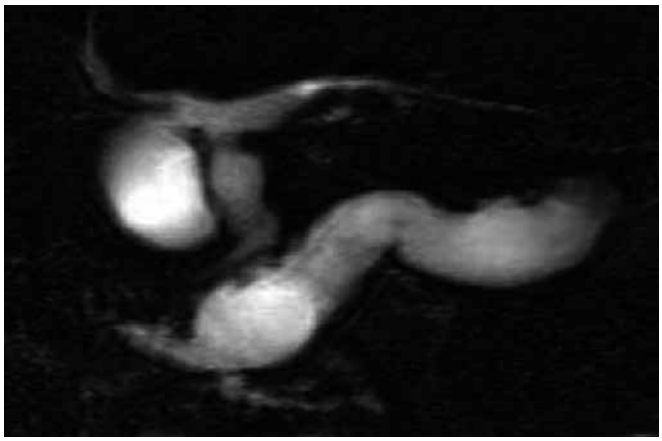
Dans sa forme isolée (sans dilatation des CS), elle est rare et de diagnostique aisé.

On distingue 4 formes :

- La forme historique, avec un CPP extrêmement dilaté de diamètre supérieur à 15 mm à bords parallèles suivi jusque dans le duodénum, rempli de mucus en EE, la papille en duodénoscopie étant ouverte en museau de tanche, laissant s'écouler du mucus visqueux translucide ou plus épais gélatineux qui l'obstrue. On observe souvent en imagerie des nodules muraux polypoïdes qui prennent le contraste. Il s'agit le plus souvent d'un type intestinal, celui qui produit le plus de mucus, dont l'évolution est lente comme les LST granulaires coliques. La maladie peut être révélée par une insuffisance exocrine ou un diabète. C'est dans cette forme que l'on peut observer une ou des fistules entre le CPP dilaté et l'estomac (face postérieure du pied de la grosse tubérosité), le bulbe duodénal, le 2e duodénum sus ou sous ampullaire et la voie biliaire principale. Cette fistulisation n'est pas synonyme de dégénérescence macro invasive.
- La forme classique, avec un CPP dilaté de diamètre supérieur à 6 mm. Le problème ici est de déterminer la longueur de l'extension longitudinale de la maladie sur le CPP, pour guider l'importance de la résection pancréatique.
- La forme suspendue, où le CPP est dilaté sur un segment avec une transition progressive vers l'amont et l'aval. Dans ce cas, le CPP est rarement très dilaté et la papille constamment fermée.
- La forme où l'atteinte pariétale du CPP est visible. Il s'agit d'un épaississement discret dépassant rarement 2 mm, irrégulier, circonférentiel, sans dilatation du CPP là où est observé l'épaississement, qui est retrouvé sur 5 à 15 mm de longueur et s'associe à une dilatation d'amont le plus souvent discrète. Cette anomalie est invisible en imagerie en coupe et y apparaît comme une disparité de calibre qui peut évoquer une pancréatite focale.

Sur la pièce d'exérèse est habituellement observé une TIPMP pancréatobiliaire en DHG.

TIPMP CPP « historique » avec dilatation jusqu'au duodénum en CP-IRM



La TIPMP mixte

Il s'agit le plus souvent de multiples lésions de TIPMP CS plus ou moins volumineuses, communicantes pour certaines d'entre elles à plein canal avec le CPP qui est dilaté à plus de 6 mm. Lorsque la dilatation du CPP dépasse 8 mm, le diagnostic de TIPMP mixte doit être considéré comme acquis. En dessous, il est difficile d'écarter une dilatation passive en aval de la communication.

Facteurs de risque de dégénérescence de la TIPMP

Plusieurs aspects observés d'emblée ou au cours du suivi sont prédictifs d'une évolution péjorative. On parle de facteurs de risque élevés de dégénérescence et de facteurs de risques relatif de dégénérescence dans la recommandation européenne de 2018 (4) (à la place des « worrisome features » et des « high risk stigmata » du consensus international de 2012) (5).

Facteurs de risque relatifs de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation comprise entre 5 mm et 10 mm ;

2. Diamètre d'un CS supérieur à 40 mm ;
3. Augmentation de diamètre d'un CS de plus de 5 mm en un an ;
4. Existence d'un nodule mural de moins de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste ;
5. Pancréatite aiguë ;
6. Découverte d'un diabète de novo ;
7. Élévation du CA-19-9 sérique.

Facteurs de risque élevé de dégénérescence de la TIPMP

1. Atteinte du CPP avec dilatation supérieure à 10 mm ;
2. Présence d'une masse tissulaire parenchymateuse ;
3. Existence d'un nodule mural de plus de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste ;
4. Ictère en rapport avec la compression biliaire par la lésion ;
5. Cytologie positive (DHG/Cancer) lors du prélèvement EE-guidé.

Le cystadénome séreux (SCA)

Il est fréquent, découvert le plus souvent chez une femme de plus de 60 ans, également réparti dans la glande, dégénère exceptionnellement, et se présente sous 4 formes morphologiques différentes.

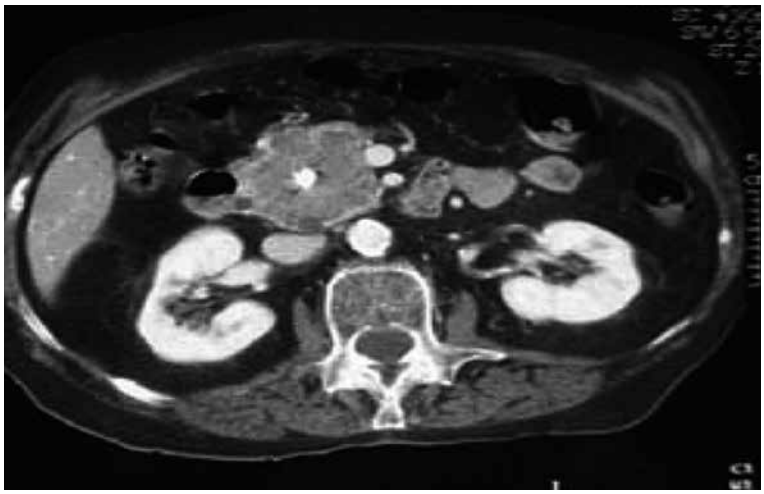
- La forme microkystique classique (45 % des cas), de diagnostic facile par la combinaison en échographie d'une lésion échogène bien limitée contenant d'innombrables microcavités liquidiennes, donnant un aspect feuilleté et TDM avec aspect en nid d'abeille après injection avec calcification centrale dans 30 % des cas. En IRM ; il s'agit d'une image macrokystique en T2 à contours lobulés. En EE de contraste, on retrouve une prise de contraste massive et prolongée de cet aspect feuilleté.
- La forme macrokystique uniloculaire ou multiloculaire à paroi fine et septa fins à contours lobulés en imagerie et en EE, qui représente 38 % des SCA.
- La forme mixte micro et macrokystique qui représente 18 % des SCA. Elle est très piégeuse en imagerie en coupe et peut en imposer pour une TIPMP CS.
- La forme pseudo-solide qui représente 5 % des SCA, qui est une tumeur ronde ou ovale, d'allure solide au scanner, en IRM et EE, prenant massivement le contraste après injection lors de ces examens, pouvant mimer une TNE.

Dans une série multicentrique ayant colligé 2516 SCA (6), 61 % ont été opérés (52 % dans l'année), en raison d'un doute diagnostique avec une TKP mucineuse, principalement une TIPMP CS. Plusieurs raisons expliquent ce pourcentage de chirurgie mutilante et potentiellement morbide pour une TKP dont le risque dégénérescence est quasi nul :

- Dans 10 % des cas le SCA s'accompagne, au cours du temps, d'une dilatation parfois importante du CPP d'amont, ce qui peut en imposer pour une TIPMP mixte conduisant à la chirurgie.
- Dans 15 % des cas, le SCA accompagne une TIPMP CS concomitante. Lorsqu'il s'agit d'une forme macrokystique ou mixte de SCA et qu'il est volumineux (3 ou 4 cm de diamètre), il est souvent au contact du CPP, conduisant souvent à une exérèse chirurgicale par erreur.
- Dans 15 % des cas le SCA est macrokystique uniloculaire et s'il est situé dans région corporéocaudale et volumineux, chez une femme, évoque faussement un cystadénome mucineux (MCA).
- La forme pseudosolide en impose pour une TNE qui sera opérée.

Pour toutes ces situations, la réalisation d'un prélèvement EE-guidé est nécessaire et permet de redresser le diagnostic.

Cystadénome séreux typique avec calcification centrale en scanner



Cystadénome séreux microkystique avec aspect feuilleté en EE

Le cystadénome mucineux (MCA)

C'est une TKP qui est nettement moins fréquent que le SCA, retrouvée dans 90 % des cas chez une femme. Le MCA est corporéocaudal dans la quasi-totalité des cas, et mesure entre 2 cm et 10 cm de diamètre au moment du diagnostic.

Histologiquement il s'agit d'une TKP dont le revêtement épithélial interne est sécrétant, mucineux, et le contenu mucoïde. La paroi du kyste est collagène et exprime des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. On parle de stroma ovarien qui est indispensable au diagnostic histologique lors de l'examen anatomopathologique. Il s'agit probablement d'un reliquat d'origine embryologique développé le plus souvent au niveau de la capsule postéro-inférieure de la jonction corporéocaudale féminine. Par analogie avec le pancréas aberrant qui est un reliquat embryonnaire développé le plus souvent au niveau de la grande courbure antrale horizontale, mais qui peut beaucoup plus rarement être développé dans le duodénum ou le fundus, le MCA peut être plus rarement caudal distal, ou isthmo-corporéale, et exceptionnellement céphalique ou masculin.

L'épithélium mucineux interne est très souvent abrasé, et ne subsiste que par plage, ce qui explique que certaines techniques de caractérisation microscopique (endomicroscopie confocale ou microbiopsies endokystiques) soient prises en défaut, car n'accédant pas à une portion d'épithélium viable.

Presque toujours bénin lorsqu'il mesure moins de 4 cm de diamètre (7), il est toujours au moins en DHG au-delà de 8 cm de diamètre.

Le risque évolutif de dégénérescence est évalué à 30 % à 5 ans, mais il est en réalité mal connu, car nous ne disposons pas de séries de suivi conséquentes, puisque la majorité des patientes sont opérées. Le fait que de nombreuses observations de cystadénocarcinomes diagnostiqués 10 à 15 ans après une perte de vue aient été rapportées, et que le pic de survenue du cystadénocarcinome survienne entre 65 et 75 ans, suggère qu'il est préférable de convaincre les patientes porteuses d'un MCA de se faire opérer dès qu'une taille est supérieure à 40 mm, car le risque évolutif au long cours pourrait être comparable à la TIPMP du CPP.

En imagerie et en EE, il s'agit d'une tumeur le plus souvent uniloculaire, ronde, ayant une paroi propre de 1 à 3 mm, qui prend modérément le contraste en imagerie et en EE de contraste. En EE de contraste, la prise de contraste est brève, dure le plus souvent moins de 20 secondes. Il existe souvent plusieurs septas plus épais que dans le cas du SCA macrokystique. Le contenu est souvent épaissi avec parfois un sédiment déclive. Dans 20 % des cas, on observe des calcifications de la paroi en coquille d'œuf qui témoignent de l'ancienneté du processus tumoral et sont un argument supplémentaire pour proposer une exérèse.

Cystadénome mucineux avec nodule mural en EE

Le principal diagnostic différentiel du MCA est le SCA macrokystique uniloculaire ou pauci loculaire. Le prélèvement EE-guidé aidé si besoin des techniques ancillaires intra kystiques (cf. *infra*) redresse facilement le diagnostic.

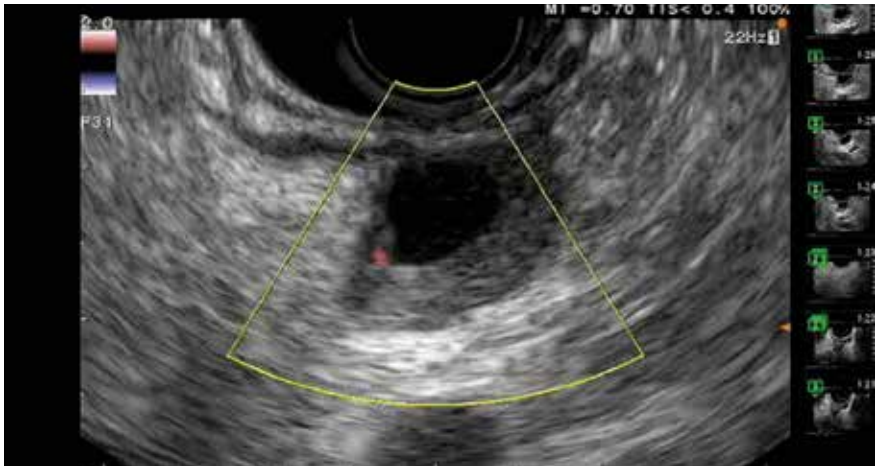
La tumeur neuroendocrine kystique

Elle est rare, le plus souvent bénigne et de bas grade. Elle doit être distinguée de la volumineuse TNE solide qui contient des petites images kystiques.

Il en existe 2 formes morphologiques :

- La forme complètement kystique de 5 à 30 mm de diamètre, ronde, ayant un contenu transsonore, et surtout une paroi vraie charnue, régulière de 1 à 2 mm d'épaisseur, où on voit circuler un vaisseau en mode doppler. L'EE de contraste montre une prise de contraste précoce massive de cette paroi, emportant la conviction
- la forme kystique à paroi très charnue de plus de 3 mm d'épaisseur, ayant un contenu kystique moins important en volume, un ou plusieurs septas épais. Cet aspect pourrait ressembler à une TIPMP CS à paroi très épaisse tumorale, ou à un petit MCA ayant une paroi très épaisse, mais en EE, on observe cette vascularisation importante de la paroi et des septas en mode doppler et surtout une prise de contraste précoce, massive et prolongée en EE de contraste.

Tumeur neuroendocrine kystique en EE



Le diagnostic est facilement confirmé par une ponction EE-guidée utilisant une aiguille coupante de 22G qui ramène un liquide fluide, eau de roche ou discrètement hématique, ayant les mêmes caractéristiques que le SCA macrokystique mais riche en Chromogranine A. Une fois la seringue de liquide retirée, et le kyste complètement collabé, la ponction de la portion charnue permet d'obtenir le plus souvent le diagnostic de certitude histologique et le grade de prolifération.

La tumeur solide et pseudo papillaire (TSPP)

C'est une tumeur rare, potentiellement maligne si elle évolue longtemps, dont la présentation en imagerie est très polymorphe. Classiquement, elle touche la femme jeune de moins de 30 ans, siège avant tout dans la région corporéocaudale, est souvent volumineuse (> 4 cm) au moment du diagnostic. Elle peut aussi toucher l'enfant ou l'adolescent, plus souvent un garçon, et siège alors électivement dans la tête (tumeur de Frantz des pédiatres).

La TSPP est le plus souvent une tumeur solide, bien limitée, encapsulée, hypoéchogène, assez richement vascularisée en mode contraste, d'autant plus qu'elle est petite (< 2 cm, aspect pseudo endocrine). Elle possède souvent des plages liquidiennes plutôt périphériques mal limitées, évocatrices du diagnostic, parfois de multiples et parfois de volumineuses calcifications. Plus rarement, elle se présente comme une tumeur kystique de plusieurs centimètres de diamètre, à paroi épaisse (> 3 mm), mais une composante solide satellite est le plus souvent présente. Parfois il s'agit d'une tumeur apparemment solide mais avec des zones d'échostructure variable (échogène, hypoéchogène, mixte), avec en contraste des zones riches en contraste, d'autres pauvres en contraste et d'autres avasculaires. À titre exceptionnel, elle peut avoir une architecture microkystique mimant un SCA.

Le diagnostic en imagerie en coupe est souvent proposé par l'association TDM et IRM dans la forme classique caudale de la femme de moins de 40 ans, et il n'y a pas d'indication de prélèvement sous EE. Lorsque ce n'est pas le cas, et notamment lorsque la tumeur est céphalique, le diagnostic est facilement obtenu par le prélèvement EE-guidé (22G coupante), avec une immunohistochimie positive à la béta-caténine. L'effraction capsulaire spontanée, traumatique ou lors de l'acte chirurgical est source de récidive abdominale et de métastases hépatiques. Par analogie, il n'est pas recommandé de réaliser des prélèvements EE-guidés à visée diagnostique, par voie trans gastrique (risque d'essaimage), si le diagnostic est suspecté ou possible, et que la taille de la lésion est en soit une indication opératoire.

Les TKP non proliférantes

Elles sont rares et il en existe plusieurs types : par ordre de fréquence décroissant :

- Le lymphangiome kystique : c'est une malformation lymphatique péri et intra pancréatique le plus souvent céphalique périphérique avec des structures liquidiennes tubulaires et des formations kystiques ayant des septas, communicantes entre elles. Lorsqu'une des formations macrokystiques est volumineuse, c'est le prélèvement qui affirme diagnostic en ramenant un recueil laiteux riche en lymphocytes (sur l'examen biologique et l'examen cytologique) et riche en chylomicrons sur l'examen biochimique.
- Le kyste lympho-épithélial : Il s'agit d'une lésion dysembryoplasique bénigne dont le revêtement est un épithélium épidermoïde entouré par un tissu lymphoïde. Le contenu du kyste est fait de lamelles de kératine. Il siège le plus souvent dans le pancréas gauche. Il est ovale, mesure de 15 à 50 mm de diamètre, touche plutôt l'homme. L'imagerie est en défaut pour le diagnostic. Au scanner, on peut observer des amas hyperdenses dans le kyste. En EE, dans ce cas on observe un kyste ayant une paroi de 1 à 3 mm et un contenu épais et des amas de débris. Dans la forme typique, le contenu est très épais fait d'une bouillie de grumeaux ponctiformes hyperéchogènes et hypoéchogènes. Dans tous les cas où il est réalisé, le prélèvement EE- guidé avec étude cytologique permet le diagnostic en montrant des lymphocytes, des amas de kératine et des amas de cellules épidermoïdes. À noter que l'étude biochimique est trompeuse puisque le taux d'ACE intra kystique est très élevé.

Le pseudokyste

Il est la conséquence d'une pancréatite aiguë nécrosante ou d'une pancréatite chronique calcifiante. Sa découverte fortuite est rare, raison pour laquelle il ne sera pas traité spécifiquement dans cette mise au point.

Prélèvements EE-guidés et techniques ancillaires dans les TKP

De manière générale, en l'absence de technique ancillaire intra kystique, le prélèvement du liquide kystique est réalisé à l'aide d'une aiguille de 22G standard.

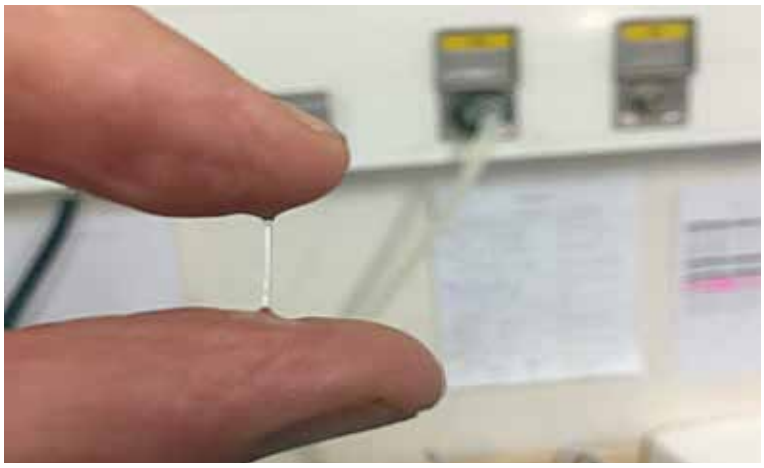
Une antibioprophylaxie est recommandée.

L'aspect macroscopique du liquide kystique

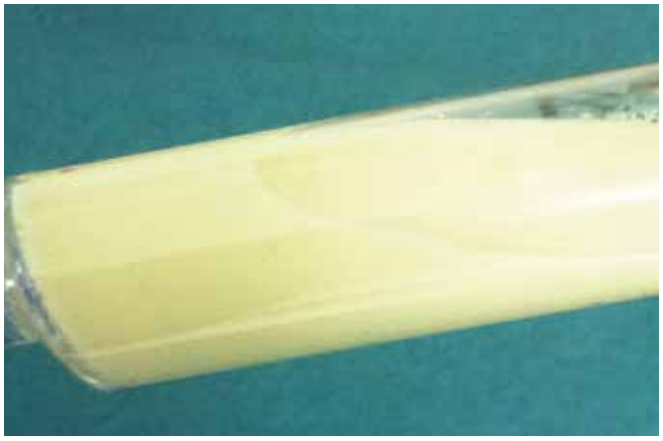
En cas de liquide visqueux c'est-à-dire lorsque le « string-sign » est positif, il est spécifique d'une TKP mucineuse. Le « string-sign » consiste en l'étirement entre l'index et le pouce du liquide kystique. Si le liquide est étiré sous la forme d'une corde de plus de 1 cm de long pendant plus de 1 seconde, le « string-sign » est positif (8).

En cas de liquide laiteux, il est très spécifique d'un lymphangiome kystique.

« String-sign » positif dans une TIPMP des canaux secondaires



Aspect laiteux du liquide kystique dans un lymphangiome kystique



En cas de liquide brun, c'est évocateur d'un pseudokyste post-nécrotique.

En cas de liquide citrin fluide, l'aspect est compatible avec un SCA, mais dans certaines TIPMP CS, TNE kystique, certains MCA et certains pseudokystes rétentionnels, l'aspect peut être comparable.

L'étude cytologique du liquide kystique

En l'absence de nodule mural ou de paroi épaisse qui peut être biopsiée après avoir évacué le liquide, l'étude cytologique est globalement décevante avec une sensibilité de 50-60 % (9).

L'étude biochimique du liquide kystique

- Le dosage de l'amylase n'est utile que si le taux est bas < 250 u/ml, car cela exclut le diagnostic de pseudokyste.
- Taux d'ACE : Lorsqu'il est < 5 ng/ml, c'est évocateur du SCA avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 %. Lorsqu'il est > 192 ng/ml, c'est évocateur de TKP mucineuse (sans discrimination entre MCA et TIPMP CS avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 90 % (10).
- Taux de glucose : Lorsqu'il est < 0,5 g/l, c'est évocateur d'une TKP mucineuse avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 85 % et une précision diagnostique de 94 %, significativement plus sensible et plus précis que le taux d'ACE.
- Taux de glucose et taux d'ACE : l'association des 2 mesures n'améliore pas significativement la précision diagnostique du taux de glucose pris isolément (11).

La micro-biopsie intra kystique

La réalisation de micro-biopsies de la paroi interne d'une TKP est devenue possible à travers une aiguille de 19G. Sous réserve de réaliser 3 biopsies avec à chaque fois 2 ou 3 prises biopsiques, le succès technique est de 98 %, le succès histologique est de 88 %, et la rentabilité diagnostique de 66 %. En comparaison du diagnostic histologique effectué sur la pièce d'exérèse, la concordance histologique est de 100 % (12). Cette rentabilité qui est donc imparfaite est en partie au moins en rapport avec l'abrasion de l'épithélium intra kystique qui est très fréquent. 2 limites doivent être mentionnées : le coût important, et le taux de complication bien plus élevé que la ponction habituelle (11,6 %) (hémorragie : 6,3 % et pancréatite aiguë : 5,3 %).

L'endomicroscopie confocale par laser intra kystique

Elle consiste à appliquer contre la paroi interne d'une LKP une fibre laser prémontée à l'intérieur d'une aiguille de 19G, et à délivrer le rayonnement laser à la longueur d'onde de la fluorescéine préalablement injectée par voie veineuse, afin de visualiser les structures épithéliales éclairées par leur vascularisation spécifique. La résolution est de 3,5 microns, le champ d'exploration est de 325 microns et la profondeur analysable est de 40-70 microns. 5 lésions élémentaires ont été décrites :

- Le réseau vasculaire superficiel qui est spécifique du SCA :
- Les papilles qui sont spécifiques des TKP mucineuses et caractéristiques de la TIPMP CS lorsqu'elles sont nombreuses ;
- La bordure épithéliale qui est spécifique du MCA, difficile à mettre en évidence car souvent isolée, en raison de l'abrasion de l'épithélium, qui peut représenter jusqu'à 80 % de la surface intra kystique ;
- Les amas sombres de cellules en ilôt, hypoéchogène, de forme géométrique, rectangulaire, ou triangulaire ou tubulaire, ou ovalaire, cerné de liserés blanchâtres ou gris d'origine vasculaire et fibreuse, le séparant des autres ilôts, sont spécifiques des TNE et TSPP kystiques ;
- Les champs de particules brillantes, grises ou noires, qui représentent des cellules, histiocytaires, macrophagiques ou leucocytaires altérées, retrouvés dans le pseudokyste mais parfois également dans le MCA, où les phénomènes inflammatoires sont parfois importants.

L'endomicroscopie confocale est conclusive dans 85 % des cas, très efficace dans la distinction entre SCA macrokystique ou mixte et lésion mucineuse sans communication décelable. Elle est également très efficace en cas de TIPMP CS minikystique qui peut en imposer pour un SCA. Le taux de complication (à condition de ne pas dépasser 6 minutes d'examen, d'utiliser une antibioprophylaxie, et de vidanger si cela est possible le kyste en fin de procédure) est comparable à celui d'un prélèvement EE-guidé de LKP (2-3 %).

Ses performances sont excellentes pour le diagnostic de SCA (se : 95 %, spé : 100 %), de TIPMP CS (se : 92 %, spé : 95 %), pour le diagnostic de lésions kystiques mucineuses *versus* non mucineuse (se : 95 %, spé : 95 %), et pour celui de TNE kystique (se : 100 %, spé : 90 %). Elles sont moins bonnes dans le MCA (se : 65 %, spé : 95 %), en raison de l'importance de l'abrasion spontanée de l'épithélium propre à cette lésion (13).

Dans une étude prospective ayant évalué en aveugle, auprès d'experts pancréatologues, l'apport de la nCLE, en comparaison du prélèvement EE-guidé dans 209 LKP non communicantes chez des patients indemnes de pancréatite chronique ou d'ATCD de pancréatite aiguë, la nCLE améliorait de 27 % le diagnostic et changeait la prise en charge dans 28 % des cas (14). La limite principale est comme pour les biopsies intrakystiques le coût de la procédure.

L'étude du liquide kystique en biologie moléculaire

L'étude des marqueurs moléculaires dans le liquide des LKP, utilisant les plateformes de séquençages moléculaires les plus récentes, portant sur plus de 600 patients, ayant une LKP a démontré (15) :

- que quelques gouttes de liquide suffisent et que le séquençage était conclusif dans 90 % des cas lors d'un recueil EE-guidé, contre 70 % pour le dosage de l'ACE intra kystique et 40 % pour l'étude cytologique ;
- que la mutation KRAS et ou GNAS était présente chez 95 % des TIPMP CS et 30 % des MCA ;
- que la mutation VHL était moins intéressante qu'attendue dans le SCA avec une sensibilité de seulement 66 % et une spécificité imparfaite car également retrouvée dans la TNE kystique ;
- que d'autres mutations ont été retrouvées dans la TIPMP CS ayant un DHG ou un cancer avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 97 %.

Les limites à son utilisation en routine sont son coût et la nécessité de recours à des plateformes de séquençages.

Synthèse de la prise en charge diagnostique

Après un TDM pancréatique injecté triphasique en coupes fines et une IRM pancréatique avec CPIRM.

Il y a 3 possibilités :

1- Il y a une TIPMP CS certaine car la communication avec le CPP est bien visible, sans aucune équivoque. Une EE initiale doit néanmoins être réalisée à la recherche d'un nodule mural, d'un adénocarcinome ductulaire T1 concomitant méconnu, et d'un aspect de pancréatite chronique non calcifiée focale qui suggère des lésions de PanIN 2 et 3 associées.

2- Il y a une TIPMP du CPP ou mixte certaine (diamètre CPP> 10 mm, bords parallèles, papille ouverte). Là encore, une EE initiale doit être réalisée à la recherche d'un nodule mural, d'un adénocarcinome ductulaire T1 concomitant méconnu, et d'un aspect de pancréatite chronique non calcifiée focale qui suggère des lésions de PanIN 2 et 3 associées.

3- Ce n'est ni l'une ni l'autre de ces situations ➔ il faut faire une EE pour essayer de mieux caractériser la lésion avec l'utilisation d'une technique complémentaire (prélèvement EE-guidé avec analyse biochimique du liquide kystique éventuellement associée à une endomicroscopie confocale, une biopsie intrakystique ou évaluation du liquide en biologie moléculaire).

Synthèse de la prise en charge thérapeutique

Certaines LKP ne nécessitent aucune surveillance ni traitement :

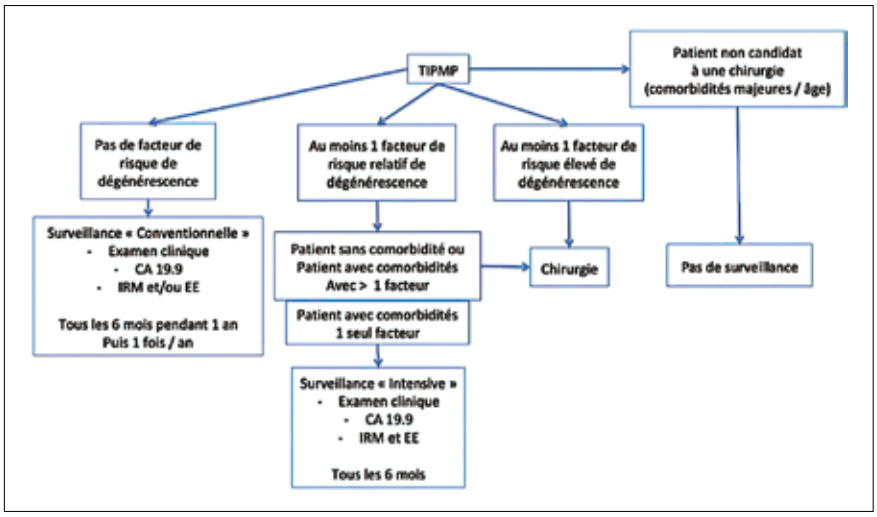
- Cystadénome séreux ;
- Lymphangiome kystique ;
- Kyste lymphoépithélial.

Certaines LKP nécessitent de discuter d'une chirurgie d'emblée :

- Tumeur solide et pseudopapillaire ;
- Tumeur neuroendocrine de taille supérieure à 20 mm et/ou de grade> G1 ;
- Cystadénome mucineux de plus de 4 cm et/ou avec présence d'un nodule mural.

Pour les TIPMP, c'est l'algorithme de prise en charge de la TIPMP basé sur les recommandations européennes qui doit être utilisé (*cf.* ci-dessous).

Algorithme de prise en charge des TIPMP selon les recommandations européennes



Facteurs de risque relatif de dégénérescence de la TIPMP
1. Atteinte du CPP avec dilatation comprise entre 5 mm et 10 mm
2. Diamètre d'un CS supérieur à 40 mm
3. Augmentation de diamètre d'un CS de plus de 5 mm en un an.
4. Existence d'un nodule mural de moins de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste
5. Pancréatite aiguë
6. Découverte d'un diabète de novo
7. Élévation du CA-19-9 sérique

Facteurs de risque élevé de dégénérescence de la TIPMP
1. Atteinte du CPP avec dilatation supérieure à 10 mm
2. Présence d'une masse tissulaire parenchymateuse
3. Existence d'un nodule mural de plus de 5 mm, authentifié par une prise de contraste en imagerie en coupe ou lors de l'EE de contraste
4. Ictère en rapport avec la compression biliaire par la lésion
5. Cytologie positive (DHG/Cancer) lors du prélèvement EE-guidé

Références

1. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. Gastroenterology. janv 2020;158(1):226-237.e5.
2. Levy P, Jouannaud V, Otoole D, Couvelard A, Vullierme M, Palazzo L, et al. Natural History of Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas: Actuarial Risk of Malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol. avr 2006;4(4):460-8.
3. Kamata K, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. Endoscopy. 11 nov 2013;46(01):22-9.
4. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut. mai 2018;67(5):789-804.
5. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology. mai 2012;12(3):183-97.
6. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). Gut. févr 2016;65(2):305-12.
7. Baleur YL, Couvelard A, Vullierme MP, Sauvanet A, Hammel P, Rebours V, et al. Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas: Definition of Preoperative Imaging Criteria for High-Risk Lesions. Pancreatology. janv 2011;11(5):495-9.
8. Bick B, Enders F, Levy M, Zhang L, Henry M, Dayyeh B, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. Endoscopy. 2 mars 2015;47(07):626-31.
9. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-Based Cytology in the Diagnosis of Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. oct 2010;55(10):2756-66.
10. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology. mai 2004;126(5):1330-6.
11. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. oct 2021;94(4):698-712.e6.
12. Yang D, Trindade AJ, Yachimski P, Benias P, Nieto J, Manvar A, et al. Histologic Analysis of Endoscopic Ultrasound-Guided Through the Needle Microforceps Biopsies Accurately Identifies Mucinous Pancreas Cysts. Clin Gastroenterol Hepatol. juill 2019;17(8):1587-96.
13. Napoleon B, Palazzo M, Lemaistre AI, Caillol F, Palazzo L, Aubert A, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis. Endoscopy. sept 2019;51(09):825-35.
14. Palazzo M, Sauvanet A, Gincul R, Borbath I, Vanbiervliet G, Bourdariat R, et al. Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions. Surg Endosc. juin 2020;34(6):2532-40.
15. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. Gut. déc 2018;67(12):2131-41.

5

Les cinq points forts

- La découverte fortuite d'un kyste pancréatique est un évènement fréquent.
- Les kystes pancréatiques regroupent un ensemble de lésions variées dont certaines sont à risque de dégénérescence.
- L'évaluation initiale nécessite un scanner pancréatique injecté triphasique en coupes fines, une IRM pancréatique injectée avec séquences canalaires et une échoendoscopie.
- La ponction sous échoendoscopie du liquide pancréatique avec analyse biochimique, une endomicroscopie confocale et des microbiopsies de la paroi kystique sont parfois nécessaires pour obtenir un diagnostic de certitude.
- La décision d'une surveillance ou d'une chirurgie d'exérèse pancréatique dépend du risque de dégénérescence et du terrain.

NOTES

Que doit-on exiger de son plateau technique d'endoscopie digestive en 2024 ?

Jean-Baptiste CHEVAUX

Service Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy
1 Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy (France)
JB.CHEVAUX@chru-nancy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les contraintes réglementaires inhérentes au bloc d'endoscopie
- Savoir organiser une salle d'endoscopie, de décontamination et de stockage
- Savoir gérer un parc d'endoscopes, connaître les principes de son renouvellement
- Connaître les impératifs en termes de personnel non médical

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific, Fujifilm, Norgine

MOTS-CLÉS

Niveaux d'activité, Équipements de protection individuelle

ABRÉVIATIONS

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance
ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire
ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
EOH : Équipe Opérationnelle d'Hygiène
EPI : Équipements de Protection Individuelle
ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy
GIFE : Groupement Infirmier pour la Formation en Endoscopie SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière
HAS : Haute Autorité de la Santé
HGE : Hépato-Gastro-Entérologues
IDE-E : Infirmier Diplomé d'État en Endoscopie
LDE : Laveur-Désinfecteur d'Endoscopes
SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

Introduction

En 2013, la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) publiait des recommandations pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique en Endoscopie Digestive de type « Avis d'experts », fondées sur des enquêtes auprès des utilisateurs (personnel médical et non médical), des ingénieurs biomédicaux et des fabricants de matériel (1). Depuis, plusieurs textes réglementaires dont deux instructions de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ont été publiées (2-5).

En 2023, la SFED conjointement avec la SF2H et le GIFE ont publié des recommandations s'appuyant sur celles de 2013 en les actualisant et en prenant en compte les différentes problématiques ayant émergé depuis leur parution (1). En effet, la pandémie à SARS-CoV-2 a modifié profondément et durablement nos pratiques (6). Il est donc apparu nécessaire d'harmoniser celles-ci au niveau national, en particulier les mesures relatives à la prévention du risque infectieux, afin d'anticiper le risque lié à l'émergence de nouveaux agents pathogènes. Par ailleurs, l'impact écologique de l'endoscopie digestive est une préoccupation croissante et la mise en œuvre d'une politique de développement durable au sein de chaque unité paraît nécessaire (7).

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

Ces dernières recommandations ont pour but de proposer un document de cadrage médical et technique afin de définir la trame d'une charte de fonctionnement propre à chaque établissement dans une démarche continue d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins pour les patients bénéficiant d'une endoscopie digestive.

Périmètre et définition du plateau technique d'endoscopie digestive

Un plateau technique désigne l'ensemble des installations, appareils et dispositifs médicaux concourant au diagnostic et au traitement des patients au sein d'un établissement de santé. En effet, il s'agit d'un lieu dédié à la réalisation d'actes diagnostiques et thérapeutiques invasifs, en ayant recours aux équipements adéquats et en regroupant toutes les compétences médicales et paramédicales requises pour assurer la sécurité des patients.

Pour ce qui est de l'activité ambulatoire, la Haute Autorité de la Santé (HAS) a défini en 2010 trois niveaux d'environnements techniques et rappelé leur cadre réglementaire. Le plateau technique d'endoscopie digestive sous anesthésie générale correspond au niveau le plus élevé (niveau 3). En fonction de l'organisation de l'établissement de santé et du service, les salles où se pratique l'endoscopie digestive peuvent être dédiées à cette activité ou multidisciplinaires. Elles peuvent être autonomes, attenantes ou intégrées à un bloc opératoire.

Conditions générales essentielles de l'organisation d'un plateau technique d'endoscopie digestive

Afin d'assurer le fonctionnement optimal d'un plateau d'endoscopie digestive, les points suivants doivent être respectés :

- Le fonctionnement doit être défini par un organigramme décrivant les rôles et responsabilités médicales et paramédicales. Comme pour les blocs opératoires, il est recommandé de créer une charte de fonctionnement du plateau technique (8). Une cellule de programmation comprenant un médecin, le cadre ou un infirmier diplômé d'état spécialisé en endoscopie (IDE-E) et éventuellement un agent administratif sera en charge de la programmation et de la régulation dont la gestion des urgences.
- Les locaux doivent être organisés afin d'optimiser le parcours patient et la gestion du matériel. La structure doit assurer des conditions optimales de sécurité, de confort et de confidentialité pour tous les patients à tout moment de leur parcours, avec ou sans anesthésie.
- Le personnel médical et paramédical (dont le cadre de secteur) doit avoir bénéficié d'une formation initiale spécifique, théorique et pratique, aux problématiques d'hygiène et de sécurité liées à l'endoscopie (2, 3, 9).
- Une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins doit être mise en œuvre. L'idéal est de disposer d'un groupe de travail institutionnel multidisciplinaire en charge de l'activité d'endoscopie dont le rôle est central dans le cadre de la démarche qualité et de la sécurité sanitaire en endoscopie.
- L'utilisation de la Checklist HAS « Sécurité du patient en Endoscopie » doit être systématique (10). Le statut du patient vis-à-vis du risque de maladie à agent transmissible non conventionnel (ATNC) doit être systématiquement évalué et tracé. Les mesures spécifiques à la gestion du matériel utilisé chez un patient suspect ou atteint d'encéphalopathie spongiforme transmissible (dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob) sont précisées dans l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 et l'instruction n° DGOS/PF2/DGS/VSS1/2016/220 du 4 juillet 2016.
- Un enregistrement régulier et prospectif des évènements indésirables et une analyse de ceux-ci sous forme de revue de mortalité et de morbidité sont également recommandés.
- Chaque équipement doit disposer d'un carnet de vie (endoscopes, laveurs désinfecteurs d'endoscopes (LDE), systèmes de stockage) incluant la maintenance et la surveillance microbiologique. L'ensemble des étapes de traitement (nettoyage et désinfection) de l'endoscope doit pouvoir être tracé et relier l'appareil par son numéro de série au patient, aux phases de traitement manuel et en LDE, aux systèmes de stockage ainsi qu'au(x) professionnel(s) en charge du traitement. Ceci s'applique également aux endoscopes de prêt. Cette traçabilité doit être informatisée voire manuscrite (cahiers de vie propre à chaque endoscope).
- Le suivi d'indicateurs pertinents en rapport avec l'activité est recommandé (qualité de la coloscopie, résultats microbiologiques…) Par exemple, le suivi du taux annuel de prélèvements microbiologiques conformes (niveau cible) est recommandé. Celui-ci permet en effet de détecter des écarts significatifs mettant en évidence une altération de la qualité microbiologique du parc d'endoscopes. Par ailleurs, des évaluations des pratiques professionnelles régulières sont conseillées.

Organisation pratique

Organisation des locaux

Un plateau technique polyvalent d'endoscopie digestive doit disposer de bureaux médicaux ainsi que d'un bureau pour le cadre de proximité, d'un accueil assis avec secrétariat, d'un espace patient couché et d'une salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). L'espace patient couché doit permettre la prise en charge des patients en ambulatoire ayant bénéficié d'une endoscopie sous anesthésie générale selon les recommandations de la HAS et de l'ANAP, l'intimité et la confidentialité doivent être respectées à chaque étape (11).

Secrétariat

Le secrétariat permet l'accueil des patients et la prise de rendez-vous. En accord avec les critères de qualité de l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE),

un système de capture d'images avec stockage préférentiellement numérisé doit être présent en salle d'examen et l'utilisation de fiches standardisées est préconisée pour la réalisation des comptes rendus (12). Ces informations, ainsi que l'analyse anatomopathologique en cas de prélèvements, seront stockées dans le dossier patient informatisé. La durée de conservation de l'ensemble des éléments se rapportant à l'acte d'endoscopie est celle des dossiers médicaux et des archives médicales. Elle est fixée à 20 ans par l'arrêté interministériel du 11 mars 1968 et l'article R.1112-7 du Code de la santé publique issu du décret n° 2002-637 du 29 avril 2002. La désinfection des endoscopes pouvant être impliquée à l'occasion d'un dommage mettant en cause la responsabilité de l'établissement ou des professionnels, il est recommandé de conserver les documents de traçabilité suffisamment longtemps pour pouvoir en faire usage à l'occasion d'une procédure en responsabilité. L'ensemble des données concernant les conditions et les résultats des contrôles microbiologiques effectués sur les endoscopes, ainsi que les résultats des contrôles microbiologiques environnementaux (eaux de rinçage des endoscopes, eaux d'alimentation des laveurs-désinfecteurs, prélèvements de surfaces, air, etc.) sont archivés pour une durée de 5 ans (2).

Salles d'endoscopie digestive

Le nombre de salles d'endoscopie doit être adapté au nombre annuel et au type d'endoscopies réalisées. Schématiquement, le niveau d'activité lié à la technicité peut être classé en :

- Niveau 1 : centre d'endoscopie pratiquant l'endoscopie œsogastroduodénale, la coloscopie, l'échoendoscopie diagnostique et la mise en place des gastrostomies ;
- Niveau 2 : centre pratiquant la mise en place des prothèses entérales et l'endoscopie biliopancréatique ;
- Niveau 3 : centre pratiquant la dissection sous-muqueuse, l'échoendoscopie thérapeutique, l'endoscopie bariatrique et métabolique et les actes innovants.

En accord avec les recommandations de 2013 (1) et l'enquête SFED 2022 sur le plateau technique, il est préconisé de dédier une salle d'endoscopie digestive pour la réalisation de 2 000 actes par an en moyenne dans les recommandations de 2023 (13).

Chaque salle comprend au moins une colonne d'endoscopie haute définition avec une source vidéo, un processeur, un moniteur, un système de capture d'images, une pompe à lavage et un générateur électrique, dans l'idéal de dernière génération. En termes de sécurité et de confort du patient, l'utilisation d'un insufflateur à CO_2 est recommandée et est indispensable en cas de réalisation d'actes thérapeutiques.

Les salles d'endoscopie doivent être équipées de sols et de murs facilement nettoyables ainsi que d'un revêtement de sol antistatique. Lors de la conception d'un plateau technique d'endoscopie, il est souhaitable d'intégrer dans les plafonds et les murs les arrivées d'électricité, les fluides (oxygène…) ainsi que des câbles audio, vidéo et informatiques avec idéalement un regroupement de ces arrivées sur un à deux bras distributeurs où peuvent être également positionnés les moniteurs vidéos. Des portes automatiques doivent permettre le passage des brancards et des lits, leur fermeture est un des moyens de maîtrise de la qualité de l'air. L'alimentation électrique répond à des normes spécifiques d'un établissement de santé (circulaire DHOS/E4/2006/393 du 8 septembre 2006) et concerne de ce fait le plateau technique d'endoscopie en raison de son activité opératoire. L'analyse du risque électrique fait l'objet de la rédaction d'un guide spécifique relatif à la gestion de crise électrique.

Une salle d'endoscopie doit être dimensionnée pour permettre la réalisation des actes dans des conditions optimales et permettre le positionnement des équipes d'endoscopie et d'anesthésie sans perturbation du fonctionnement du traitement d'air existant (grille de soufflage et de reprise). L'ergonomie des postes de travail médicaux et paramédicaux doit être définie afin que chacun puisse accéder aisément au dossier du patient et utiliser les outils informatiques. Pour les patients, les chariots mobiles seront privilégiés aux tables d'examen. Ils présenteront une largeur d'au moins 60 cm de couchage et des barrières de sécurité afin de prévenir les risques de chute. Le module d'anesthésie sera organisé par le département d'anesthésie-réanimation en vue de permettre la réalisation des actes d'endoscopie sous anesthésie et de gérer les éventuelles défaillances cardio-respiratoires. La mise en œuvre de flux de circulation des patients et du matériel (circuit propre et circuit sale) bien identifiés est recommandée pour organiser le fonctionnement des salles d'endoscopie digestive.

Pour les salles d'endoscopie polyvalente (avec ou sans anesthésie) (niveau 1), une dimension d'au moins 25 m^2 paraît adaptée. Pour respecter l'intimité du patient, les salles polyvalentes sans anesthésie seront pourvues d'un vestiaire avec toilettes à proximité.

Pour les salles d'endoscopie interventionnelle (niveaux 2 et 3), la possible nécessité simultanée de matériel de radiologie et d'échographie et le développement des techniques implique de prévoir une dimension d'au moins 45 m^2. Des tables mobiles d'instrumentation pour le matériel d'endothérapie sont nécessaires.

Les activités comme la vidéocapsule, les explorations fonctionnelles seront réalisées dans des salles d'examens appropriées qui s'apparentent à des salles de consultation.

Qualité de l'air dans les salles d'endoscopie

Pour les actes d'endoscopie nécessitant une anesthésie générale et/ou réalisés en bloc opératoire, le traitement d'air doit suivre les recommandations de la norme NF S 90-351 avec un taux de renouvellement horaire de l'air de 15 vol/h minimum et une introduction d'air neuf minimum de 6 vol/h (14, 15). Pour les actes réalisés au sein d'un bloc opératoire, il faut se conformer à l'ensemble des spécifications (classes de propreté particulaire et microbiologique, cinétique d'élimination des particules, pression différentielle, etc.) fixées pour une classe de risque 3 selon la norme NF S 90-351. Pour les actes réalisés dans des salles non classées, il convient de respecter l'article R.4222-6 du Code du travail (locaux à pollution non spécifique, avec un taux de renouvellement horaire de l'air de 60 m^3 par occupant et par heure constitué d'air neuf). Un air réfrigéré ou dans l'idéal climatisé est adapté à la pratique d'actes d'endoscopies digestives et permet le maintien de la qualité et du confort des soins.

Habillage et équipements de protection individuelle

La tenue du personnel en endoscopie au sein du plateau technique doit être conforme aux recommandations de l'EOH

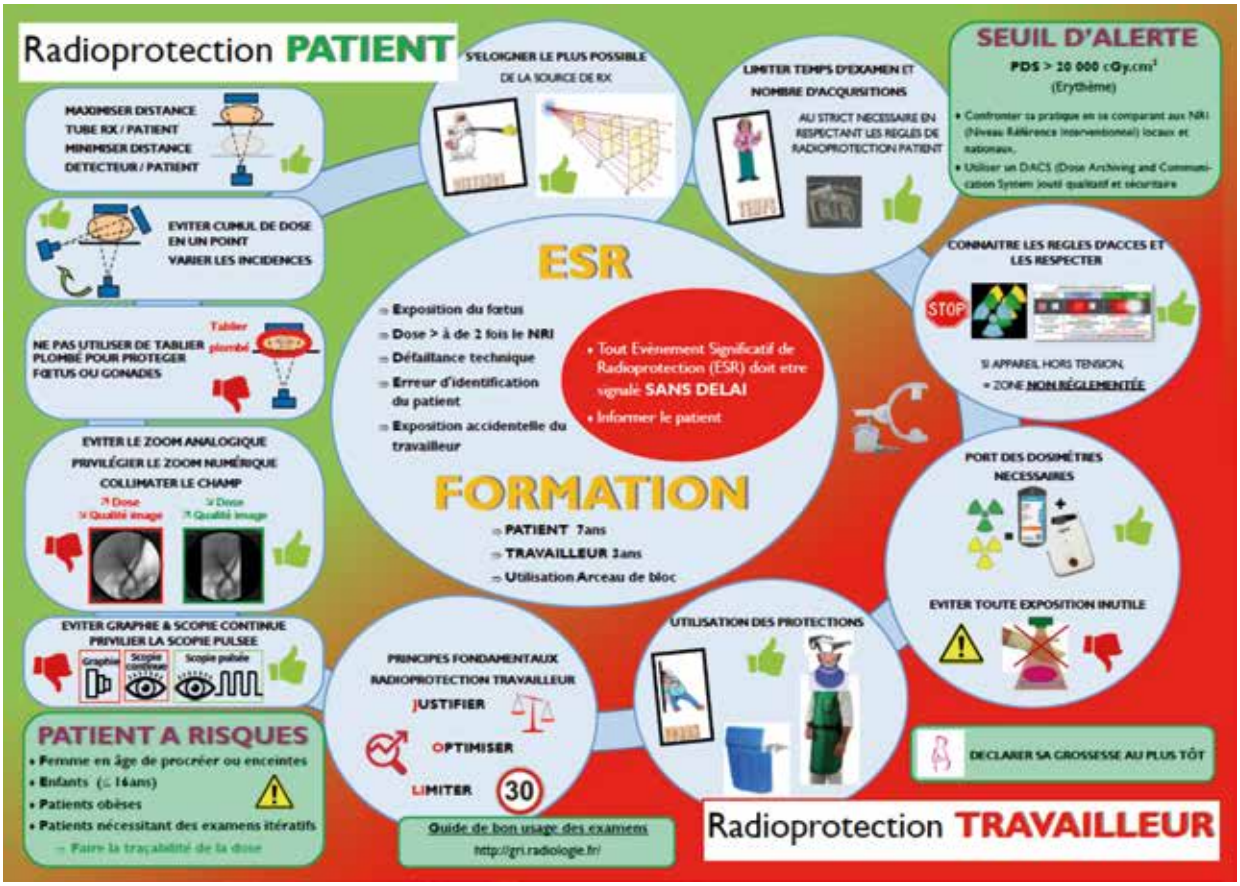
Figure 1 : Équipements de protection individuelle en endoscopie digestive

émises par chaque établissement. Le port des équipements de protection individuelle (EPI) suivants est recommandé lors de la réalisation de l'acte : un masque chirurgical résistant aux projections (type IIR selon la norme NF EN 14683 de 2019), un tablier ou une surblouse imperméable, des lunettes de protection et des gants à usage unique (utilisés dans le respect des précautions standard d'hygiène) (6, 16). En cas de prise en charge d'un patient dont le statut infectieux impose des précautions complémentaires contact, gouttelettes ou air, ces précautions doivent être respectées par l'ensemble du personnel en salle d'endoscopie. Si le plateau technique est situé au sein d'un bloc opératoire, il convient, en termes d'habillage, de se conformer aux règles en usage au sein du bloc. Du matériel sans latex doit être disponible en cas d'allergie. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de recommandations concernant l'utilisation d'une tenue stérile pour les actes endoscopiques y compris pour les actes de haute technicité (à l'exception des actes présentant une voie d'abord percutanée type gastrostomie), toutefois il est rappelé de manipuler les DMI introduits dans une cavité stérile de façon aseptique. (Figure 1)

Radioprotection

Au sein du plateau technique, un médecin coordonnateur doit être désigné pour veiller à la mise en place des actions liées à la radioprotection. Les qualifications nécessaires pour cette coordination sont définies par la décision n° 2020-DC-0694 de l'autorité de sûreté nucléaire (ASN) du 8 octobre 2020. Les décisions n° 2017-DC-0585 du 14 mars 2017 et n° 2019-DC-0669 du 11 juin 2019 de l'ASN définissent le cadre de la formation sur la radioprotection patient dont la validité est de 7 ans. Les deux principes fondamentaux de la radioprotection du patient sont la justification et l'optimisation des actes de radiologie. Concernant la radioprotection des professionnels, le médecin endoscopiste réalisant des actes avec rayonnements ionisants appartient habituellement à la classe B des travailleurs exposés avec une dose annuelle maximale de 6 mSv/an (Art. R.4451-64 et 65 du Code du travail et Arrêté du 26 juin 2019 relatif à la surveillance individuelle de l'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants). L'information et la formation des travailleurs (Art. R.4451-58 du Code du travail) sont obligatoires pour les agents qui accèdent régulièrement en zones délimitées (avec trèfle radioactif) et sont à renouveler tous les 3 ans pour le personnel exposé classé B. Les trois principes fondamentaux de la radioprotection des professionnels sont la réduction du temps d'exposition, l'augmentation des distances par rapport à la source et le port de protections individuelles et collectives. (Figure 2)

Figure 2 : Principe de réduction de la dose Patient - Travailleur



Secteur de traitement des endoscopes

Organisation

Le secteur de traitement (nettoyage et désinfection) des endoscopes doit être séparé des salles d'endoscopies. Idéalement, il communique facilement avec ces salles au sein de l'unité d'endoscopie. Il peut cependant se trouver à distance des salles d'endoscopie lorsque les plateaux techniques sont dispersés au sein d'un établissement notamment en cas de centralisation de la procédure.

La mutualisation de l'activité de traitement reste souhaitable compte tenu du bénéfice en termes d'équipement, de ressources humaines formées, habilitées et susceptibles de participer aux astreintes pour les actes réalisés hors heures ouvrables. Il est également possible de mutualiser des salles de traitement des endoscopes pour des plateaux techniques regroupant plusieurs types d'activité d'endoscopie (digestive, bronchique, urologique par exemple), sous réserve qu'elle n'altère pas le déroulement des programmes d'endoscopie, en particulier la possibilité d'accéder à tous types d'endoscopes à tout moment en fonction des besoins spécifiques des patients et dans le respect des délais de prise en charge.

Les professionnels habilités doivent pouvoir accéder au secteur de traitement des endoscopes, même en dehors des heures ouvrables pour la réalisation des endoscopies en urgence y compris les week-ends et jours fériés.

Il est préconisé de disposer d'un secteur sale et d'un secteur propre, l'organisation doit respecter le principe de la marche en avant. Le choix d'un LDE à double entrée (entrée sale côté sale et sortie propre côté propre) peut faciliter l'organisation.

Concernant les prélèvements microbiologiques d'endoscopes, il est préconisé de les réaliser préférentiellement dans la zone propre du secteur de traitement des endoscopes et à l'écart de l'agitation ambiante.

Superficie

La superficie de la salle de traitement des endoscopes doit être adaptée au nombre de salles d'endoscopie, au nombre d'endoscopes et au nombre d'examens réalisés. Une surface minimale de 15 m^2 par salle d'endoscopie fonctionnelle est recommandée, notamment en cas de restructuration ou de création d'unités d'endoscopie. La mise en place d'un revêtement antidérapant au sol est préconisée.

Qualité de l'air en salle de désinfection

La salle de traitement des endoscopes côté sale est en dépression par rapport à la circulation (de l'ordre de 15 Pa), avec extraction de l'air du local. Le taux de renouvellement horaire de l'air doit être de 60 m^3 d'air neuf par personne et par heure (art. R.4222-6 à 13 du Code du travail), en pratique de l'ordre de 12 à 15 volume/heure pour respecter la valeur limite d'exposition au désinfectant (actuellement l'INRS propose une valeur limite d'exposition à court terme à l'acide peracétique de 0,5 ppm et une valeur limite de moyenne d'exposition de 0,2 ppm) (17). Le bac de désinfection est équipé d'une aspiration des vapeurs toxiques à la source et d'un couvercle hermétique.

Équipement

Laveur-désinfecteur d'endoscopes

Un LDE est recommandé pour la réalisation de 1 000 à 1 500 actes par an. Cependant, il est souhaitable d'avoir au moins deux LDE à disposition au cas où l'un serait indisponible.

Pour le choix d'un LDE, il existe des normes relatives aux exigences et essais sur lesquelles l'établissement s'appuiera pour établir son cahier des charges (notamment la norme NF EN ISO 15883 et ses différentes parties). Les LDE ne doivent pas recycler les détergents et les désinfectants ; il est recommandé de favoriser le recours à des contenants dont les bouchons à membrane sont percés automatiquement lors de leur mise en place dans le LDE pour éviter à l'opérateur une exposition aux produits chimiques et leur émanation dans la salle de traitement. Une attention particulière doit être portée à l'alimentation en eau du LDE (chaude et froide) dont la qualité est spécifiée par le fabricant et qui peut exiger un système de pré-filtration, voire d'adoucissement de l'eau.

Paillasse(s) de traitement des endoscopes

L'informatisation des paillasses de traitement manuel est indispensable pour assurer la traçabilité de la procédure de traitement. Il est également nécessaire de disposer d'une pompe d'irrigation péristaltique pour optimiser l'irrigation des canaux aux différentes étapes du traitement.

a) La paillasse doit permettre d'effectuer les premières étapes de traitement d'un endoscope (écouvillonnage). La présence de LDE ne permet pas de s'affranchir d'une paillasse, en particulier en cas de panne ou s'il est nécessaire de recourir à une désinfection de haut niveau.

b) Le nombre total de paillasses est fonction de l'importance du parc d'endoscopes à traiter et de la ou des méthodes de traitement (manuel ou automatisé) ; on entend par paillasse les 3 types suivants :

- Pour le traitement manuel des endoscopes (organisation détaillée ci-dessous) ;
- Pour l'étape préalable à la mise en LDE (qui est toujours manuelle) comprenant 2 bacs (un pour le premier nettoyage et écouvillonnage et un pour le rinçage) ;
- Pour la désinfection des tubulures et d'autres articles bénéficiant d'un traitement identique à celui des endoscopes.

c) L'organisation suivante est recommandée concernant la paillasse de traitement manuel :

- Au moins 4 bacs dont la taille doit permettre l'immersion aisée des endoscopes pour prévenir le risque de torsion des gaines :
  - Un pour chaque étape de nettoyage ;
  - Un pour chaque étape de rinçage intermédiaire ;
  - Un pour l'étape de désinfection, équipé d'une aspiration des vapeurs toxiques à la source et d'un couvercle hermétique ;
  - Un pour l'étape de rinçage terminal avec un robinet équipé d'un filtre 0,22 µm.
- Un plan de travail en amont du premier bac pour l'accueil de l'endoscope ;

- Un plan de travail de fin de traitement équipé d'un module de séchage des canaux (air médical détendu filtré à une pression conforme aux recommandations des fabricants d'endoscopes) ; ce plan de travail pourrait de préférence se situer dans le secteur propre quand l'architecture des locaux prévoit un côté sale et un côté propre séparés par un ou des LDE transfixiant(s) ;
- Un testeur d'étanchéité est indispensable pour s'assurer de l'intégrité de la gaine de l'endoscope avant le premier nettoyage.

Autres équipements

Des chariots mobiles munis de bacs faciles à nettoyer et à désinfecter permettent le transport des endoscopes depuis la salle d'examen vers le local de traitement et le local de stockage. Ces bacs sont munis de housses à usage unique (ou de tout autre système) permettant de distinguer le propre du sale.

Locaux de stockage

Stockage des endoscopes

Le local est dédié uniquement au stockage des endoscopes traités et est donc indépendant de la salle de traitement des endoscopes. Il est facilement nettoyable et proche de la salle de traitement des endoscopes. Le stockage proprement dit est fonction de la stratégie retenue selon que les endoscopes doivent être stockés sur place ou à distance, ou les deux :

- En enceintes de stockage des endoscopes thermosensibles (ESET), dans lesquelles la durée de stockage est actuellement de 7 jours maximum en l'absence d'utilisation de l'endoscope ; la taille et le nombre dépendent du parc d'endoscopes ;
- En équipements de stockage individuel (ESI) dont il existe 2 types actuellement : soit une désinfection au peroxyde d'hydrogène associée à un stockage en dépression, soit une désinfection à l'ozone associée à un stockage en surpression ; il convient de prévoir un nombre d'équipements en fonction du nombre d'endoscopes à conditionner.

Ce lieu de stockage devra être sécurisé par un digicode ou un accès par badge.

Stockage des dispositifs médicaux hors endoscopes

Sa surface doit être d'au moins 15 m^2 avec des placards ou des systèmes de rangement facilement accessibles et nettoyables, en raison d'un grand nombre de références de dispositifs médicaux liées à l'activité d'endoscopie. Un système informatique est recommandé pour permettre les commandes, la gestion et le suivi (en particulier la péremption) des stocks.

Parc d'endoscopes

Le nombre et le type d'endoscopes nécessaires dépendent de l'activité du plateau technique, du nombre de salles, et du niveau interventionnel des actes réalisés. En moyenne, une salle permet la réalisation de 2 500 actes par an.

À partir de ces données, il est donc possible de considérer qu'une salle d'endoscopie doit comporter au moins 4 coloscopes et 4 gastroscopes disponibles. Les endoscopes à canal thérapeutique ou double canal (coloscope et gastroscope) peuvent être utiles pour certains types d'endoscopies interventionnelles. Le dimensionnement du parc doit également tenir compte des actes effectués en dehors de l'unité d'endoscopie (urgences, réanimation, déchocage, bloc chirurgical…). L'acquisition d'endoscopes avec un canal auxiliaire « water jet » est recommandée.

L'endoscopie bilio-pancréatique (écho-endoscopies, CPRE) est réalisée dans environ la moitié des structures françaises. Il semble indispensable de disposer d'au moins deux écho-endoscopes et de deux duodénoscopes pour réaliser ce type d'activité. En effet, les duodénoscopes et écho-endoscopes linéaires sont des endoscopes semi-critiques à haut risque de contamination microbiologique et sont de fait contrôlés microbiologiquement tous les 3 mois, impliquant une probabilité non négligeable d'indisponibilité à la suite d'un prélèvement non conforme.

En accord avec les instructions de la DGOS, des prélèvements microbiologiques annuels, voire trimestriels pour les endoscopes semi-critiques à haut risque de contamination microbiologiques (duodénoscopes et écho-endoscopes linéaires) doivent être réalisés sur l'ensemble du parc (2, 3). En cas de prélèvement microbiologique non conforme, il convient de réaliser une procédure renforcée de désinfection. En cas de persistance de la contamination après cette nouvelle procédure et après avoir éliminé les autres causes de contamination, il convient de déclencher une action de maintenance. Selon le contexte, une réflexion devra être menée sur l'opportunité d'organiser un rappel des patients potentiellement exposés.

Par ailleurs, la mise en œuvre de vérifications et contrôles, appelés qualification, d'équipements (tels que les ESET et les LDE) constitue un préalable indispensable à leur mise en service (18, 19).

Une maintenance préventive annuelle est recommandée, elle permet d'avoir un parc mieux entretenu avec des pannes moins fréquentes et des réparations rapides sans allongement des délais liés aux accords de devis de réparation. Ces contrats de maintenance doivent être adaptés au fonctionnement du plateau technique. L'ensemble de ces données doit être centralisé, en lien avec le cadre de proximité, par l'ingénieur biomédical de l'établissement de santé qui dispose d'un outil de gestion par ordinateur du matériel (GMAO).

Les avancées technologiques en termes de qualité d'images et d'ergonomie des endoscopes sont constantes (haute définition, coloration virtuelle, intelligence artificielle). Un matériel obsolescent obère la qualité des examens, majore le risque infectieux et sera finalement plus coûteux à l'usage. En effet, certaines données de la littérature suggèrent une altération significative de la qualité microbiologique des canaux des endoscopes au-delà de 4 ans d'utilisation (20). Une réflexion prospective lissée sur 5 ans doit être menée pour planifier un renouvellement régulier des endoscopes (dotation annuelle) afin que l'établissement de santé n'ait pas à faire face à un renouvellement

massif de son parc d'endoscopes. De façon synthétique, en s'appuyant sur les données techniques, économiques et qualitatives des endoscopes ainsi que l'enquête SFED 2022, le renouvellement des endoscopes est recommandé au plus tard après cinq ans d'utilisation ou après plus de 1 500 à 2 000 actes par endoscope. Cela semble optimal pour assurer la qualité et la sécurité des gestes d'endoscopies digestives.

Matériel d'endothérapie

Le matériel d'instrumentation mis à disposition doit correspondre au niveau d'activité de chaque plateau technique d'endoscopie. Tout le matériel doit être disponible rapidement et idéalement positionné dans des armoires dans chaque salle avec référencement. Quel que soit le niveau d'activité, le matériel nécessaire à la gestion des deux principales complications, l'hémorragie et la perforation, doit être présent en salle (clips hémostatiques et de préhension, macro-clips et pinces coagulantes).

Aucun matériel ne peut être unique et un deuxième exemplaire doit toujours être disponible en stock. Dans l'idéal, la gestion des stocks sera informatisée et gérée sous la forme du système plein-vide.

Endoscopie digestive en urgence

Une endoscopie digestive urgente est une endoscopie à réaliser en dehors des heures ouvrables du plateau technique d'endoscopie, la nuit, le week-end et les jours fériés. Elle relève de l'organisation de la permanence des soins régie par les dispositions de l'arrêté du 30 avril 2003, sous la forme d'une garde ou d'une astreinte médicale, qui doit être organisée et rémunérée (article L.1110-5 alinéa 1 du Code de la santé publique) (21).

Il est recommandé de réaliser cette endoscopie dans une unité d'endoscopie, ou dans des secteurs sécurisés tels qu'un bloc opératoire, une réanimation, une SSPI ou un déchocage. Les endoscopies réalisées au lit du patient ou dans le secteur d'accueil des urgences sont fortement déconseillées.

Le médecin endoscopiste doit avoir reçu une formation spécifique aux principaux gestes d'urgence. Selon les recommandations de l'ESGE de 2021 (grade de recommandation fort, niveau de preuve faible), il doit être assisté par un infirmier diplômé d'état (IDE) habilité en endoscopie digestive (22). Une astreinte spécifique paramédicale dédiée à l'endoscopie est recommandée.

En cas d'endoscopie d'urgence réalisée hors du plateau technique d'endoscopie, il est nécessaire de disposer d'une colonne et d'un chariot mobile d'endoscopie avec les éléments résumés dans le tableau 1 (23).

Tableau 1 : Équipement minimum pour un chariot d'urgence

Type de matériel	Instruments nécessaires	
Colonne d'endoscopie	Pompe de lavage Insufflateur à CO_2 Système d'aspiration à haut débit Générateur électrique (+/- plasma argon)	
Endoscope	Canal accessoire de lavage Gros canal opérateur	
Chariot d'urgence	Chariot mobile permettant le transport sécurisé de l'endoscope dans un bac propre et fermé et de l'ensemble du petit matériel	
	Hémostase	Aiguilles à injection Sérum physiologique Adrénaline 1 mg/1 ml Colle de type N-butyl2cyanoacrylate Lipiodol Capuchon transparent Kits de ligatures élastiques (+/- aetoxysclérol) Prothèse œsophagienne de tamponnement Pinces coagulantes Clips standards Macroclips Poudre hémostatique
	Extraction de corps étranger	Capuchon de protection de type Hood / Overtubes Pinces dent de rat, de crocodile +/-tripode Anse diathermique Anse filet Sonde de Dormia Pinces à biopsies et flacon de formol (biopsies œsophagiennes)
	Exsufflation colique	Fil guide rigide Sonde de Faucher

Le matériel mis à disposition dans le chariot d'urgence doit être listé et vérifié de façon régulière. Un document rappelant les protocoles des différentes techniques d'endoscopie d'urgence peut être mis à disposition dans le chariot.

Dans le cadre de l'urgence, le circuit de désinfection, de stockage et de traçabilité des endoscopes est soumis aux mêmes règles que lors des endoscopies planifiées. Il revient au plateau technique d'endoscopie digestive, aidé de l'équipe opérationnelle d'hygiène et du service biomédical de s'assurer de la qualité de la prise en charge et de la traçabilité des endoscopes dans le cadre de l'urgence. Il est recommandé de disposer d'une équipe paramédicale d'astreinte formée et habilitée au nettoyage et à la désinfection des endoscopes.

Éco-responsabilité et développement durable

Les problématiques liées au réchauffement climatique et l'impact écologique non négligeable des activités d'endoscopie digestive ont amené l'ESGE à rédiger des recommandations posant un cadre global pour réduire l'impact carbone de l'activité d'endoscopie (24). La SFED propose des recommandations pratiques pour un plateau technique d'endoscopie digestive plus éco-responsable (13).

Structure du plateau technique

- Lors de la construction d'un plateau technique d'endoscopie, favoriser des matériaux et une architecture économe en énergie (isolation), des sources d'énergie renouvelables ou sobres, prévoir des systèmes électriques économes et un dispositif d'extinction centralisée des outils électriques non critiques (lumières, ordinateurs) en préservant l'alimentation indispensable (ESET…) ;
- Développer un système de digitalisation et d'envoi dématérialisé des comptes-rendus d'endoscopie et d'histologie pour réduire les impressions ;
- Rationaliser l'acquisition, le stockage et l'impression des images et films d'endoscopie ;
- Privilégier les collations à faible impact carbone en circuit court, éviter les contenus individuels sous emballage plastique, prévoir des fontaines d'eau pour les soignants et les patients, de la vaisselle et un lave-vaisselle plutôt que contenants à usage unique ;
- Privilégier l'utilisation de tenues en tissu réutilisables, pour les soignants comme pour les patients.

Organisation du planning d'endoscopie

- Organiser la programmation des actes en amont, pour optimiser l'utilisation des plages opératoires dans chaque salle d'endoscopie utilisant du matériel commun aux différents actes (flacons et tubulures de pompes…) ;
- Optimiser la rotation des endoscopes stockés en ESET ou sachets pour réduire les désinfections cycliques sans utilisation de l'endoscope ;
- Privilégier les procédures ambulatoires pour diminuer le poids environnemental de l'hospitalisation, ainsi que des transferts de patients économes en énergie.

Choix du matériel d'endoscopie

- Favoriser une politique 3R (Réduire, Réutiliser, Recycler) pour le choix du matériel d'endoscopie ;
- Envisager l'utilisation de matériels réutilisables pour les dispositifs non critiques (cale dent, plaque de bistouri, valves des endoscopes…) ;
- Envisager le choix de dispositifs en plastique recyclé/recyclable lorsqu'ils existent ;
- Intégrer une évaluation du poids écologique (au minimum le poids de déchets) dans le choix entre deux dispositifs médicaux comparables ;
- Réfléchir à la stratégie des gestes à réaliser chez un même patient pour limiter lorsque c'est possible le nombre d'outils utilisés (une seule pince à biopsie, une seule anse à polypectomie…).

Gestion des déchets

- Les établissements de soins sont soumis au décret n° 2016-288 dit « décret des 5 flux » du 16 mars 2016, qui prévoit une collecte différenciée pour permettre le tri des papiers, métaux, plastiques, verres et bois. Un dispositif de tri doit ainsi être institué au sein des plateaux techniques d'endoscopie pour permettre le recyclage dans les filières appropriées des cartons, sachets de suremballage et d'emballage des dispositifs médicaux. Des filières de recyclage spécifique du métal des pinces à biopsies métalliques sont également disponibles dans certains territoires. D'autres filières de recyclage spécifiques en endoscopie digestive seront probablement développées et à mettre en place dans le futur ;
- Le type de déchets à éliminer en DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux) sera à préciser au sein de chaque établissement en fonction des filières d'évacuation mises en place. Néanmoins, les déchets à éliminer en DASRI doivent être réduits au minimum (représentés essentiellement par les objets piquants-coupants-tranchants non rétractables), en fonction des modalités d'élimination des déchets et du niveau de maîtrise de l'ensemble de la filière (25, 26).
- Les flacons et poches de fluides partiellement utilisés (sérum physiologique, eau…) peuvent être vidés, selon un protocole précis validé en interne, avant élimination du contenant plastique vide, sous réserve de l'absence de contenu médicamenteux.
- Il est rappelé que l'acide peracétique utilisé pour la désinfection des endoscopes doit être éliminé dans une filière spécifique.

Ces différents éléments d'éco-responsabilité devront pouvoir être intégrés dans les critères de qualité évaluant un plateau technique d'endoscopie.

Personnel paramédical en endoscopie digestive

La formation des IDE-E s'appuie sur un référentiel de compétences spécifiques. Le Groupement Infirmier pour la Formation en Endoscopie (GIFE) préconise la réalisation d'un parcours d'habilitation pour développer les compétences nécessaires à la prise en charge globale du patient dans son parcours de soins, l'assistance aux actes techniques d'endothérapie diagnostique et thérapeutique, la maîtrise des risques liés à la pratique de l'endoscopie, l'utilisation du matériel, le traitement et la désinfection des endoscopes. Cette habilitation est obtenue, en interne par compagnonnage, après une formation initiale encadrée au sein d'un plateau technique d'endoscopie et par un apprentissage structuré sous tutorat conduisant à l'autonomie sur les différentes activités. Cette formation initiale d'une durée minimale de 3 mois pour le niveau 1 de technicité, de 6 mois pour le niveau 2 et de 9 à 12 mois pour le niveau 3 sera à moduler selon le niveau de l'unité et la capacité d'apprentissage du professionnel. En salle d'endoscopie, il est préconisé la présence de deux paramédicaux dont un IDE-E minimum, quel que soit le niveau d'expertise du plateau technique d'endoscopie. Chaque personnel paramédical doit respecter son décret de compétence. L'instrumentation avec le médecin réalisant l'endoscopie est du seul rôle de l'IDE-E. L'habilitation au traitement des endoscopes concerne également les aides-soignants qui agissent dans ce domaine sous la responsabilité de l'IDE-E. Après la formation initiale, les compétences doivent être évaluées régulièrement et renouvelées par des actions de formation continue en endoscopie qui valident le développement professionnel continu des professionnels. L'IDE-E développe l'expertise avec l'obtention du diplôme inter-universitaire (DIU) d'infirmier en endoscopie. D'autres formations complémentaires sont accessibles *via* le GIFE aux JFHOD, VidéoDigest et lors de la semaine de formation du GIFE. Récemment, un protocole de coopération national a été créé pour la réalisation d'exploration fonctionnelle digestive par les IDE-E. La formation des professionnels est organisée sous la responsabilité du cadre de santé investi dans l'unité qui a, à sa charge, la création d'un livret d'accueil et d'un référentiel d'encadrement pour chaque nouvel agent. Le cadre de santé doit maîtriser les recommandations et les règlementations nécessaires au bon fonctionnement d'un plateau technique d'endoscopie. Le cadre de santé peut être aidé par un IDE-E expert référent en endoscopie tel que décrit par l'instruction du 4 juillet 2016.

Conclusion

Les recommandations communes SFED, SF2H et GIFE rédigées récemment permettent de garantir une qualité et une sécurité des soins optimale aux patients pris en charge en endoscopie digestive. Ces recommandations sont destinées aux professionnels et aux établissements de santé ainsi qu'aux instances de tutelle afin de mettre à disposition les ressources humaines et matérielles nécessaires à ce bon fonctionnement.

Références

1. Systchenko R, Sautereau D, Canard J. Recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique en endoscopie digestive. *Acta Endoscopica* 198–206 (2013).
2. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DGS/VSS1/2016/220 du 4 juillet 2016 relative à relative au traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux au sein des lieux de soins. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=41172.
3. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DGS/VVS1/PP3/2018/195 du 2 août 2018 relative à l'actualisation du traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux de type duodénoscope au sein des structures de soins - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/43880.
4. FAQ Réponses aux questions posées concernant l'application de l'instruction N° DGOS/PF2/DGS/VSS1/2016/220 du 4 juillet 2016 relative au traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux au sein des lieux de soins.
5. FAQ 2 Réponses aux questions posées concernant l'application des instructions : - DGOS/PF2/DGS/VSS1/2016/220 du 4 juillet 2016 relative au traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux au sein des lieux de soins - DGOS/PF2/DGS/VVS1/PP3/2018/195 du 2 août 2018 relative à l'actualisation du traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux de type duodénoscope au sein des structures de soins.
6. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U *et al.* ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy* 2020 ; 52 : 483–490.
7. Namburar S, von Renteln D, Damianos J *et al.* Estimating the environmental impact of disposable endoscopic equipment and endoscopes. *Gut* 2022 ; 71 : 1326-1331.
8. Circulaire DH/FH/ n° 2000-264 du 19 mai 2000 relative à la mise en place des conseilsde bloc opératoire dans les établissements publics de santé SP 3 321.
9. CPias Bretagne. Proposition d'un parcours de formation et des modalités d'habilitation pour les personnels chargés du traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux au sein des leiux de soins. (2019).
10. HAS Check-list 'sécurité du patient en endoscopie digestive' https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974861/en/la-check-list-securite-du-patient-en-endoscopie-digestive-evolue.
11. HAS & ANAP. Ensemble pour le développement de la chirurgie ambulatoire. Recommandations organisationelles 2013.
12. Valori R,Cortas G, de Lange T *et al.* Performance measures for endoscopy services: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2018 ; 50, 1186–1204.
13. Chevaux JB, Dananché C, Jézéquel J *et al.* Recommandations de la Société Française d'Endosco- pie Digestive (SFED), de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) et du Groupement Infirmier pour la Formation en Endoscopie (GIFE) pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique en endoscopie digestive. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2023, 30.

14. Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels. SF2H. 2015.

15. Prévention du risque infectieux des actes chirurgicaux hors bloc opératoire ou « Office-based surgery » Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins Pays de la Loire 2022.

16. Johnston ER, Habib-Bein N, Dueker JM *et al.* Risk of bacterial exposure to the endoscopist's face during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 818–824.

17. INRS. Evaluation des expositions à l'acide peracétique lors d'opérations de désinfection. (2007).

18. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DGS/VSS1/2016/220 du 4 juillet 2016 relative à relative au traitement des endoscopes souples thermosensibles à canaux au sein des lieux de soins.

19. Pineau L, Hajjar J, Boulestreau H. Qualification des performances des laveurs-désinfecteurs et enceintes de stockage pour endoscopes : intérêts et enjeux. Hygiènes 2022 ; 30 : 109-117.

20. Saliou P, Le Bars H, Payan C *et al.* Measures to improve microbial quality surveillance of gastrointestinal endoscopes. *Endoscopy* 2016 ; 48 : 704–710.

21. Camus M, Leenhardt R, Carbonell N *et al.* Les urgences en endoscopie. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive* 2020 ; 27 : 713-727.

22. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ *et al.* Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021 ; 53 : 300–332.

23. Ah-Soune P, Barthet M, Robaszkiewicz M *et al.* Conditions de réalisation et description des principales techniques utilisées au cours de l'endoscopie en urgence. *Acta Endosc*. 2016 ; 46 : 295– 306.

24. Rodríguez de Santiago E, Dinis-Ribeiro M, Pohl H *et al.* Reducing the environmental footprint of gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) Position Statement. *Endoscopy* 2022 ; 54 : 797–826.

25. Déchets d'activités de soins et risque infectieux : mise au point. CPias Occitanie 2021.

26. Définition des déchets d'activité de soins à risque infectieux, Note SF2H du 23 septembre 2022.

Remerciements

Merci aux membres de la commission hygiène et plateaux techniques de la SFED

SFED : Chevaux JB (Nancy), Jézéquel J (Brest), Degand T (Dijon), Kaasis M (Cholet), Lefort C (Lyon), Vienne A (Paris), Koch S (Besançon), Gronier O (Strasbourg) et l'ensemble du Conseil d'Administration.

SF2H : Dananché C (Lyon), Boulestreau H (Bordeaux), Hajjar J (Pau) et Lizon J (Nancy).

GIFE : Durand F (Limoges), Barrué C (Toulouse), Imbert D (Avignon), Mochet M (Lyon), Ray C (Gap) et Houdard A (Toulon).

5.

Les cinq points forts

- Trois niveaux d'activité d'une salle d'endoscopie sont définis selon la technicité des gestes réalisés.
- Le nombre de salle est adapté au volume et au type d'activité :
  - 1 salle d'examen pour 2 000 actes annuels
  - Au moins 25 m2 pour une salle polyvalente (niveau 1)
  - Au moins 45 m2 pour une salle interventionnelle (niveau 2 et 3)
- Au minimum, 4 gastroscopes et 4 coloscopes sont nécessaires par salle avec un renouvellement tous les 5 ans ou après 2 000 actes.
- En salle d'endoscopie, les équipements de protection individuelle comprennent le port de gants à usage unique, un masque chirurgical résistant aux projections, un tablier ou une surblouse imperméable et de lunettes de protection.
- L'IDE en endoscopie obtient une habilitation en interne par compagnonnage, après une formation initiale encadrée au sein d'un plateau technique d'endoscopie et par un apprentissage structuré sous tutorat conduisant à son autonomie.

Comment traiter une perforation colique ?

Sarah LEBLANC

Hôpital Privé Jean Mermoz, Ramsay Santé, 55 rue Jean Mermoz, 69008 Lyon (France)
sarahleblanc34@hotmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs de risque d'une perforation colique per endoscopique
- Savoir reconnaître une perforation et apprécier sa gravité
- Connaître les indications du traitement endoscopique et chirurgical
- Connaître les outils indispensables du traitement endoscopique
- Savoir surveiller un patient

LIENS D'INTÉRÊT

- Consultant : Alfasigma, Norgine, Boston
- Formation : Olympus, Boston

MOTS-CLÉS

perforation, clips, classification de Sydney

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

La perforation endoscopique est définie par une effraction de la musculeuse avec ou sans effusion de liquide ou d'air au sein des tissus adjacents, ou par la visualisation directe d'un défect de la paroi colorectale (1). Lors d'une coloscopie, on distingue 3 cas de figures :

- la perforation lors d'une procédure diagnostique liée à l'endoscope lui-même directement (extrémité ou boucle), ou indirectement par barotraumatisme (insufflation).
- la perforation lors d'une procédure thérapeutique (résection muqueuse le plus souvent, dilatation colique), complication le plus souvent traitable immédiatement et endoscopiquement.
- la perforation retardée survenant dans les 24-72 h suivant le geste, par nécrose transmurale lors de l'utilisation d'un outil thermique.

Caractéristiques de la perforation lors d'une procédure diagnostique

Il s'agit d'une complication rare mais grave, de l'ordre de 0,06 % dans une étude sur un programme de coloscopie de dépistage, avec une mortalité évaluée à 1,27 sur 10 000 examens (2). Les segments coliques les plus à risque sont le sigmoïde et le cæcum. Une étude rétrospective anglaise montre que les perforations induites par la contrainte de l'endoscope nécessitent le plus souvent une prise en charge chirurgicale et sont associées à une plus grande morbidité que les perforations per geste thérapeutiques (3). Dans une étude récente, un taux de mortalité de 5,9 % est rapporté dans ce contexte, avec un pronostic qui dépend de la précocité du diagnostic (4).

Les facteurs de risques connus de perforation iatrogénique lors d'une coloscopie sont : le patient âgé, les comorbidités élevées, le sexe féminin, une MICI associée à une corticothérapie, le manque d'expérience de l'opérateur, le patient multi opéré au niveau abdominal, la distension colique sur sténose, la diverticulose.

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

Caractéristiques de la perforation per-geste de résection

Le taux de complication augmente significativement lors des coloscopies thérapeutiques (5). Il est évalué à environ 1,4 % lors d'une résection par mucosectomie, et augmente avec la taille des lésions réséquées : il est de 2,2 % dans l'étude française RESECT-COLON pour des lésions bénignes de plus de 25 mm (6). Après dissection, le taux de perforation est aux alentours de 5 % dans les études asiatiques et européennes (7). Certains facteurs de risques liés à la lésion sont bien décrits comme la localisation au colon droit, taille supérieure à 30 mm, la présence d'une fibrose sous-muqueuse, l'aspect macroscopique de LST non granulaire. Le score SMSA (Size, Morpholgy, Site, Access), (figure 2) permet de classer les lésions coliques en 4 groupes à risque croissant (8). L'expérience de l'endoscopiste est également un facteur significatif de perforation.

Figure 1 : Classification de Sidney des perforations après résection muqueuse recto-coliques selon Burgess *et al*

Type	Description
0	Défect sous-muqueux, musculeuse non visible
1	Musculeuse visible mais intacte
2	Perte focale du plan sous-muqueux avec possible atteinte superficielle de la musculeuse ou fibrose rendant l'interprétation difficile
3	Atteinte de la musculeuse (signe de la cible)
4	Perforation sans contamination fécale
5	Perforation avec contamination fécale

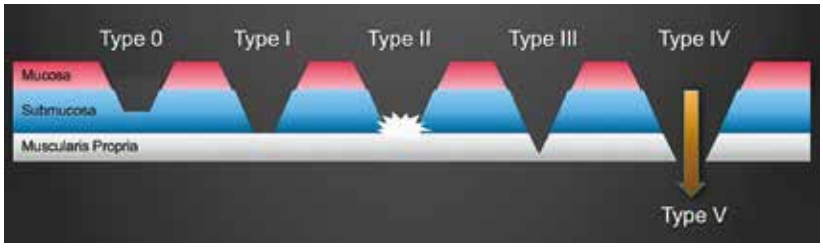


Figure 2 : Score SMSA selon Sidhu *et al*

Variable	Valeur	Points
Taille	<1 1-1,9 2-2,9 3-3,9 >4	1 3 5 7 9
Morphologie	Pédiculé Sessile Plan	1 2 3
Site	Colon gauche Colon droit	1 2
Accès	Facile Difficile	1 4

SMSA score : grade 1 (4-5), grade 2 (6-9), grade 3 (10-12), grade 4 (>12)

La classification de Sydney doit être utilisée pour décrire les perforations post-résection (9) (figure 1), et établir une stratification de la prise en charge. Le signe de la cible (Stade 3 de la classification de Burgess) doit être attentivement recherché.

Prise en charge médicale et surveillance

La Société Européenne d'Endoscopie Digestive (ESGE) a mis à jour la prise en charge des perforations iatrogéniques en 2020 (10). La mise en place d'un protocole de prise en charge spécifique à la perforation dans chaque établissement est préconisée. La description précise de la localisation, de la taille, de la gestion endoscopique de la perforation doit être rapportée dans le compte-rendu. L'insufflation au CO_2 est primordiale pour éviter la distension abdominale, suivie si besoin d'une exsufflation à l'aiguille du pneumopéritoine selon la tolérance hémodynamique. Une antibiothérapie systémique est prescrite le plus souvent pour une durée de 3 à 5 jours, ainsi qu'une mise au repos du tube digestif. Une hospitalisation est souvent recommandée dans les suites d'une perforation, mais une gestion en ambulatoire est possible en cas de patient asymptomatique, après une fermeture endoscopique satisfaisante.

En cas d'hospitalisation, la prise en charge doit être multidisciplinaire, conjointement avec l'équipe chirurgicale, après information du patient. En cas de traitement conservateur, une réévaluation quotidienne est nécessaire, clinique et biologique. Un scanner doit être réalisé au moindre doute, et permet de faire la différence entre une évolution péjorative de la perforation et un syndrome post résection muqueuse (absence d'épanchement intra péritonéal). Le traitement conservateur permet le plus souvent d'éviter une chirurgie.

Prise en charge endoscopique

Après reconnaissance de la perforation, elle repose sur la fermeture endoscopique du défect musculaire, à partir du stade 3 de la classification de Sydney. Les clips TTS sont classiquement les plus utilisés, pour les perforations jusqu'à 10-15 mm, en rapprochant les berges progressivement (en « fermeture éclair »), avec un succès technique et clinique élevé aux alentours de 90 %.

Pour les perforations plus larges, les macro-clips OTS (Over The Scope) peuvent être utilisés, leur utilisation est limitée par la progression dans la lumière colique, parfois difficile. L'utilisation d'une Endoloop couplée aux clips TTS est également décrite par certaines équipes pour les perforations larges> à 25 mm. Enfin, les techniques de suture endoscopique sont maintenant en développement dans cette indication avec un taux de succès significatif, même pour les larges perforations.

En cas de perforation après dilatation d'une sténose colique, une prothèse métallique complètement couverte peut être utilisée.

Prise en charge chirurgicale

La chirurgie reste nécessaire dans plusieurs situations : impossibilité technique de fermeture endoscopique, échec du traitement conservateur avec dégradation clinique du patient, perforation retardée, perforation avec échec de résection. Le scanner abdomino-pelvien avec injection, réalisé en urgence permet de localiser le site de perforation et guide le geste chirurgical. Une cœlioscopie exploratrice est le plus souvent réalisée, suivie soit d'une suture simple de la perforation et drainage au contact, soit d'une résection colique avec ou sans stomie, selon la viabilité de la paroi colique. En cas de chirurgie, selon les séries, le taux de mortalité varie entre 7 et 25 %, avec une morbidité entre 20 et 40 %, un taux de stomie aux alentours de 30 %.

Conclusion

La perforation colique au cours d'une coloscopie diagnostique est un événement rare mais grave, dont la prise en charge est médico-chirurgicale. En cas d'échec de fermeture endoscopique, une prise en charge chirurgicale doit souvent être envisagée rapidement.

La perforation colique lors d'une résection muqueuse est plus fréquente. Son traitement est dans la majorité des cas exclusivement endoscopique, et fait appel, outre à l'utilisation systématique du CO_2, à la fermeture par clips et/ou macroclips, à l'antibiothérapie et l'exsufflation si besoin du pneumopéritoine mais avec une surveillance rapprochée dans le cadre d'un protocole médico-chirurgical partagé.

Dans ce contexte, les gastroentérologues réalisant des coloscopies doivent être formés à la fermeture endoscopique par clips et macroclips dans le but d'éviter une chirurgie.

Références

1. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, *et al.* A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. Gastrointest Endosc. 2010 Mar;71(3):446-54
2. Benazzato L, Zorzi M, Antonelli G, and Veneto Screening Endoscopists Working Group. Colonoscopy-related adverse events and mortality in an Italian organized colorectal cancer screening program. Endoscopy. 2021 May;53(5):501-508. doi: 10.1055/a-1228-9225
3. Derbyshire E, Hungin P, Nickerson C, Rutter MD. Colonoscopic perforations in the English National Health Service Bowel Cancer Screening Programme. Endoscopy. 2018 Sep;50(9):861-870
4. Steinbrück I, Pohl J, Grothaus J, *et al.* Characteristics and endoscopic treatment of interventional and non-interventional iatrogenic colorectal perforations in centers with high endoscopic expertise: a retrospective multicenter study. Surg Endosc. 2023 Jun;37(6):4370-4380
5. Kothari ST, Huang RJ, Shaukat A, *et al*. ASGE review of adverse events in colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2019 Dec;90(6):863-876.e33.
6. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, *et al.* Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 2015 Mar;81(3):583-95. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.034. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25592748.
7. Shahini E, Passera R, Lo Secco G, Arezzo A. A systematic review and meta-analysis of endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for colorectal sessile/non-polypoid lesions. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2022 Aug;31(6):835-847. doi: 10.1080/13645706.2022.2032759. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112654.
8. Sidhu M, Tate DJ, Desomer L, *et al*. A, Raftopoulos S, Singh R, Williams SJ, Zanati S, Burgess N, Bourke MJ. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. Endoscopy. 2018 Jul;50(7):684-692
9. Burgess NG, Bassan MS, McLeod D, *et al.* Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. Gut. 2017 Oct;66(10):1779-1789
10. Paspatis GA, Arvanitakis M, Dumonceau JM, *et al.* Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement - Update 2020. Endoscopy. 2020 Sep;52(9):792-810

5.

Les cinq points forts

- La prise en charge des perforations endoscopiques doit être multidisciplinaire, et doit idéalement reposer sur un protocole local partagé.
- Une perforation pendant une résection muqueuse (mucosectomie, dissection) doit être rapportée dans le compte-rendu en utilisant la classification de Sydney.
- La fermeture endoscopique des perforations doit être privilégiée à chaque fois que possible. L'utilisation des clips TTS ou OTS permet le traitement endoscopique ambulatoire des perforations post mucosectomie colique dans 85 % des cas.
- Un scanner abdomino-pelvien sans et avec injection doit être rapidement réalisé en cas d'aggravation clinique du patient.
- Un échec de fermeture endoscopique, une mauvaise évolution clinico-biologique, une perforation retardée nécessitent une prise en charge chirurgicale.

Myotomie endoscopique de A à Z : Achalasie, Gastroparésie, Diverticules, Troubles moteurs, Zenker

Marc BARTHET

Service de Gastroentérologie, Hôpital Nord - 13915 Marseille Cedex 20 (France)
marc.barthet@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents principes techniques d'une myotomie endoscopique
- Savoir indiquer une myotomie endoscopique selon la pathologie
- Connaître les complications potentielles et savoir les gérer
- Connaître les résultats attendus à court et moyen terme selon les indications

LIENS D'INTÉRÊT

Consulting: Boston Scientific, Taewoong, Endotools
Research grant: Boston Scientific

MOTS-CLÉS

POEM, achalasie, gastroparésie

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

Les POEMs (PerOral Endoscopic Myotomy) appartiennent à ce que le langage anglo-saxon dénomme « The third space endoscopy » par opposition à l'endoscopie endoluminale puis les NOTES (1). Initiée par H Inoue (2) pour le traitement de l'achalasie à la fin des années 2000, cette technique s'est déclinée dans de nombreuses indications avec différents abords : Gastroparésie avec le G POEM, Diverticule épiphrénique avec le D POEM, Diverticule de Zenker avec le Z POEM, Dysphagie post-fundoplicature avec le FP POEM, twist gastrique « post-sleeve gastrectomy » avec le MG POEM, et même la maladie de Hirshprung avec le PREM... L'abord sous-muqueux est un abord endoscopique permettant de multiples procédures comme la dissection sous muqueuse (pocket technique), le STER (Submucosal tumor endoscopic resection), voire l'implantation de pace-Maker dans l'avenir. La myotomie associée à l'endoscopie sous muqueuse (POEM) n'est donc qu'une des facettes thérapeutiques de « l'endoscopie du troisième espace ».

Principes techniques

Le POEM comprend 4 principes cardinaux dont les modalités peuvent varier suivant les indications et les habitudes des opérateurs : incision muqueuse (porte d'entrée), réalisation d'un tunnel sous-muqueux, myotomie, fermeture de l'incision muqueuse (1).

L'incision muqueuse est réalisée après un décollement sous-muqueux avec du sérum physiologique ou de soluté macromoléculaire teinté de bleu (figure 1). Elle doit avoir la largeur nécessaire pour permettre le passage de l'endoscope sans forcer sur les berges et est réalisée à l'aide d'un bistouri généralement injectable (waterjet), en courant d'Endocoupe, en prenant garde à ne pas léser la musculeuse en dessous, sous peine d'entraîner un pneumomédiastin et de risquer une médiastinite. Pour l'œsophage, elle est placée 5 à 10 cm, en amont de la jonction œsogastrique, la longueur du tunnel et donc de la myotomie augmentant le risque de reflux gastroœsophagien (RGO) dans une étude randomisée (3).

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

Figure 1 : Porte d'entrée muqueuse (POEM œsophagien)

Figure 2 : Tunnel sous-muqueux (POEM œsophagien)

Figure 3 : Myotomie complète (Full thickness)

Figure 4 : Fermeture porte d'entrée muqueuse par clips

L'abord antérieur ou postérieur donne les mêmes résultats en termes d'efficacité ou de complications dans une autre étude randomisée (4). Pour le G POEM, la porte d'entrée est généralement placée 3 cm en amont du pylore vers 5H (5). Pour le D POEM, la porte d'entrée muqueuse est placée en amont immédiat du diverticule dans l'axe du septum diverticulaire (6). Pour le Z POEM, l'incision muqueuse est désormais réalisée à l'aplomb immédiat du septum (et du muscle cricopharyngien), réduisant le tunnel à une porte d'entrée.

Le tunnel est réalisé par incision prudente et progressive de la sous-muqueuse colorée en bleu et réinjectée régulièrement, à l'aide d'un courant de coagulation spécifique [Swift Coag, Precise sec, Spray coag (Figure 2)]. Il impose la coagulation prophylactique des vaisseaux, en particulier pénétrants quand ils font plus de 1 mm. Dans certains cas anatomiquement difficiles (G POEM, D POEM), il est conseillé de sortir régulièrement du tunnel pour en vérifier la direction. La longueur du tunnel dépend de l'indication, par exemple dans les achalasies type 3, le tunnel peut atteindre 20 cm de long (7) ou idéalement la longueur et position peuvent être « mappés » par la manométrie haute définition œsophagienne. Pour le D POEM, le tunnel doit être poursuivi en aval du diverticule car 95 % des diverticules du tiers inférieur de l'œsophage sont associés à une dysmotilité œsophagienne requérant une myotomie.

La myotomie peut être discutée en fonction de sa profondeur, de sa longueur sur le versant œsophagien ou gastrique. Le caractère superficiel de la myotomie (circulaire interne) seulement ou complet (full thickness) est l'objet d'une discussion (figure 3). Les mêmes résultats sont obtenus, en termes d'efficacité ou de complication, la procédure étant moins longue en cas de myotomie complète (1). En pratique, au moins pour l'œsophage, il est très difficile de se limiter à la circulaire interne, les fibres de la longitudinale externe étant plus fines et se dissociant après la myotomie de la circulaire interne. La longueur de la myotomie sur le versant œsophagien est discutée en fonction du type d'achalasie (1). Dans les achalasies de type 1, une étude randomisée a montré qu'une myotomie de 10 cm par rapport à 5 cm n'apportait pas de bénéfice pour le contrôle de la dysphagie mais augmentait le risque de RGO (3). La longueur de la myotomie sur le versant gastrique est aussi une donnée importante, une longueur supérieure à 2,5 cm augmentant considérablement le risque de reflux sans améliorer l'efficacité, dans une étude randomisée concernant les achalasies de type 2 (8). La jonction œsogastrique doit être respectée dans les troubles de la motricité de l'œsophage ne montrant pas de « trouble obstructif de la jonction œsogastrique » dans la nouvelle classification de Chicago. Le siège et la longueur de la myotomie, incluant la myotomie doit donc être fixé en fonction du type d'achalasie et du « mapping » réalisé au cours de la manométrie œsophagienne HD.

Le quatrième temps, celui de la fermeture muqueuse (figure 4), est essentiel. Il vaut mieux dans l'œsophage utiliser des clips à ouverture modérée de 11 mm, les clips trop larges (16 mm)

empêchant souvent une fermeture complète en raison du diamètre œsophagien restreint. Il faut fermer de la distalité vers le proximal, en commençant à la limite de la zone incisée. Si la fermeture n'est pas étanche, le risque de médiastinite est majeur. Il a été proposé d'utiliser le système de suture Apollo (Apollo, Endosurgery, Texas, USA) mais le coût est prohibitif et l'intérêt discutable (9). Enfin, il convient de vérifier toute la longueur du tunnel pour s'assurer de l'absence de blessure thermique, qui pourrait ensuite s'ouvrir à la faveur d'une nécrose localisée. Un clip doit être posé en regard si tel est le cas. Une étude avec un « 2nd look » systématique a retrouvé jusqu'à 10 % de défect muqueux dont 4 % de clips manquants à l'entrée muqueuse (10).

Indications et résultats des différents types de POEM

POEM œsophagien

Globalement le succès clinique et technique du POEM dans l'achalasie dépasse 90 % (diminution du score d'Eckardt >30 % et absence de recours à d'autre traitement) (1). La comparaison avec la dilatation pneumatique dans une étude randomisée est nettement en faveur du POEM avec un succès clinique (score Eckardt) de 92 % *vs*. 54 %, au prix d'un RGO beaucoup plus important (41 % vs. 7 %) (11). Une étude randomisée de non infériorité *versus* Heller laparoscopique (avec Valve de Dor) a montré un taux de succès à deux ans de 83 % vs. 81 %, des effets secondaires de 2,7 % vs. 7,3% mais un RGO plus important (44 % *vs*. 29 %) (12). Enfin une méta-analyse avec revue systématique a comparé le POEM au Heller et à la dilatation avec des résultats cliniques favorables au POEM (rémission dysphagie POEM = Heller > dilatation ; Réintervention : POEM> Heller> Dilatation) au détriment du RGO (POEM> Heller et dilatation) (13). Il y a avec le temps une légère perte d'efficacité en moyenne de 6 % à 31 mois : efficacité 96 % à 6 mois ; 96 % à 12 mois, 91 % à 24 mois (14).

Autres POEMs œsophagiens : D POEM, Z POEM, FP POEM

Il est difficile de conclure à l'efficacité du Z POEM par rapport aux traitements conventionnels (diverticuloscope ou Cap) en l'absence d'étude randomisée (actuellement en cours de réalisation) et d'un suivi prolongé. Le taux de récidive pouvant atteindre 20 % à deux ans (1, 15, 16). Une étude internationale multicentrique (10 centres) avec un suivi de 1 an, a montré un taux de succès technique et clinique de 97 % et 92 % avec 6,7 % de complications et un faible taux de récidive (15). Mais une étude prospective monocentrique comparative (Z POEM *versus* conventionnel), avec deux ans de suivi a montré un taux de succès technique et clinique similaires (16). La septotomie conventionnelle avec un endoscope flexible pourrait être conservé devant des résultats comparables.

Le D POEM est une technique attractive, pouvant éviter une chirurgie lourde et parfois compliquée, avec 83 % de bons résultats cliniques et d'amélioration de la clairance œsophagienne dans tous les cas (6). En effet la myotomie associée traite les troubles moteurs présents dans plus de 95 % des cas (17). Une méta-analyse a confirmé un succès technique et clinique respectifs de 95,1 % et 87 % avec un taux de complication de 10,1 % (18).

Le FP POEM est le dernier-né des POEM. Il s'agit d'un POEM avec section de la valve de fundoplicature (Nissen, Toupet et Dor) par voie transœsophagienne, indiqué chez les patients souffrant de dysphagie après fundoplicature (19). Parmi 26 patients suivis en moyenne 2 ans, les succès technique et clinique étaient de 96 % et 84,6 % avec un RGO dans 19 % contrôlé par IPP.

POEM gastrique : G POEM et MG POEM

La gastroparésie est une affection relativement fréquente, jusqu'à 4 % des patients dyspeptiques. Les causes sont dans un tiers des cas, post-opératoires, un tiers des cas, diabétiques et le restant idiopathiques (5). Devant l'échec de la majorité des traitements médicamenteux et des pace-makers de stimulation gastrique (protocole ENTERRA), le G POEM a été développé à partir de 2015 (1, 5). L'intervention consiste à pratiquer un tunnel sous-muqueux prépylorique, puis arrivé au sphincter pylorique, de réaliser une pyloromyotomie et de ressortir l'endoscope pour fermer la porte d'entrée muqueuse. L'évaluation de cette technique nécessite la réalisation préalable d'un score GCSI et d'une scintigraphie de vidange gastrique (5). Les premiers résultats montraient une efficacité clinique moyenne de 82 % et une amélioration de la vidange gastrique dans 72 % (5). Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse de 10 études, mais avec un suivi court de 7,8 mois : succès clinique 83,9 %, amélioration significative de la vidange gastrique à la scintigraphie et 6,9 % de complications (20). Enfin une étude randomisée G POEM *versus* « sham procedure » a montré un bénéfice clinique net (71 % *vs.* 22 %) et une amélioration de la rétention scintigraphique à 4 heures de 22 % à 12 % sans changement dans le groupe Sham (24 % à 22 %) (21). La comparaison à la pylorotomie par laparotomie donne des résultats identiques pour le succès clinique, la scintigraphie gastrique à TH4 et les effets secondaires, mais pas pour la durée d'hospitalisation dans une méta-analyse récente (22). L'efficacité semble plus importante dans le groupe des patients avec une satiété importante dans le score GCSI et avec une rétention à TH4 importante, même si l'efficacité clinique à un an était seulement de 65,8 % (23). Les résultats cliniques pourraient être améliorés par la réalisation d'une double pylorotomie dans une étude rétrospective (86 % *vs*. 67 %) ; une étude prospective est en cours (24).

Le « twist post-sleeve gastrectomy » est une complication associée à une intolérance alimentaire majeure, la dilatation même pneumatique étant inefficace. Nous avons développé une technique dite MG POEM (mediogastric POEM) qui consiste à réaliser un tunnel de part et d'autre du twist médiogastrique puis de réaliser une myotomie gastrique complète afin de libérer le twist. Les résultats préliminaires ont été présentés cette année, avec trois améliorations symptomatiques parmi 4 patients réfractaires à la dilatation et traités par MG POEM (Gonzalez JM, présentation orale ESGE days 2023)

Myotomie sous-muqueuse rectale : PREM (per-rectal endoscopic myotomy)

Cette technique de myotomie par tunnel sous-muqueux a été proposé dans le traitement des constipations associées à la maladie de Hirshprung (25). Elle consiste à réaliser une

myotomie du segment aganglionnique, préalablement évalué par manométrie (mapping), mesurant en moyenne 6,3 cm chez les 9 enfants traités. Les résultats semblent favorables mais cette procédure doit être mieux évaluée.

Complications et gestions des complications

Le taux moyen de complications procédurales est de 8 % pour les POEMs œsophagiens, plus fréquent en cas d'œsophage sigmoïde ou dans les 20 premiers cas de la courbe d'apprentissage), 11 % pour les D et Z POEMs et 7 % pour les G POEMs (1, 18, 20, 26). Les complications sont principalement hémorragiques (hématome, hémorragie aiguë) ou infectieuses, la plus redoutable étant la médiastinite. Il est donc essentiel de pratiquer une hémostase attentive et préventive, de bien fermer la porte d'entrée, d'éviter toute lésion muqueuse thermique et de pratiquer une antibioprophylaxie. La principale complication à distance est le reflux gastroœsophagien que l'on observe dans environ 30 % des cas. Il faut toutefois différencier le reflux constaté sur des données pHmétriques, cliniques ou endoscopiques (1, 3, 4, 26) : s'il est quantitativement 4 fois plus fréquent (atteignant 40 % de pHmétrie anormale), les symptômes pourraient ne pas être plus fréquents et une œsophagite Grade B (Los Angeles) est observée dans 4 à 25 % des cas (8, 27). Les facteurs de risque principaux sont une myotomie trop étendue sur le versant gastrique (> 2,5 cm) ou œsophagien (1, 3, 8). Une procédure appelée F POEM (POEM avec fundoplicature endoscopique transœsophagienne) imaginée par H Inoue est en cours d'évaluation (28). Il est prudent de laisser sous IPP, les patients après POEM œsophagien pendant une durée de 6 mois à un an et de bien les suivre cliniquement ensuite, avec une endoscopie de contrôle au moindre doute.

Conclusion

Les POEMs sont une des premières approches endoscopiques pour contribuer à la prise en charge endoscopique des troubles fonctionnels digestifs. Sur un plan technique, ils font partie de l'endoscopie sous-muqueuse (Third space Endoscopy) au même titre que la dissection sous-muqueuse (Pocket technique), la résection des tumeurs sous muqueuse (STER). Sur un plan conceptuel, cette nouvelle approche basée sur une myotomie plus ou moins étendue reste réductrice et l'utilisation d'implants dans la sous-muqueuse, comme des pace makers, pourraient révolutionner la prise en charge des troubles fonctionnels digestifs

Références

1. Parsa N, Friedel D, Stavropoulos SN *et al*. POEM, G POEM, ZPOEM. Dig Dis Sci 2022; 67 :1500-1520
2. Inoue H, Minami H, Kobayashy Y *et al*. Peroral Endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Endoscopy 2010; 42: 265-271
3. Gu L, Ouyang Z, Lv L *et al*. Safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy with standard myotomy with standard myotomy versus short myotomy for treatment-naïve patients with type II achalasia: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2021; 93: 1404-1312
4. Rodriguez de Santiago E, Mohammed N, Manolakis A *et al*. Anterior versus posterior myotomy during POEM for the treatment of achalasia: systematic review and meta-analysis of randomized control trials. J Gastrointest Liver Dis 2019; 28: 107-115
5. Gonzalez JM, Lestelle V, Benezech A, *et al*. Gastric per-oral endoscopic myotomy with antro pyloromyotomy in the treatment of gastroparesis: clinical experience with follow-up and scintigraphic evaluation. Gastrointest Endosc 2017; 85: 132-139
6. Basile P, Gonzalez JM, Le Mouel JP, *et al*. POEM with septotomy for the treatment of esophageal diverticulum (D POEM). Surg Endosc 2020 ; 34 : 5508-5515
7. Kashab MA, Familiari P, Draganov PV, *et al*. Peroral endoscopic is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. Endosc Int Open 2018; 6: E1031-1036
8. Grimes K, Bechara R, Shimamura Y, *et al*. Gastric myotomy length affects severity but not rate of post-procedure reflux : 3-year follow-up of a prospective randomized controlled trial of double-scope per-oral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Surg Endosc 2020; 34: 2963-2968
9. Stavropoulos SN, Modayil R, Friedel D. Current applications of endsocopic suturing. World J gastrointest Endosc 2015; 7: 777
10. Werner YB, Von Renteln D, Noder T. Early adverse events of per-oral endoscopic myotomy. Gastrointest Endosc 2017 ; 85 : 708-718
11. Ponds FA, Fockens P, Lei A, *et al*. Effect of per-oral endoscopic myotomy versus pneumatic dilatation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naive patients with achalasia: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 134-144

12. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, *et al.* Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. N Engl J med 2019 ;381: 2219-2229

13. Dirks RC, Kohn GP, Slater B, *et al.* Is peroral endoscopic myotomy (POEM) more effective than pneumatic dilatation and Heller myotomy? A systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2021; 35: 1949-1962

14. Ngamruengphong S, Inoue H, Yip HC, *et al*. Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy in patients with achalasia with a minimum follow-up of 2 years: an international multicenter study. Gastrointest Endosc 2017 ; 85: 927-933

15. Yang J, Novak S, Ujki M, *et al.* An international study on the use of peroral endoscopic myotomy in the management of Zenker's diverticulum. Gastrointest Endosc 2020 ; 91 : 163-168

16. Swei E, Pokala SK, Menard-Katcher P, *et al.* Comparison of Zenker's per-oral endoscopic myotomy (Z-POEM) with standard flexible endoscopic septotomy for Zenker's diverticulum: a prospective study with 2-year follow-up. Surg Endosc 2023

17. Samanta J, Mandavdhare HS, Kumar N, *et al*. Per oral endoscopic myotomy for the management of large esophageal diverticula (D-POEM): safe and effective modality for complete septotomy. Dysphagia 2022; 37: 84-92

18. Mandavdhare HS, Kumar MP, Jha D, *et al*. Diverticular per oral endoscopic myotomy (D POEM) for esophageal diverticular disease: a systematic review and meta-analysis. Esophagus 2021; 18: 436-450

19. Gonzalez JM, Barthet M, Debourdeau A, *et al.* Peroral endoscopic myotomy and valve section for treatment of persistent and disabling dysphagia after laparoscopic fundoplication (with video). Gastrointest Endosc 2023; epub ahead of print

20. Spadaccini M, Maselli R, Chandrasekar VT, *et al.* Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis: a systematic review of early outcomes with pooled analysis. Gastrointest Endosc 2020, 91: 746-752

21. Martinek J, Hustak R, Mares J, *et al.* Endoscopicpyloromyotomy for the treatment of severe and refractory gastroparesis: a pilot randomised, sham-controlled trial. Gut 2022; 71: 2170-2178

22. Mohan BP, Chandan S, Jha LK, *et al*. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictor outcomes: a systematic review and meta-analysis using surgical pylorplasty as a comparator group. Surg Endosc 2020; 34: 3352-3367

23. Ragi O, Jacques J, Branche J, *et al.* One year results of gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: a french multicenter study. Endoscopy 2021; 53 (5): 480-490

24. Abdelfatah MM, Li B, Kapil N, *et al.* Short-term outcomes of double versus single pyloromyotomy at peroral endoscopic pyloromyotomy in the treatment of gastroparesis (with video). Gastrointest Endosc 2020 ;92 :603-609

25. Bapaye A, Dashatwar P, Biradar V, *et al.* Initial experience with per-rectal endoscopic myotomy for Hirschprung's disease: medium and long-term outcomes of the first case series of a novel third spaceendoscopy procedures. Endoscopy 2021; 53: 1256-60

26. Weusten BLAM, Barrett M, Bredenoord AJ, *et al.* Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders-part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy 2020; 52: 600-614

27. SanakaMR, Thota PN, Parikh MP, *et al.* Per-oral endoscopic myotomy leads to higher rates of abnormal acid exposure than laparoscopic Heller myotomy in achalasia. Sur Endosc 2019; 33: 2284-2292

28. Inoue H, Ueno A, Kobayashi Y, *et al*. Peroral endoscopic myotomy and fundoplication. A novel NOTES procedure. Endoscopy 2019; 51: 161-164

5.

Les cinq points forts

- Le POEM est une technique d'endoscopie sous-muqueuse permettant l'abord de la musculeuse et la réalisation d'une myotomie.
- Les indications principales sont l'achalasie, la gastroparésie, les diverticules œsophagiens (tiers inférieur et Zenker).
- La fréquence des complications est faible (8 %), principalement représentées par l'hémorragie endoluminale ou l'hématome pariétal. Les complications infectieuses (médiastinite) sont exceptionnelles.
- Dans l'achalasie le taux de succès est proche de 90 % avec une possible perte d'efficacité dans le temps. Il existe un risque de reflux gastroœsophagien, habituellement bien contrôlé par les IPP.
- Les résultats concernant la gastroparésie sont moins bons (70 %) avec une perte d'efficacité proche de 20 % durant la première année de suivi.

NOTES

Prise en charge endoscopique des hémorragies liées à l'hypertension portale

Paul CASTELLANI

Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, Hôpital Saint Joseph - 13008 Marseille (France)
pcastellani@hopital-saint-joseph.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes de la prévention primaire
- Connaître les principes du traitement médical associé
- Connaître les techniques endoscopiques, leurs indications et leurs résultats
- Connaître les indications du TIPS pré-emptif
- Connaître les possibilités thérapeutiques en cas d'échec de l'hémostase primaire
- Connaître les principes de la prévention secondaire

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Gilead, pas de lien avec ce travail

MOTS-CLÉS

Hypertension Portale, Hémorragie, Endoscopie

ABRÉVIATIONS

Hypertension portale (HTP)
Echoendoscopie (EUS)
Varices œsophagiennes (VO)
Varices gastriques (VG)
Maladie hépatique chronique avancée compensée (cACLD)
Acute on Chronic Liver Failure (ACLF)

Le contexte et quelques bases actuelles de discussion : tout parait clair ?

La prise en charge endoscopique de l'hypertension portale (HTP), sur cirrhose, semble être établie, parfaitement connue et codifiée, tant dans son évaluation initiale, sa prévention, sa thérapeutique à la phase aiguë et son suivi au long cours. Pourtant 4 exposés récents, avant celui-ci, pour s'en tenir uniquement à la FMC HGE, publiés dans POST'U en 2013, 2016, 2019 et 2023, répondent aux questions fréquentes qui se posent sur ce même sujet, en précisant à nouveau les bases et expliquant, clairement, les modifications successives, importantes sur la prise en charge endoscopique de l'HTP en moins de 10 ans. Depuis 30 ans l'évolution a été permanente avec le passage des scléroses de varices, aux ligatures, les bétabloquants en prophylaxie primaire puis secondaire, associés aux ligatures. Les drogues vaso actives permettant de remplacer, dans la majorité des cas les sondes de tamponnement, le TIPS, avec ses indications de plus en plus codifiées (TIPS préemptif), permettant ainsi de diminuer la mortalité liée à l'hémorragie digestive sur cirrhose, en passant de 40 % à moins de 20 % à 6 semaines. Les différentes conférences de consensus avec, en premier lieu, les éditions successives de "Baveno", fixent des cadres clairs (mais posent également beaucoup de questions sur les zones "grises"). L'apparition du "non invasif" et en particulier de l'élastographie dicte des règles, y compris pour l'indication même des endoscopies jugées "futiles" chez les patients présentant une cirrhose compensée, remplacé par le terme maladie chronique avancée compensée du foie, depuis Baveno V. Plus récemment, Baveno VII indique un bétabloquant (carvédilol) pour la prévention des complications de l'HTP, et non pas seulement l'hémorragie, en cas d'hypertension cliniquement significative avec une élasticité supérieure à 25 Kpa (équivalente à 10 mmHg par voie transjugulaire).

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

Parallèlement au non invasif, apparaît le "nouveau" concept de l'endo-hépatologie ou la prise en charge endoscopique et surtout l'écho endoscopique (EUS) permettrait de répondre aux différents problèmes posés par l'HTP. Cependant la diffusion de l'EUS reste très progressive notamment pour l'utilisation des injections de colle et de coils, les ponctions pour histologie du foie, des thromboses portes néoplasiques ou non. Des nouvelles aiguilles, toujours en évaluation, permettant une mesure directe de la pression portale et du gradient.

Dans ce contexte il paraît logique de préciser à nouveau les lésions élémentaires de l'HTP sur cirrhose sur le plan endoscopique, leur détection, leur évaluation, leur prise en charge thérapeutique actuelle sur le plan pratique et de fixer des perspectives grâce à l'EUS.

C'était « avant » : mais l'idée principale était déjà la prophylaxie primaire !

En 1959, une étude sur 115 patients porteurs d'une cirrhose, n'ayant jamais présenté d'hémorragie digestive, concluait qu'il pouvait être préférable d'effectuer une dérivation chirurgicale préventive, geste complexe avec une mortalité importante, devant le risque hémorragique « quasi inévitable » et le pronostic effroyable du premier épisode de saignement (1). Il s'agissait de la "prophylaxie primaire de l'époque".

En 2013, il y a seulement 10 ans, la recommandation forte était : au moment du diagnostic de cirrhose, près de 50 % des patients ont des VO. Tous les patients atteints d'une cirrhose devaient bénéficier d'une endoscopie œsogastroduodénale à la recherche de VO ou de varices gastriques (VG). En l'absence de VO, aucun traitement en dehors de la maladie causale n'était recommandé pour prévenir l'apparition des VO (2).

Les « incontournables » Baveno VI et Baveno VII : L'élastographie est au premier plan pour l'élaboration des 2 conférences, mais quel est le lien avec la « Prise en charge endoscopique des hémorragies liées à l'hypertension portale » ?

Baveno VI, 2 notions essentielles

- Définition de la maladie hépatique chronique avancée compensée (« Compensated advanced chronic liver disease » : cACLD). Cette notion permet de regrouper les patients asymptomatiques avec fibrose sévère (F3) ou une cirrhose (F4), qui sont de pronostic et de risque évolutif similaire. 2 mesures de l'élasticité hépatique < 10 kPa permettent d'exclure la présence d'une cACLD, chez un patient asymptomatique.
- Pouvoir s'abstenir de réaliser une endoscopie œso gastro-duodénale, pour des patients porteurs d'une cACLD avec une mesure de l'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 000 /mm^3. Ces patients ont en effet, un risque très faible d'avoir des VO et/ou gastriques nécessitant un traitement avec une valeur prédictive négative supérieure à 90 %.

Baveno VII, concerne la prévention de la décompensation

... pas seulement de l'hémorragie, mais en premier lieu de l'ascite en cas d'HTP cliniquement significative. Celle-ci est classiquement définie par un gradient porto cave supérieur à 10 mm Hg mesuré par voie transjugulaire, correspondant, de manière non invasive, à une élastographie ≥ 25 Kpa.

Cette prévention sera assurée, en l'absence de contre-indication, en particulier cardiologique, par les béta bloquants et notamment le carvédilol, à la dose habituelle de 6,25 mg x 2/jour. La valeur prédictive positive d'une élasticité ≥ 25 kPa en faveur d'une HTP cliniquement significative est supérieure à 90 % en cas d'hépatites C, B, de maladie alcoolique du foie et de NASH chez les patients non obèses (IMC < 30 kg/m^2), mais moins de 65 % en cas d'obésité. (3-11).

Hémorragies digestives liées à l'HTP, quelles sont les lésions élémentaires ?

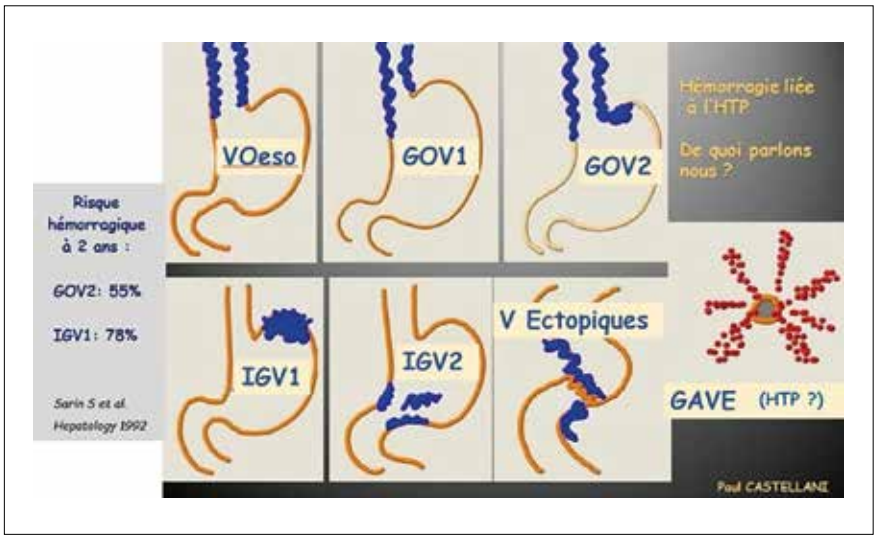
Les lésions élémentaires liées à l'HTP et susceptibles de saigner sont les suivantes : (Figure 1)

Varices œsophagiennes (VO)

La classification la plus utilisée est liée à la taille.

- Stade I : cordon visible, peu tendu, qui disparaît à l'insufflation.

Figure 1



- Stade II ne disparaissant pas à l'insufflation et intéressant moins de 2/3 du rayon.
- Stade III, varices confluentes sur le 1/3 inférieur de l'œsophage.

Cependant depuis les 2 dernières conférences de Baveno, la formule utilisée est « Varice Nécessitant un Traitement (VNT) ». Il est important de décrire les signes présents à la surface des varices, qui sont des marqueurs du risque hémorragique, tel que les zébrures (veinules serpigineuses), les macules rouges (dilatations kystiques <1 mm de diamètre), taches hématocystiques (dilatations kystiques > 1 mm de diamètre)

Les varices gastriques (VG)

Le groupe est extrêmement hétérogène, avec des causes hémodynamiques également différentes, des aspects et des pronostics très différents. Leur classification habituellement reconnue repose sur leur localisation dans l'estomac, avec des varices gastro œsophagiennes type 1 ou GOV1 : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la petite courbure gastrique. Les varices gastro œsophagiennes de type 2 ou GOV2 : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure gastrique. Les varices gastriques isolées de type 1 ou IGV1 : VG isolée du fundus à distance du cardia et les varices gastriques isolées de type 2 ou IGV2 : VG isolée à distance du fundus (antre, pylore). Ces varices sont bien moins fréquentes que les VO sur cirrhose, on les estime à 20 % des patients porteurs d'une HTP (à condition de faire des explorations…), avec 74 % de GOV1, 16 % de GOV2, 8 % IGV1 et 2 % IGV2.

Gastropathie d'HTP

On distingue la gastropathie en mosaïque :

- **Légère :** petites zones polygonales de couleur, claire uniforme.
- **Modérée :** les polygones sont centrés par un point rouge.
- **Sévère :** les polygones sont de couleur rouge uniforme, les signes rouges plats (lésions < 1 mm rouges aplaties), les « cherry-red spots » ou signes rouges surélevés (lésions > 2 mm rouges légèrement surélevées), « black brown spots » ou taches brunes : tâches irrégulières, brunes ou noires, persistant après lavage et correspondant à des hémorragies intra muqueuses.

Ectasies vasculaires antrales

On distingue 2 aspects :

- **Les macules** rouges arrondies de 1 à 5 mm de diamètre nombreuses, quasi confluentes, siégeant préférentiellement au niveau de l'antre.
- **« Water melon stomach » l'estomac pastèque :** des bandes rouges convergeant vers le pylore, soit planes soit nodulaires.

Les varices ectopiques

Varices plus ou moins bien visibles en endoscopie, souvent découvertes lors d'un épisode hémorragique, siégeant en particulier autour des anastomoses ou des stomies réalisées chez des patients qui ont développé (en général secondairement) une HTP parfois par bloc intra hépatique ou plus souvent par HTP segmentaire après thrombose du système porte. La fréquence réelle de ces varices est très probablement sous-estimée. Leur diagnostic endoscopique est souvent difficile.

Les varices œsophagiennes : tout paraît codifié, mais…

Prophylaxie primaire, il faut définir les enjeux

- Prévenir la première décompensation (ascite en général) ou prévenir la première hémorragie ?
- Quel patient doit avoir une endoscopie ?

Le traitement de la cause de l'hépatopathie (éradication virale, sevrage de l'alcool, gestion du syndrome métabolique, etc.) est toujours au premier plan de la prophylaxie primaire et probablement le traitement le plus efficace pour la prévention des complications ultérieures. En effet, en cas d'évolution vers une maladie avancée du foie, les varices œsophagiennes sont, présentes chez 50 à 60 % des patients atteints de cirrhose compensée et jusqu'à 85 % chez les patients atteints de cirrhose décompensée. La mortalité liée à une hémorragie par rupture de varices reste toujours aux alentours de 15 à 20 % à 6 semaines avec la prise en charge actuelle. La première hémorragie digestive se produit avec un taux de 10 à 15 % par an puis un taux de récidive de 60 % par an. Ceci dépend bien sur de nombreux facteurs individuels tels que la prise en charge de la maladie initiale, la gravité de la maladie, habituellement évaluée par le score de Child et des signes, pour l'instant uniquement endoscopiques, tels que la taille des varices et la présence de signes "rouges" comme décrits plus haut et enfin, bien sûr, la mesure du gradient par voie transjugulaire (s'il est réalisé), supérieur à 12 mmHg (12, 13).

Ce chapitre est, probablement, celui qui a été le plus modifié ces dernières années et a été exposé plus haut :

Avant Baveno VI et VII, les recommandations internationales préconisaient une endoscopie de "dépistage" à tous les patients porteurs d'une cirrhose puis une prophylaxie primaire de l'hémorragie digestive chez les patients ayant des varices de grande taille par l'administration des bétabloquants non cardio sélectifs, (propranolol, carvédilol) ou les ligatures jusqu'à éradication endoscopique des varices.

Après Baveno VI : pas d'endoscopie nécessaire pour un patient porteur d'une pathologie hépatique sévère compensée, asymptomatique avec 2 élastographies inférieure à 15 Kpa et plaquettes sup à 150 G (sensibilité et valeur prédictive négative > 90 %) : surveillance

Après Baveno VII : la prévention de "toutes" les complications de la cirrhose, pas seulement de l'hémorragie, visent à être évitées par la prescription de carvédilol (6.25 mg x 2/ jour) dès la mise en évidence d'une HTP cliniquement significative, appréciée par l'élastographie supérieure à 25 Kpa. Il n'est donc pas conseillé de faire une gastroscopie (sans autre but que le dépistage de l'HTP) pour ce groupe de patient puisqu'une prophylaxie "globale" de l'HTP est mise en place.

Une grande partie des questions concerne les patients compensés avec une élasticité entre 15 et 25 Kpa dans ce cas, le taux de plaquettes est pris en compte. Par extension, puisqu'aucune étude ayant l'élasticité au-dessus de 25 Kpa comme critère n'a validé cette recommandation, les patients avec une élasticité entre 20 et 25 Kpa et des plaquettes inférieures à 150 G/L, ou une élasticité entre 15 et 20 kPa et des plaquettes < 110 G/L non obèses, ont probablement une HTP cliniquement significative (avec cependant une erreur pour 40 % d'entre eux) doivent recevoir des bétabloquants.

Dans cette discussion, une élasticité de la rate supérieure à 40 Kpa associée aux critères précédents, permettrait de réduire cette zone dite « grise » et orienter vers une hypertension portale cliniquement significative.

En cas d'intolérance ou contre-indication aux bétabloquants, il est nécessaire de réaliser une fibroscopie œsogastroduodénale et en cas de « Varices Nécessitant un Traitement », les ligatures doivent être effectuées. Par extension encore, il est précisé que les patients qui ont des varices œsogastriques (donc qui ont eu une gastroscopie !) ou des shunts porto systémiques sur l'imagerie, doivent également avoir des bétabloquants puisque leur HTP est, cliniquement significative.

Reste le cas des patients obèses (IMC supérieur à 30) pour lesquels ces règles sont prises en défaut et l'endoscopie œsogastroduodénale doit être réalisée.

Pour tous les patients décompensés, une endoscopie œsogastroduodénale doit être réalisée et un traitement adapté doit être débuté, bétabloquants ou ligatures (14-18).

Afin de simplifier on pourrait proposer : (Figure 2)

Entre ces 2 situations (40 % à 60 % des patients sont dans cette zone, selon les étiologies), selon les conditions d'exercice quotidiens selon les possibilités de chacun avec une accessibilité "facile" aux différents spécialistes et techniques (Élastographie, IRM, radiologues formés à l'HTP, écho-endoscopistes), les différents moyens de mettre en évidence une hypertension portale seront utilisés. L'élastographie splénique, supérieure à 40 Kpa paraît également utile, associée aux autres critères. Le but restant la prise en charge du patient dans sa globalité, par l'hépato gastro-entérologue, très souvent, en dehors des centres experts, dans des conditions d'exercice très différentes mais en respectant au plus près les recommandations établies. (Figure 3)

Figure 2

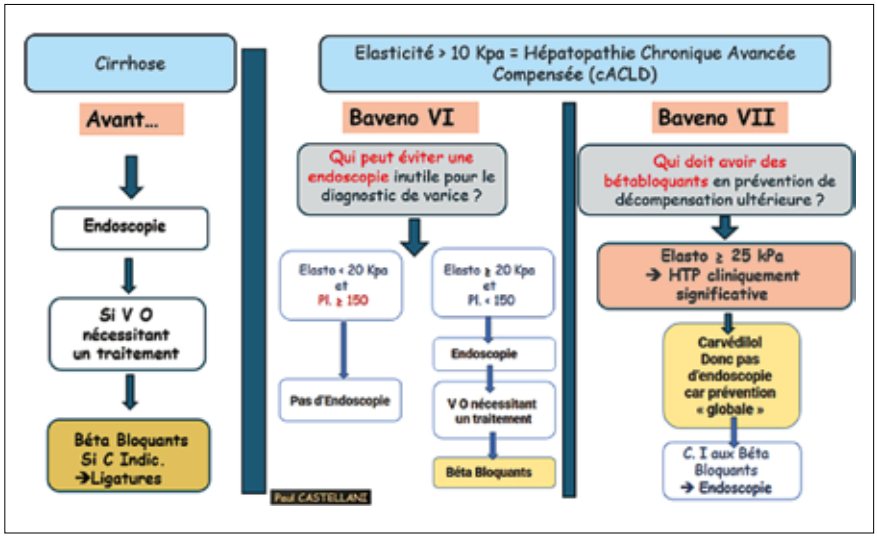
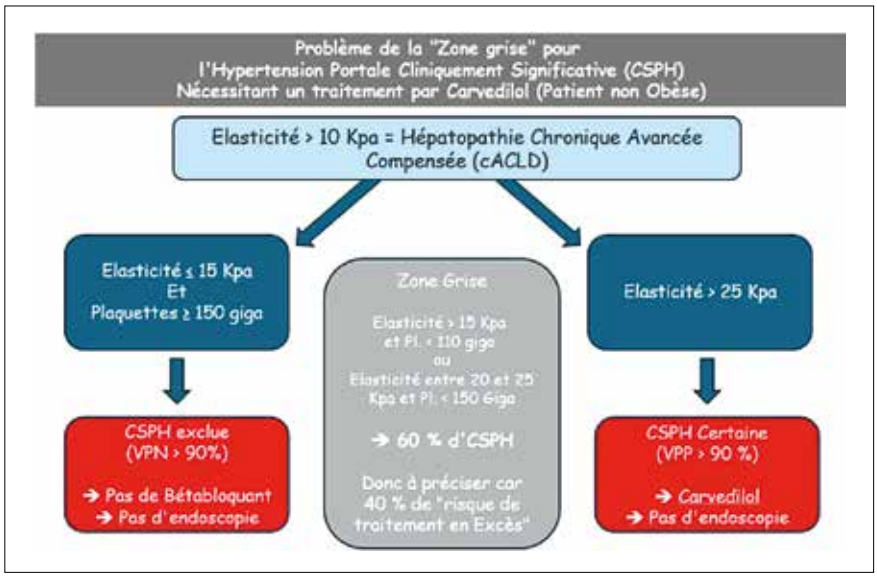


Figure 3



Prophylaxie secondaire : place à l'endoscopie !

L'arrêt du saignement, la priorité !

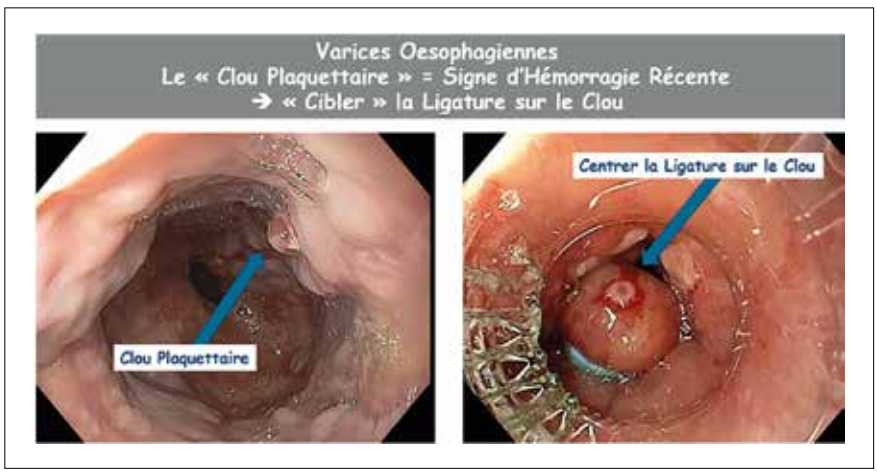
L'endoscopie doit être effectuée « au plus tôt » mais chez un malade stabilisé sur le plan hémodynamique et dans des conditions permettant la réalisation d'un geste efficace avec une équipe entraînée et avec le matériel nécessaire à disposition. Il faut savoir décaler ce geste de quelques heures pour que ces conditions soient réunies dans les 12 heures.

Cette phase initiale est primordiale et fait partie des recommandations fortes :

- L'objectif du taux d'Hb est 7-8 g/dl, le risque de rupture des varices est majoré par la « sur-transfusion ». La tentative de correction de la coagulation (PFC, plaquettes, fibrinogène) n'est pas recommandée mais peut être discutée au cas par cas malgré l'absence de preuve d'efficacité.
- Les drogues vasoactives (terlipressine, octréotide, somatostatine) doivent être débutées le plus tôt possible (y compris pendant la prise en charge initiale par le SAMU comme cela avait été montré, dans un tableau clinique évoquant une hémorragie liée à l'http), et maintenues 2 à 5 jours.

- Il faut faire, dès que possible, une recherche systématique de foyer infectieux (ECBU, ponction d'ascite exploratrice, radiographie thoracique, hémoculture et examen cutané en particulier d'érysipèle des membres inférieurs).
- Une antibiothérapie intraveineuse par ceftriaxone 1 g/j est recommandée et les quinolones doivent être évitées.
- Si des IPP ont été prescrits, ils doivent être arrêtés en l'absence d'indication claire.
- Le lactulose est indiqué, dès que possible, per os ou en lavement en cas d'hémorragie active en prévention de l'encéphalopathie hépatique.
- Une imagerie en coupes, injectée, est recommandée, dès que possible, en tenant compte de la fonction rénale, en particulier dans cette situation d'instabilité hémodynamique, pour dépister un CHC, une thrombose portale et avoir une « cartographie » des collatérales la plus précise possible pour une décision ultérieure. À défaut, une échographie doppler doit être réalisée, ce qui est souvent plus facile à organiser en urgence.
- De l'érythromycine (250 mg IV en flash) peut être administrée 30-120 min avant l'endoscopie (en l'absence de QT long), afin d'obtenir une vidange gastrique rapide permettant une endoscopie avec une meilleure visualisation et un moindre risque d'inhalation.
- L'intubation est recommandée avant l'endoscopie chez les patients ayant une conscience altérée ou des vomissements de sang persistants au moment du geste.
- Les ligatures élastiques sont recommandées en cas de VO ou de varices œsogastriques de type 1 (GOV1) pour des raisons de vascularisation. Les autres techniques ne sont pas recommandées (poudre, laser, etc.). Sur un plan technique, lors de l'examen endoscopique, la recherche de l'origine du saignement est primordiale, ceci paraît être une banalité, mais le but est d'assurer une hémostase efficace et rapide et non pas de ligaturer tous les cordons plus ou moins bien visibles. La recherche du « clou plaquettaire » quasiment toujours visible, signant la zone de saignement, doit être minutieuse. L'autre notion importante, est de s'assurer de la présence ou non d'une GOV1 en rétrovision. Le traitement des VG « vraies » est abordé ultérieurement. (Figure 4)

Figure 4



Après mise en place du kit de ligature et après avoir vérifié son bon positionnement, le clou plaquettaire ou la GOV1 doivent être traités en premier, en centrant le clou, dans la chambre d'aspiration, sans relâcher cette aspiration en positionnant l'élastique. La GOV1 peut être traitée en rétrovision ou en vision directe selon les possibilités. Les autres élastiques sont positionnés en remontant et en restant habituellement sur le 1/3 inférieur, à moins de 30 cm des arcades dentaires. Il faut garder comme objectif principal, l'arrêt du saignement, la ligature sur un clou plaquettaire, clairement identifié, doit être la priorité.

Éviter une récidive : la prophylaxie secondaire

Au décours de cette prise en charge immédiate, le risque de récidive hémorragique est estimé à 60 % à 1 an et une mortalité de 30 %. De ce fait, 3 situations différentes sont à envisager :

- **L'hémorragie est contrôlée,** le délai retenu pour ce « contrôle » est fixé à 5 jours suivant l'hémorragie initiale et sa prise en charge : la prophylaxie secondaire « classique » est débutée. Cette prévention secondaire de la récidive repose toujours sur la prise en charge de la pathologie initiale et une bithérapie qui associe bétabloquants non cardiosélectif (propranolol ou carvédilol) et les ligatures des varices œsophagiennes, toutes les 1 à 4 semaines, jusqu'à l'éradication jugée endoscopiquement (donc « subjective »). Les « chutes d'escarre » entre 7 et 15 jours ne sont pas jugées comme des échappements à cette prise en charge, en l'absence de facteurs de risques évoqués plus bas. Le traitement par bétabloquants doit être débuté en relais du traitement vasoactif. Sa tolérance doit être évaluée sur le plan clinique avec un pouls entre 50 et 60 et une tension systolique supérieure à 90 mmHg. Son efficacité est plus difficile à affirmer.
- **L'hémorragie n'est pas jugée « contrôlable » par l'endoscopiste.** Malgré une prise en charge « optimale », le contrôle de l'hémorragie par ligature ne paraît pas possible, ce qui concerne environ 10 % des patients. L'endoscopiste peut disposer, selon les lieux et les conditions d'exercice, d'une sonde de tamponnement, avec de nombreuses complications possibles (inhalation, perforation, rendant le geste endoscopique ultérieur plus complexe) ou de sa version « moderne », la prothèse hémostatique « auto expansive », avec un contrôle immédiat et efficace de l'hémorragie, pour des varices uniquement œsophagiennes. Ces deux modes d'hémostase doivent être temporaires et les plus brefs possibles (moins de 72 h), avant la mise en place d'un TIPS de « sauvetage », si cela est possible, dans la structure de prise en charge.
- **L'hémorragie est « contrôlée » mais le patient a des facteurs de risque** qui laissent prévoir une récidive précoce ou une diminution de la survie. Les patients ayant un gradient de porto-sus-hépatique > 20 mmHg dans les 72 h suivant l'hémorragie ont un pronostic plus défavorable, mais ceci n'est pas réalisé ou réalisable en pratique. Pour les malades Child B avec saignement actif lors de l'endoscopie initiale (d'appréciation difficile) et les Child C10-13 du fait de la gravité de leur maladie, un TIPS dit « préemptif », dans les 72 h, doit être discuté (19).

Les varices œsogastriques et gastriques : rien n'est formellement recommandé, mais…

Existe-t-il une prophylaxie primaire ? Pourquoi serait-elle justifiée ?

Le problème est, là encore, lié à l'histoire naturelle de ces varices et surtout à leurs caractères hétérogènes (causes, vascularisations). La classification adoptée est toujours celle de Sarin en 1992, mais c'est surtout le risque d'hémorragie à 2 ans, associé à cette classification, qu'il est important de prendre en compte. Pour rappel, 20 % des patients avec HTP ont des varices gastriques, GOV1 : 74 %, GOV2 : 16 %, IGV1 : 8 %, IGV2 : 2 % et le risque hémorragique à 2 ans est pour les GOV1 de 28 %, les GOV2 de 55 % et les IGV1 de 78 %, le pourcentage de patients est donc faible dans ces différents groupes, mais à très haut risque hémorragique sur le plan individuel. Une des explications de l'absence de recommandation tient probablement à ce nombre et à la difficulté de faire des études dans ces groupes hétérogènes.

On peut « extraire » de ce groupe, les GOV1 qui ont une vascularisation et une évolution superposable aux varices œsophagiennes et donc une prise en charge identique. Pour les GOV2, IGV1 (et IGV2 ?), il n'existe qu'un seul essai contrôlé randomisé (89 patients) comparant les bétabloquants et l'injection de colle intra variqueuse par voie endoscopique, pour prévenir une première hémorragie ou le décès. Les résultats ont montré que l'injection de cyanoacrylate avait une probabilité plus faible de saignement (13 %) par rapport aux bétabloquants (28 %) et au fait de ne pas intervenir (45 %). Il n'y avait pas de différence de survie entre les 2 premiers traitements. Des études ont porté sur la taille des varices, en particulier au-delà de 2 cm, qui nécessiteraient peut-être une prise en charge endoscopique par colle en prévention primaire mais cela n'est pas démontré. Cependant Baveno VII recommande l'utilisation des bétabloquants (le carvedilol), non pas pour le risque hémorragique pris isolément, mais pour la prévention de la décompensation. Actuellement, il n'y a pas d'indication pour l'oblitération radiologique par ballonnet occlusif ou pour le TIPS pour la prévention d'une première hémorragie par varices gastriques.

Hémorragie liée aux VG

La prise en charge immédiate est endoscopique ! Le reste est plus complexe à démontrer.

La préparation du patient au geste endoscopique est identique à ce qui a été décrit pour les VO. La technique d'hémostase endoscopique par colle biologique nécessite un matériel plus important que la ligature, un opérateur et du personnel entraîné, et comporte un risque de complications pour le patient, à connaitre, ainsi qu'une attention particulière pour le matériel endoscopique. Il est préférable, si cela est possible, de préparer les produits, seringues, aiguilles et revoir les différents temps d'injection, avec l'infirmier Le geste, quand il est débuté, doit être précis rapide et sans hésitation de la part des intervenants. Les aiguilles d'injection sont des 21, 22 ou 23 G, afin de pouvoir injecter le mélange de colle et Lipiodol de manière facile et sans obstruer l'aiguille. La colle habituellement utilisée est le 2-cyanoacrylate de butyle, mélangée au Lipiodol (variable selon les équipes, mais en général, 1 pour 1) avec entre 2 et 4 cc de mélange préparés, des seringues de 1 à 3 cc pour pouvoir injecter sans problème ce mélange. Il faut être parfaitement synchronisé avec l'aide qui injecte en se rappelant qu'il y a un décalage d'environ 2 cc (l'espace mort de l'aiguille) entre ce qui est injecté et ce qui pénètre dans la varice. De nombreuses techniques existent, habituellement on injecte un maximum de 2 cc en un point d'injection ou 4 cc au total en 2 points, à la base de la varice et non pas au sommet ou sur le « clou plaquettaire » éventuel puisque la pression est plus importante à ce niveau. Il est toujours conseillé d'éviter d'aspirer afin de ne pas obstruer l'endoscope et de couper l'extrémité de l'aiguille, après avoir sorti le tube, pour éviter de mettre de la colle dans le canal opérateur. Le risque d'embolisation (poumon, cerveau) est de 1 % dans les grandes séries. Le taux d'hémostase immédiat est variable mais peut aller jusqu'à 90 % avec cependant un taux de récidive supérieur à 30 %. Tous ces chiffres sont complexes à interpréter car les groupes sont très hétérogènes liés à la prise en charge différente et aux VG de physiopathologie extrêmement différentes.

Les bêtabloquants non sélectifs ont été étudiés et n'offraient aucun avantage significatif en termes de saignement ou de survie globale et sur la prophylaxie secondaire des VG, ils sont donc inférieurs à l'injection de colle. Il n'existe, de ce fait, pas de consensus clair concernant l'approche optimale pour la prophylaxie secondaire du saignement lié à ces varices. La récidive hémorragique est fréquente (jusqu'à 45 % à 3 ans) malgré les efforts endoscopiques d'éradication des VG. De ce fait, les bétabloquants sont recommandés comme traitement d'appoint des varices gastriques chez les patients présentant des varices œsophagiennes concomitantes. D'autre part, l'efficacité d'une nouvelle séance de traitement endoscopique des VG pour réduire la récidive reste incertain puisqu'aucune technique d'évaluation n'est clairement reconnue. La place du TIPS est discutée dans le chapitre suivant. Des études sont encore nécessaires, probablement en individualisant le risque en fonction de la vascularisation, de l'accès « direct » aux vaisseaux et de l'apport de l'EUS (20-22).

VO et VG hémorragiques. Places du TIPS, de sauvetage ? Préemptif ? En prévention de la récidive ? Un impact sur la survie ?

Les dernières recommandations de l'AFEF en novembre 2023 fixent les indications du TIPS qui apparait comme un traitement efficace en particulier pour le contrôle des hémorragies digestives liées à l'HTP. Une contre-indication incontournable du TIPS reste l'insuffisance cardiaque mais dans des conditions d'urgence comme l'hémorragie, cette évaluation est difficile avec un patient en choc hémorragique, parfois en ACLF, parfois ventilé. Les différentes dénominations dans l'hémorragie, « TIPS de sauvetage », « TIPS préemptif (early TIPS) », « TIPS en prévention de la récidive », TIPS dit « futile » sont précises et correspondent à des situations cliniques différentes et parfaitement codifiées grâce aux études actuellement disponibles. Les résultats du TIPS dans

ces conditions sont étudiés pour l'arrêt de l'hémorragie mais également pour le risque de complication comme l'encéphalopathie et la survie. D'autre part, l'accès au TIPS est extrêmement variable selon les conditions d'exercice malgré des recommandations claires. Le maillage du territoire reste insuffisant avec, au niveau national, plus de 200 000 pts cirrhotiques, 30 % décompensés, plus de 10 000 décès/an, et « seulement » un peu plus de 1 000 TIPS posés en 2023 sur 54 centres dont la moitié au-dessus de 20 TIPS/an. Ces recommandations sont donc primordiales mais les possibilités d'application sont encore très restreintes.

Le TIPS de sauvetage

Il faut, parallèlement, définir une hémorragie « réfractaire », ou échec du traitement, selon Baveno V : le décès ou la nécessité de changer de traitement du fait de l'apparition d'un des critères suivants : Hématémèse fraîche ou >100 ml de sang frais dans l'aspiration nasogastrique ≥ 2 heures après le début d'un traitement médicamenteux ou endoscopique spécifique et bien conduit, apparition d'un choc hypovolémique, baisse du taux d'hémoglobine de ≥3 g/dl (9 % d'hématocrite) sur une période de 24 heures sans transfusion.

Dans ce contexte les recommandations sont les suivantes :

- En cas d'hémorragie réfractaire ou de récidive hémorragique précoce liée à l'HTP, il est recommandé de discuter la mise en place d'un TIPS de sauvetage en urgence afin d'améliorer la survie.
- Il est probablement recommandé de réaliser un traitement d'attente par tamponnement (avec une préférence pour la prothèse œsophagienne auto-expansive) en fonction de la faisabilité technique et du délai attendu pour le TIPS (très variable selon les conditions d'exercice…)
- La mise en place du TIPS a un taux d'hémostase immédiate entre 90 à 100 %. Plusieurs études (1 542 patients au total), ont retrouvé une mortalité à 30 jours entre 7 % et 60 % et une récidive hémorragique rapportée chez 7 % à 30 % des patients. Cependant aucun groupe contrôle n'est disponible pour la majorité d'entre elles. C'est dans ce contexte que ces recommandations sont faites, avec la notion de TIPS "futile".

Le TIPS jugé futile

La mise en place d'un TIPS de sauvetage en cas d'hémorragie digestive réfractaire pourrait s'avérer futile chez les patients clairement récusés pour une transplantation hépatique et avec :

- Une défaillance multiviscérale
- Ou un score de Child-Pugh ≥ 14
- Ou avec un score de MELD score ≥ 30 et/ou une lactatémie ≥ 12 mmol/L après les premières heures d'une prise en charge réanimatoire.

La décision de réaliser ou non un TIPS chez ces patients doit rester une décision concertée, prise au cas par cas, après avis auprès d'un centre expert si nécessaire.

Le TIPS préemptif

Définit par un TIPS décidé dans les 72 h (24 h : Early TIPS), dans les suites d'une hémorragie digestive contrôlée chez des patients à haut risque de récidive. (Figure 5)

Lors d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, GOV 1 ou GOV 2, les patients à haut risque de récidive hémorragique remplissent au moins l'un des trois critères suivants : un gradient de pressions veineuses hépatiques > 20 mmHg au moment de l'hémorragie ; un score de Child-Pugh C ; un score de Child-Pugh B avec saignement actif au moment de l'endoscopie, réalisée sous agents vaso actifs.

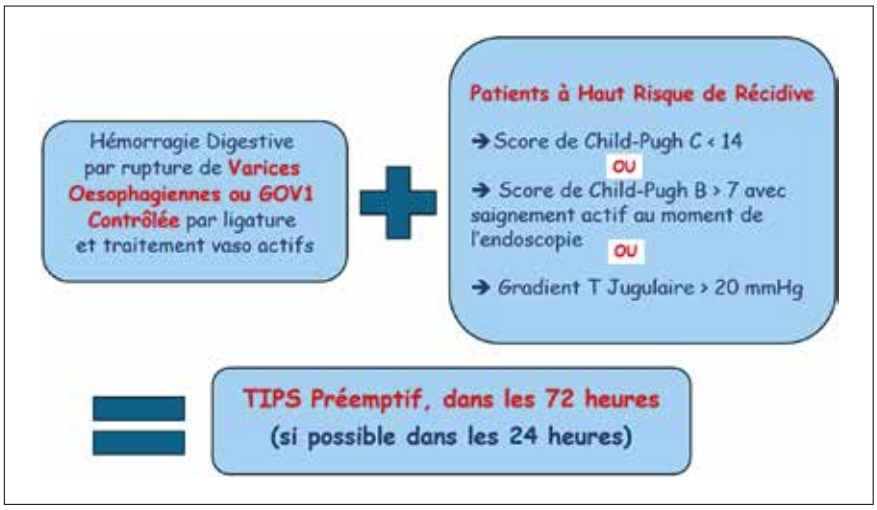
Pour ces patients à haut risque de récidive, avec une cirrhose et une hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne ou de GOV 1, il est recommandé de mettre en place un TIPS préemptif avec une prothèse couverte dans les 72 heures, idéalement dans les 24 heures (Early TIPS).

Lorsqu'il est indiqué, il est probablement recommandé de mettre en place un TIPS préemptif chez les patients avec une ACLF et/ou une encéphalopathie hépatique à l'admission. Il n'est pas conseillé de mettre en place un TIPS préemptif en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque sévère, de valvulopathie sévère, d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, d'encéphalopathie hépatique réfractaire, de sepsis incontrôlé ou d'anomalies anatomiques empêchant la création du shunt. En cas de thrombose porte complète/ extensive, la discussion du TIPS préemptif doit se faire au cas par cas avec un opérateur expert. À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de critère de futilité du TIPS préemptif concernant l'âge, le score de MELD ou la créatinine.

Les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander de mettre en place un TIPS préemptif après 72 heures.

Le TIPS préemptif est associé à une réduction du risque relatif de mortalité à 6 semaines de 80 % et à 1 an de 51 %. La réduction du risque absolu de mortalité à 1 an est de - 5,2 % chez les patients Child B avec saignement actif et de - 20,3 % chez les patients Child C. L'incidence cumulée de décès à 1 an était également plus faible dans le sous-groupe de patients Child B avec saignement actif (9,4 % *vs.* 27,7 %, p= 0, 014). Le bénéfice du TIPS préemptif est cependant moins prononcé pour les patients les plus sévères.

Figure 5



Le TIPS en prévention de la récidive en cas d'échec d'une prophylaxie secondaire bien conduite

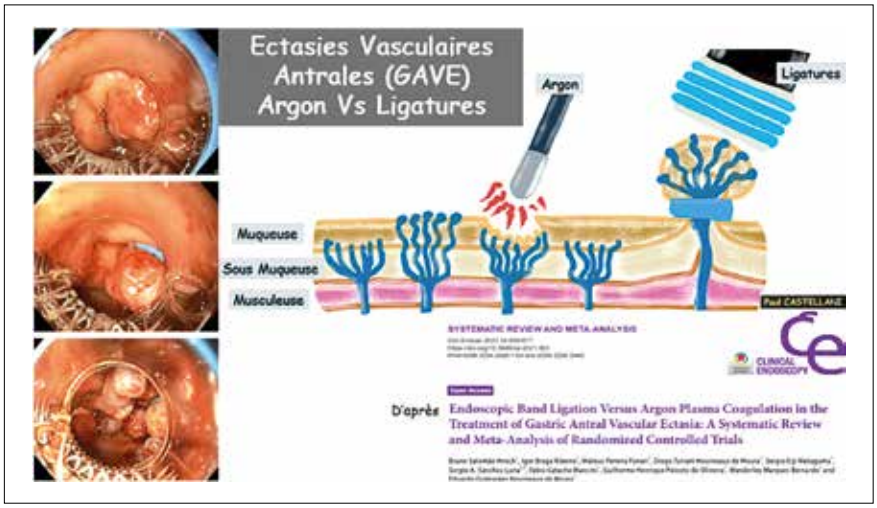
L'échec de la prophylaxie secondaire est défini par un épisode cliniquement significatif d'hémorragie digestive liée à l'HTP au-delà du 5e jour après l'épisode hémorragique, malgré une prophylaxie secondaire bien conduite. Les recommandations sont les suivantes :

Il est conseillé de mettre en place un TIPS en cas d'impossibilité de mener une prophylaxie secondaire adéquate (intolérance, contre-indication ou inobservance des bétabloquants ou des ligatures itératives) ou chez les patients présentant une ascite récidivante ou réfractaire. Il est recommandé d'envisager la mise en place d'un TIPS en prophylaxie secondaire en cas de thrombose porte associée. En l'absence de données suffisantes, il n'est probablement pas justifié de proposer un TIPS en première intention en prophylaxie secondaire de la rupture de VG de type GOV 2 et IGV sauf si une ascite récidivante et/ou une thrombose partielle de la veine porte sont associées (23-30).

Les 3 traitements utilisés sont la coagulation par laser argon, la radiofréquence (matériel moins souvent disponible) et la ligature avec les kits utilisés pour les VO. Initialement, il était conseillé d'utiliser le laser argon (ou la radiofréquence si disponible) pour les GAVE planes ou ponctuées de pétéchies et la ligature pour les lésions nodulaires. Cependant plusieurs métas analyses montrent que la ligature est le traitement de choix des GAVE quel que soit leur aspect, du fait de la physiopathologie des GAVE, avec moins de séance, un meilleur contrôle du saignement, moins de transfusions, des hospitalisations plus brèves permettant une réduction de la charge de soins et des coûts au total pour cette pathologie. Le TIPS n'est pas indiqué pour la prise en charge des GAVE dont la physiopathologie n'est pas en lien direct avec l'HTP. (Figure 6)

En cas de saignements non contrôlés, il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à l'indication d'une gastrectomie polaire inférieure (22, 31-36).

Figure 6



Les lésions gastriques de l'HTP : gastrite d'HTP et ectasies vasculaires antrales, 2 entités très différentes dans leur physiopathologie et dans leur prise en charge

La gastropathie d'HTP, dite gastropathie en mosaïque et les ectasies vasculaires antrales décrites précédemment. Ces 2 entités sont parfois mal distinguées pourtant leur physiopathologie et leurs prises en charge sont totalement différentes.

Pour la gastropathie d'HTP en cas de saignements répétés attribués à cette lésion, les béta- bloquants et le TIPS peuvent être discutés.

En revanche, les ectasies vasculaires antrales gastrique (GAVE) sont liées à une déformation microvasculaire acquise de la muqueuse gastrique, de cause et de pathogénie mal connues. La GAVE est décrite sous des formes différentes :

- « Estomac pastèque », avec des bandes alternées de rouge et de rose rayonnent du pylore à l'antre
- GAVE ponctuée sous la forme de lésions pétéchiales aléatoires, toujours dans l'antre (plus typique de la cirrhose, bien qu'elle ne soit pas une composante de l'HTP en tant que telle.)
- Les lésions nodulaires fragiles au contact, d'aspect inflammatoire, toujours dans l'antre en pré pylorique et pas de lésion dans le bulbe. Le diagnostic est fait lors d'une anémie ferriprive ou lors d'une hémorragie gastro-intestinale franche. Cependant, en plus de la cirrhose, des troubles auto-immuns et du tissu conjonctif et d'autres comorbidités vasculaires sont souvent associées à la GAVE.

Les varices ectopiques : la première des choses : y penser !

Dans un contexte d'HTP intra hépatique, une circulation collatérale "inhabituelle" peut se développer, en péri anastomotiques ou peristomiale après chirurgie digestive, ou de manière un peu différente, dans un bloc infra hépatique, par thrombose porte du système porte, avec apparition de varices duodéno jéjunales ou colo-rectales. Les collatérales péri anastomotiques sont difficiles à mettre en évidence car on ne visualise pas un vrai cordon variqueux et nécessitent une étude EUS et radiologique. Dans ces différentes conditions, il n'y a pas de recommandation globale et la prise en charge sera très différente avec une embolisation par coils ou colle, selon la possibilité d'accès à ces varices, par voie endoscopique, écho endoscopique ou radiologique. Le problème principal est d'y penser ! Le cas le "plus fréquent" est celui d'un patient ayant eu une duodéno-pancréatectomie céphalique avec une HTP intra hépatique (cirrhose) ou infrahépatique (thrombose), avec des saignements itératifs, exploré à de multiples reprises, en urgence, avec visualisation d'un saignement péri anastomotique sur une ulcération non spécifique, avec mise en place de clips, injections

d'adrénaline, et malgré ces prises en charge, des récidives fréquentes. Dans ce contexte, il est logique d'avoir une réflexion par étape :

- Existe-t-il des anastomoses digestives ?
- Existe-t-il une HTP, segmentaire (thrombose) ou globale sur hépatopathie ?
- Un scanner a-t-il été réalisé avec un temps portal bien étudié ?
- Existe-t-il une circulation collatérale ?
- La localisation d'un saignement est-elle précisée ? (endoscopies précédentes, vidéocapsule par ex.)
- L'accès à cette zone supposée est-il possible en EUS ?

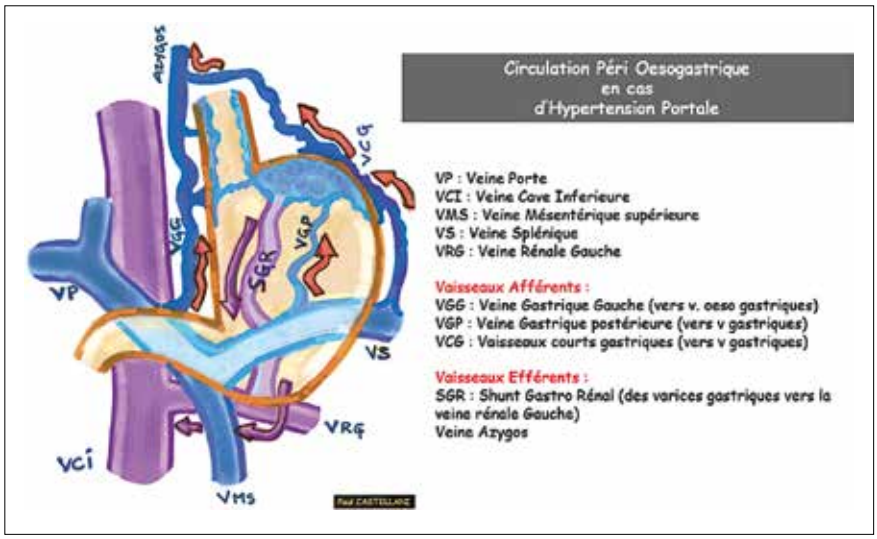
Dans le cas d'une anastomose post duodéno-pancréactomie l'EUS met-elle en évidence des collatérales ou des perforantes dans cette zone péri anastomotique ?

Le traitement dans ce cas, peut consister en l'injection de colle biologique dans les perforantes, sous contrôle EUS. Parfois le traitement sera radiologique, en cas d'accès endoscopique "ciblé" difficile, avec l'embolisation des vaisseaux par colle et coils, et parfois, de manière plus récente avec une recanalisation des thromboses et bien sur la mise en place d'un TIPS en cas de bloc intra hépatique, voire souvent l'associations de plusieurs techniques (37-40).

Endo Hépatologie ou « revenir aux fondamentaux » vasculaires de l'HTP en EUS. Un intérêt dans les zones « grises » ? Un geste thérapeutique ciblé ?

Les fondamentaux : la « cartographie » de l'hypertension portale. (Figure 7)

Figure 7



Les premières études (autopsiques) dans les années 1900 avaient clairement décrit les vaisseaux afférents, efférents péri œsogastriques dans le cadre d'une hypertension portale. Les chirurgiens hépatiques connaissent parfaitement cette vascularisation, les radiologues interventionnels l'analysent pour leurs gestes d'embolisation et de recanalisation du système porte. Les hépato gastro entérologues « redécouvrent » ces notions, en particulier grâce à l'EUS qui permet de visualiser ces collatérales et de réaliser une intervention « ciblée ».

Les veines afférentes des VG sont le plus souvent la veine gastrique gauche (LGV) et la veine gastrique postérieure (VGP) et, moins fréquemment, la veine gastrique courte et les veines gastro-épiploïques. Les varices gastriques se drainent par deux voies en redirigeant le sang hors de la circulation portale, la voie la plus courante est le drainage par une dérivation gastro-rénale (80 %) formé par la veine phrénique inférieure rejoignant la veine rénale gauche. La deuxième voie est une dérivation gastro cave directe, dans laquelle les veines gastro-intestinales se drainent dans la veine cave inférieure (VCI) *via* la veine phrénique inférieure. Pour guider les interventions endovasculaires, on classe les VG en fonction de l'anatomie de leurs veines afférentes (alimentation) et efférentes (drainage). La compréhension de cette anatomie est d'une importance cruciale pour succès technique de l'oblitération des VG et la diminution des risques d'embolisation à distance par les vaisseaux efférents.

Dans ce contexte, on peut évoquer deux axes différents pour utiliser l'EUS.

- **Soit ce qui est réalisé depuis de nombreuses années**, c'est-à-dire, se servir de cet outil pour un geste local ciblé, comme injecter de la colle dans un vaisseau sous contrôle EUS, de manière isolée et ponctuelle.
- **Soit utiliser l'EUS dans le cadre du nouveau concept de l'Endo Hépathologie** qui vise à se servir de l'EUS et de toutes ses possibilités : doppler, mesure de vitesse et de flux, de débits, visualisation de vaisseaux collatéraux, de ponctions ciblées pour analyse histologique, de technique interventionnelle telle que l'injection de coils et de colle. L'objectif est de réaliser une « cartographie » individuelle pour chaque patient afin d'avoir une vision globale du patient et de proposer une approche spécifique individualisée. L'EUS permet la visualisation du système porte, analyse doppler, circulations collatérales, vaisseaux alimentant les varices, afférents et efférents mais aussi le diagnostic de thrombose porte, la réalisation d'une histologie du thrombus si nécessaire, la ponction d'hépatocarcinome, biopsie hépatique, la quantification de l'HTP, la mesure de débit azygos, ou par ponction directe de la veine porte et sus hépatique afin d'obtenir un gradient porto systémique.

Cette approche paraît particulièrement adaptée pour la prise en charge d'hémorragies liées à l'HTP, dans des cas « complexes », sortants des recommandations classiques et essayer d'apporter des réponses adaptées aux différentes « zones grises ».

Toutes les études initialement faites sur les scléroses, les ligatures, ne prenaient pas en compte l'EUS. Parallèlement, les études écho endoscopiques portant sur la description et l'influence de la circulation collatérale péri œso gastrique, ont toutes clairement permis d'individualiser des groupes de mauvaise réponse aux traitements endoscopiques et de mauvais pronostic à moyen et long terme. De manière très significative, la persistance de cette circulation collatérale est plus importante après ligature qu'après sclérose et la quasi-totalité des récidives hémorragiques, se produit dans les groupes avec collatérales développées et des perforantes individualisables.

Il apparait nécessaire de prendre en compte ces données mais également les autres renseignements fournis par l'écho-endoscopie, lors d'un même examen, telles qu'une thrombose porte partielle ou totale et probablement, une quantification de l'HTP, pour prendre une décision adaptée (traitements locaux, décisions de recanalisation vasculaire ou embolisation radiologique ou TIPS).

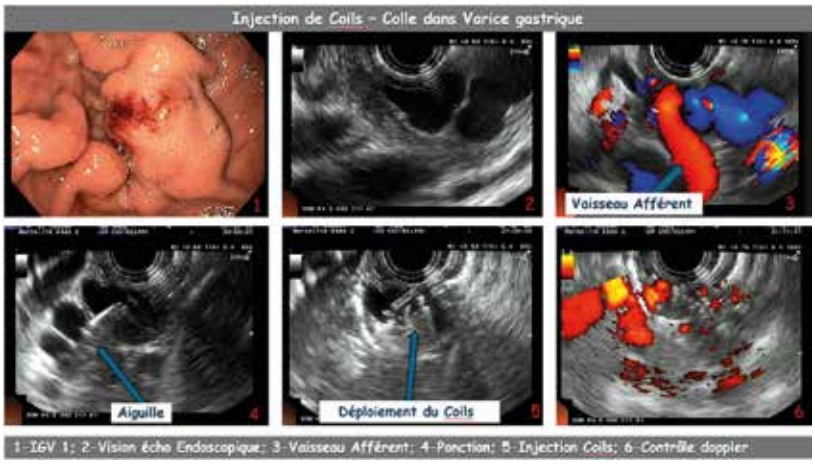
De ce fait, le geste doit être réalisé par un endo hépatologue, c'est-à-dire un échoendoscopiste interventionnel avec une « culture » de l'HTP, ou selon les conditions d'exercice, d'un binôme hépatologue et échoendoscopiste en collaboration étroite (41-62).

Les VG hémorragiques

Sur le plan pratique, il faut rappeler qu'une antibioprophylaxie est indispensable et la prise en charge de la phase hémorragique est la même que celle décrite plus haut selon les recommandations.

L'hémostase en phase hémorragique est réalisée habituellement par une injection de colle directement sous endoscopie avec taux global d'hémostase initiale de 90 %, un taux de récidive hémorragique de 15-20 % et un taux d'oblitération de 60 % avec un risque emboligène symptomatique de près de 1 à 5 %. Des séances répétées, en prophylaxie secondaire, sont recommandées pour assurer l'oblitération maximale des varices mais l'appréciation de l'efficacité et la nécessité d'une nouvelle injection sont très empiriques et très variables selon les habitudes y compris en associant un contrôle sous scopie radiologique. L'injection guidée par EUS a démontré un bénéfice clinique pour le traitement des VG en termes d'oblitération complète (86 *vs*. 62 %), de récidive (5 *vs*. 18 %) et de re-saignement tardif (9 *vs*. 17 %). Cependant, en termes d'hémostase initiale et de re-saignement précoce, l'endoscopie conventionnelle n'est pas inférieure à la prise en charge EUS, car l'approche EUS peut s'avérer beaucoup plus difficile dans le cadre d'une hémorragie aiguë, en particulier chez les patients instables. L'EUS intervient donc en dehors de l'hémorragie active ou secondairement. L'injection de cyanoacrylate guidée par EUS permet de visualiser directement le vaisseau, d'analyser les collatérales, le flux afférent et efférent, qu'il est primordial de définir pour un geste efficace et réduire les complications emboliques, comme le font les techniques radiologiques et de confirmer l'hémostase en utilisant l'échographie doppler. L'embolisation par coils guidée par EUS a été évaluée comme méthode d'hémostase avec une efficacité comparable et un risque réduit de migration ou d'embolie à distance. Récemment, le déploiement de coils guidé par EUS, associée à l'injection de cyanoacrylate a été étudié et il a été démontré qu'il réduisait le risque d'embolisation par la colle et était plus efficace que l'embolisation par coils seuls. Les techniques sont variables, mais le but est sous contrôle EUS, de déployer le maximum de coils dans la varice et surement dans le vaisseau afférent et d'associer 1 ou 2 ml de colle maximum pour faire disparaitre totalement le signal doppler, si possible dans le même temps. Ce geste est finalement plus simple sur le plan technique et moins risqué pour un échoendoscopiste habitué aux ponctions, plutôt qu'un geste purement endoscopique de colle à « l'aveugle » dans une volumineuse VG. Une seule méta analyse récente compare les différentes thérapies endoscopiques, EUS et radiologiques pour le traitement des varices gastriques. Avec des taux élevés d'oblitération des varices, les taux inférieurs d'hémorragie, un taux acceptable d'événements indésirables et une plus faible mortalité, l'EUS associant coils et colle peut être préféré à la colle en endoscopie dans les centres disposant de cette expertise. La radiologie interventionnelle peut être une alternative potentielle à l'EUS compte tenu des taux élevés d'oblitération, de faibles taux de re-saignement, un profil de sécurité acceptable et un plus grand nombre d'études et semble-t-il, de centres formés. Le TIPS, d'autre part, peut être envisagé chez les patients présentant une hémorragie variqueuse gastrique avec d'autres complications de la cirrhose (ascite, thrombose porte partielle) afin de contrôler de manière globale l'hypertension portale cliniquement significative. Les critères de sélection des patients pour la « meilleure » technique applicable « à la carte » sont encore insuffisamment décrits. (Figure 8)

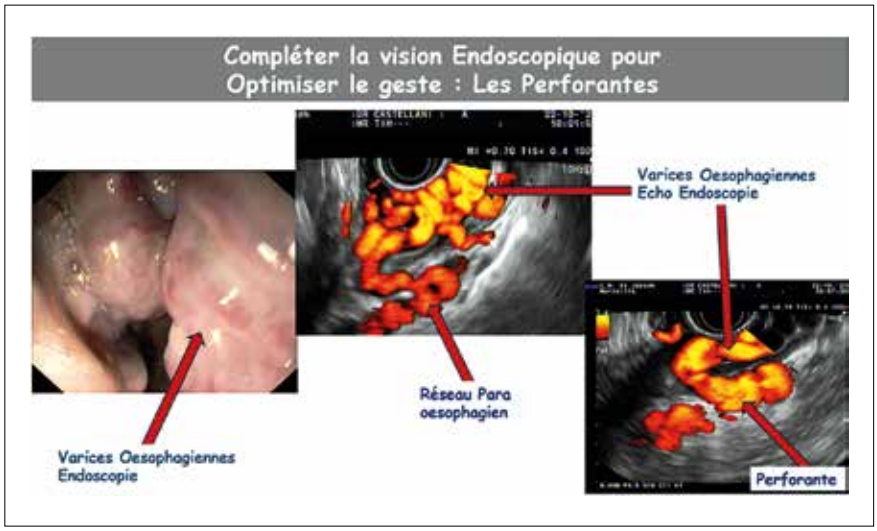
Figure 8



Les varices œsophagiennes

Les vaisseaux sanguins impliqués dans la formation des varices œsophagiennes comprennent les veines d'alimentation, telles que la veine gastrique gauche (LGV), la veine gastrique postérieure et la veine gastrique courte, ainsi que des vaisseaux ayant un aspect vertical, les veines para-œsophagiennes, et les veines perforantes, au-dessus du cardia (au-dessus du pilier du diaphragme en écho endoscopie). L'HTP entraîne un phénomène de « contre-courant » à partir de la veine porte, ce qui entraîne

Figure 9



la formation de varices œsophagiennes par l'intermédiaire de ces veines « redevenues » afférentes. Il a été montré par portographie trans-hépatique percutanée, que, chez tous les patients porteurs de varices œsophagiennes sur cirrhose, la voie principale qui alimentait les varices œsophagiennes était la LGV puis des vaisseaux drainent le sang vers la veine azygos (en dehors de shunt larges « gauches » qui peuvent se diriger directement vers la veine cave). Pour les perforantes individualisables au cardia, en cas de volumineuses varices œsophagiennes, la réponse à la ligature seule est insuffisante. En effet, Il existe une corrélation importante entre la taille et le trajet de la veine gastrique gauche (LGV) et les varices œsophagiennes avec une valeur seuil optimale du diamètre de la LGV, pour identifier les varices œsophagiennes de grande taille, de 3,55 mm.

Dans ce contexte, l'injection de colle biologique sous EUS, directement dans une perforante au cardia, peut être réalisée avec, au maximum, par séance, 1 cc de colle et 1 cc de Lipiodol mélangés. Le geste est « plus facile et moins risqué » pour le matériel, qu'en endoscopie, puisque la colle est injectée à distance, dans la paroi. Il faut un examen EUS minutieux, avec doppler pour mettre en évidence cette perforante au niveau du cardia, au-dessus du pilier du diaphragme qui « alimente » les VO. Cette perforante alimentée par la LGV, de 4 à 5 mm, habituellement, doit être d'accès facile pour une ponction (aiguille 22G) en EUS. Pour ces perforantes, le déploiement de coils n'est pas possible en raison du volume peu important et la colle est uniquement utilisée. Ces techniques sont décrites mais il n'existe pas de recommandation établie. (Figure 9)

Pour toutes ces interventions sous EUS, la « cartographie des vaisseaux » doit être effectuée de manière précise comme cela est le cas pour une embolisation par voie radiologique. Les études radiologiques sont maintenant nombreuses pour décrire les collatérales et l'hémodynamique des varices œsogastriques mais sont encore peu nombreuses en EUS. Il reste également des études à mener de manière prospective et multicentrique pour en apprécier le bénéfice immédiat et au long terme, afin de les intégrer, à terme, dans les recommandations pour la prise en charge des hémorragies digestives liées à l'HTP.

Conclusions

La prise en charge endoscopique de l'hypertension portale débute par le dépistage. Les règles récentes fixées par l'élastographie reviennent au concept, plus global, d'hypertension portale cliniquement significative et orientent vers une prévention de l'ensemble des complications liées à l'hypertension portale. Ceci est validé mais des questions persistent pour certaines étiologies et comorbidités. En revanche, cela n'est applicable que pour les malades ayant une pathologie du foie, compensée. La prise en charge de l'hémorragie, en particulier, reste endoscopique, voire écho-endoscopique et radiologique. Les limites de chacune de ces techniques interventionnelles sont encore à définir afin d'obtenir un traitement adapté pour chaque patient en fonction de la gravité de sa maladie hépatique, de la « cartographie » de son hypertension portale, du recours possible ou non à la transplantation et des conditions d'exercices, qui restent une réalité de terrain, à prendre en compte.

Bibliographie

1. Baker, C Smith, G Lieberman. The natural history of esophageal varices A study of 115 cirrhotic patients in whom varices were diagnosed prior to bleeding. The American Journal of Medecine. 1959; Vol 26, Issue 2, P228-237
2. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Journal of Hepatology. 2010; 53(4): 762-8.
3. Ali FS, Bader N, Zuberi BF, Rasheed T. Are we missing varices by implementing Baveno-VI recommendation of not screening patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease? Pak J Med Sci. 2022; 38(1):1-8.
4. Asesio N, Pollo-Flores P, Caliez O, Munteanu M, Ngo A, Ngo Y, *et al.* Baveno VI criteria as a prognostic factor for clinical complications in patients with compensated cirrhosis. Dig Liver Dis. 2022; 54(5): 645-53.
5. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, *et al.* Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. Hepatology. 2017; 66(6): 1980-8.
6. Cales P, Buisson F, Ravaioli F, Berger A, Carboni C, Marasco G, *et al*. How to clarify the Baveno VI criteria for ruling out varices needing treatment by noninvasive tests. Liver Int. 2019; 39(1): 49-53.
7. De Franchis R, Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015; 63(3): 743-52.
8. Dajti E, Ravaioli F, Marasco G, Alemanni LV, Colecchia L, Ferrarese A, *et al*. A Combined Baveno VII and Spleen Stiffness Algorithm to Improve the Noninvasive Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2022; 117(11): 1825-33.
9. Tellez L, Guerrero A, Albillos A. Update on the diagnosis and management of portal hypertension in cirrhosis according to the Baveno VII Consensus Conference recommendations. Rev Esp Enferm Dig. 2022; 114(9): 534-42.
10. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. Dig Liver Dis. 2023; 55(4): 431-41.
11. Segna D, Mendoza YP, Lange NF, Rodrigues SG, Berzigotti A. Non-invasive tools for compensated advanced chronic liver disease and portal hypertension after Baveno VII - an update. Dig Liver Dis. 2023; 55(3): 326-35.
12. Conn HO, Lebrec D, Terblanche J. The treatment of oesophageal varices: a debate and a discussion. J Intern Med. 1997; 241(2):103-8.
13. Zia HA, Aby ES, Rabiee A. An Update on the Management of Esophageal Variceal Hemorrhage. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021; 18(4): 179-83.
14. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, *et al.* Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. Gastroenterology. 2019; 156(4): 997-1009 e5.
15. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. Hepatology. 2008; 47(5):1764-72.
16. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. Therap Adv Gastroenterol. 2022; 15: 17562848221101712.
17. Rabiee A, Garcia-Tsao G, Tapper EB. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? Clin Liver Dis (Hoboken). 2022; 19(3): 118-23.
18. Abraldes JG, Caraceni P, Ghabril M, Garcia-Tsao G. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21(8): 2100-9.
19. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, *et al*. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022; 54(11): 1094-120.
20. Henry Z, Patel K, Patton H, Saad W. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(6):1098-107 e1.
21. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. Beyond the scope and the glue: update on evaluation and management of gastric varices. BMC Gastroenterol. 2020; 20(1): 361.
22. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, Crowell MD, Byrne TJ, Depetris G, *et al.* Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. Gastrointest Endosc. 2008; 68(2): 231-6.
23. Lee EW, Eghtesad B, Garcia-Tsao G, Haskal ZJ, Hernandez-Gea V, Jalaeian H, *et al*. AASLD Practice Guidance on the Use of TIPS, Variceal Embolization, and Retrograde Transvenous Obliteration in the Management of Variceal Hemorrhage. Hepatology. 2023.
24. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, Lv Y, Bucsics T, Rudler M, *et al.* TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. J Hepatol. 2023;79(3):692-703.
25. Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Alvarado-Tapia E, Aracil C, Masnou H, Villanueva C, *et al*. Pre-emptive TIPS for the treatment of bleeding from gastric fundal varices: Results of a randomised controlled trial. JHEP Rep. 2023; 5(6):100717.
26. Pohl J, Gebauer B, Gebert P, Tacke F, Wree A. Predicting survival after TIPS: Child Pugh score is not inferior to MELD and FIPS score - back to basics? J Hepatol. 2021;75(6):1505-6.
27. Garcia-Pagan JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020; 2(4):100122.
28. Rossle M. TIPS 25 years later. J Hepatol. 2013; 59(5):1081-93.
29. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, *et al.* Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. J Hepatol. 2017; 68(1): 73-81.
30. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. The New England journal of medicine 2010; 362(25): 2370-9
31. Eccles J, Falk V, Montano-Loza AJ, Zepeda-Gomez S. Long-term follow-up in patients with gastric antral vascular ectasia (GAVE) after treatment with endoscopic band ligation (EBL). Endosc Int Open. 2019; 7(12): E1624-E9.
32. Marsteller WF, Lewin DN, Reuben A. The biopsy GAVE the diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(9): e75-6.
33. Peng M, Guo X, Yi F, Shao X, Wang L, Wu Y, *et al.* Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12: 20406223211039696.
34. McCarty TR, Hathorn KE, Chan WW, Jajoo K. Endoscopic band ligation in the treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2021; 9(7): E1145-E57.
35. Hirsch BS, Ribeiro IB, Funari MP, de Moura DTH, Matuguma SE, Sanchez-Luna SA, *et al.* Endoscopic Band Ligation Versus Argon Plasma Coagulation in the Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Endosc. 2021; 54(5): 669-77.

36. Chalhoub JM, Umar J, Groudan K, Hamadeh N, Desilets DJ, Greeff Y. Endoscopic band ligation compared to thermal therapy for gastric antral vascular ectasia: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2021; 9(2):150-8.

37. Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, *et al.* Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: factors affecting development of esophageal varices. Gastrointest Endosc. 2002; 55(4): 512-7.

38. Bahdi F, George R, Patel K. EUS-guided coiling and cyanoacrylate injection of ectopic duodenal varices. VideoGIE. 2021; 6(1): 35-7.

39. Minowa K, Komatsu S, Takashina K, Tanaka S, Kumano T, Imura K, *et al*. Ectopic gastrointestinal variceal bleeding with portal hypertension. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2017 ; 9(12): 288-92.

40. Sarin SK, Kumar CKN. Ectopic varices. Clin Liver Dis (Hoboken). 2012; 1(5):167-72.

41. Baliss M, Patel D, Madi MY, Bazarbashi AN. EUS-Guided Vascular Interventions. J Clin Med. 2023; 12(6).

42. Bazarbashi AN, Thompson CC, Ryou M. Targeting the perforator vein: EUS-guided coil embolization for the treatment of bleeding rectal varices. VideoGIE. 2020 ; 5(9): 434-6.

43. Bazarbashi AN, Wang TJ, Jirapinyo P, Thompson CC, Ryou M. Endoscopic Ultrasound-Guided Coil Embolization With Absorbable Gelatin Sponge Appears Superior to Traditional Cyanoacrylate Injection for the Treatment of Gastric Varices. Clin Transl Gastroenterol. 2020; 11 (5): e00175.

44. Bazarbashi AN, Wang TJ, Thompson CC, Ryou M. Endoscopic ultrasound-guided treatment of gastric varices with coil embolization and absorbable hemostatic gelatin sponge: a novel alternative to cyanoacrylate. Endosc Int Open. 2020; 8(2): E221-E7.

45. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, *et al.* EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). Gastrointest Endosc. 2016 ; 83(6):1164-72.

46. Bhatia V. Endoscopic Ultrasound (EUS) for Esophageal and Gastric Varices: How Can it Improve the Outcomes and Reduce Complications of Glue Injection. J Clin Exp Hepatol. 2012; 2(1):70-4.

47. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). Gastrointest Endosc. 2011; 74(5):1019-25.

48. Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. World J Gastroenterol. 2014; 20(39):14230-6.

49. Han JH. Role of endoscopic ultrasound in the secondary prevention of gastric varices. Clin Endosc. 2023; 56(1): 50-2.

50. Irisawa A, Saito A, Obara K, Shibukawa G, Takagi T, Shishido H, *et al*. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. Gastrointest Endosc. 2001; 53(1):77-84.

51. Irisawa A, Shibukawa G, Obara K, Saito A, Takagi T, Shishido H, *et al*. Collateral vessels around the esophageal wall in patients with portal hypertension: Comparison of EUS imaging and microscopic findings at autopsy. Gastrointestinal Endoscopy. 2002; 56(2): 249-53.

52. Kalista KF, Hanif SA, Nababan SH, Lesmana CRA, Hasan I, Gani R. The Clinical Role of Endoscopic Ultrasound for Management of Bleeding Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. Case Rep Gastroenterol. 2022;16 (2): 295-300.

53. McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, Thompson CC, Ryou M. Combination therapy versus monotherapy for EUS-guided management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. Endosc Ultrasound. 2020; 9(1): 6-15.

54. Mukkada RJ, Antony R, Chooracken MJ, Francis JV, Chettupuzha AP, Mathew PG, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided coil or glue injection in post-cyanoacrylate gastric variceal re-bleed. Indian J Gastroenterol. 2018; 37(2):153-9.

55. Nagashima K, Irisawa A, Tominaga K, Kashima K, Kunogi Y, Minaguchi T, *et al.* The Role of Endoscopic Ultrasound for Esophageal Varices. Diagnostics (Basel). 2020;10(12).

56. Robles-Medranda C, Oleas R, Del Valle R, Binmoeller KF. EUS-guided therapy of gastric varices (with video). Endosc Ultrasound. 2020;9(5): 280-3.

57. Robles-Medranda C, Oleas R, Valero M, Puga-Tejada M, Baquerizo-Burgos J, Ospina J, *et al.* Endoscopic ultrasonography-guided deployment of embolization coils and cyanoacrylate injection in gastric varices versus coiling alone: a randomized trial. Endoscopy. 2020; 52(4): 268-75.

58. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, *et al.* EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). Gastrointest Endosc. 2013;78(5):711-21.

59. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M, Marcos-Sanchez F, Caunedo-Alvarez A, Ortiz-Moyano C, *et al.* EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. Gastrointest Endosc. 2007; 66(2): 402-7.

60. Thiruvengadam SS, Sedarat A. The Role of Endoscopic Ultrasound (EUS) in the Management of Gastric Varices. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(1):1.

61. Laleman W, Vanderschueren E, Van der Merwe S, Chang KJ. The use of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of portal hypertension. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2022; 60-61:101811.

62. Van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Kunda R, Everett SM, Lakhtakia S, Rimbas M, *et al*. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy. 2022;54(3): 310-32.

5

Les cinq points forts

- Chez un patient non obèse avec maladie chronique avancée du foie compensée, l'endoscopie de dépistage de varices œsogastriques peut être évitée si l'élastométrie est inférieure à 15 kPa et les plaquettes sont supérieures à 150 G/L
- En cas de maladie chronique avancée du foie décompensée, une endoscopie doit être réalisée pour le dépistage des varices œsogastriques
- La prophylaxie secondaire des varices œsophagiennes associe les bétabloquants et les ligatures, jusqu'à leur éradication endoscopique
- Le TIPS préemptif est indiqué dans les 72 h premières heures, idéalement dans les 24 h, dans les suites d'une hémorragie digestive contrôlée chez des patients à haut risque de récidive (Child B avec hémorragie active ou Child C inférieur à 14)
- Pour les varices gastriques hémorragiques, il n'y a pas de recommandation établie pour la prophylaxie secondaire ; l'échoendoscopie thérapeutique pourrait permettre de réaliser une prise en charge adaptée à la « cartographie » de l'hypertension portale du patient.

Comment bien réaliser une coloscopie en immersion ?

Romain LEGROS

2 avenue Martin-Luther-King - 87000 Limoges (France)
Rom1.legros@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le principe et les modalités de réalisation d'une coloscopie en immersion
- Connaître ses indications
- Connaître ses performances diagnostiques par rapport à une coloscopie standard

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Coloscopie ; Eau ; Qualité

ABRÉVIATIONS

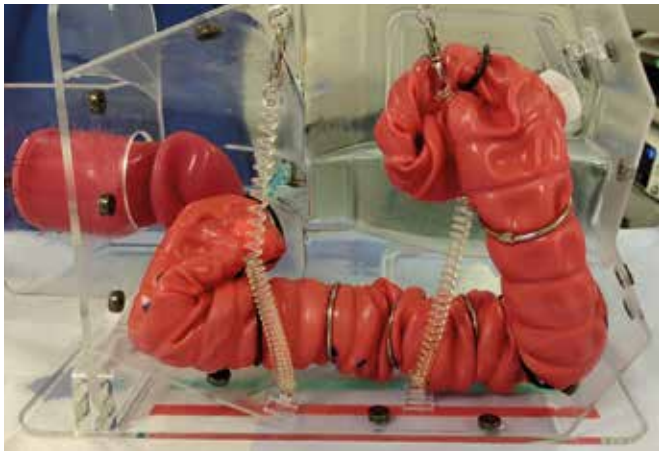
Non communiquées

Introduction

Depuis 1984, il est décrit que l'adjonction d'eau facilite le passage du colon sigmoïde (1). La coloscopie assistée par l'eau a été utilisée ensuite pour améliorer la tolérance lorsqu'elle est réalisée sans anesthésie générale. L'eau est instillée pour faciliter l'avancée du coloscope en évitant les boucles, la progression peut se finir à l'air. L'eau est aspirée au retrait, elle est appelée « water immersion » dans la littérature (2). Le Dr Leung a proposé de faire évoluer la technique en décrivant la coloscopie par « water exchange » (3) : en lavant et aspirant continuellement lors de la progression, on remplace complètement l'air et les résidus par de l'eau claire. Le principe est de progresser dans un côlon entièrement immergé et limpide mais non distendu jusqu'au cæcum. L'insufflation n'est utilisée qu'au retrait pour l'analyse de la muqueuse. L'utilisation de l'eau facilite la progression, le lavage améliore les performances diagnostiques.

Figure 1 : Boucle sigmoïdienne alpha remplie d'air

Figure 2 : Boucle sigmoïdienne alpha remplie d'eau



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

Principe

Le franchissement du côlon sigmoïde est un moment clé lors de la progression en coloscopie. Il est mobile et forme une boucle physiologique sujette à de nombreuses variations anatomiques. L'insufflation et la progression d'un endoscope rigide au sein des parties mobiles du côlon accentuent les boucles, étirent la paroi et entraînent inconfort et augmentent le risque de perforation. L'idéal est donc de progresser en prévenant la formation de ces boucles.

En décubitus latéral gauche, l'ascension de l'air ou du CO_2 au-dessus du liquide accentue cette boucle sigmoïdienne (figures 1 et 2). Le fait de remplacer tout gaz par de l'eau permet, grâce à la gravité, de maintenir cette boucle sigmoïdienne vers le bas. Le sigmoïde devient rectiligne, son franchissement est plus aisé et le poids de l'eau évite que la boucle se reforme.

Technique

On utilise préférentiellement de l'eau bactériologiquement maîtrisée à température ambiante (4) dans un contenant réutilisable, que l'on instille à l'aide d'une pompe à lavage (5). Bien qu'il n'y ait pas de limite de volume, il faut en moyenne 800 ml d'eau pour réaliser une coloscopie complète à l'eau.

Après avoir coupé la pompe d'insufflation et après avoir aspiré l'air et résidus dans le rectum, on se positionne au niveau de la charnière recto sigmoïdienne. On introduit alors de l'eau puis on progresse doucement vers la convergence des plis. Il faut mettre suffisamment d'eau pour permettre le passage de l'endoscope tout en aspirant le surplus dès qu'une distension est constatée. En l'absence de lumière visible les mouvements de rotation et de retrait vont permettre l'ouverture des angles et la prévention des boucles. Tout au long de la progression les poches d'air sont aspirées et l'eau teintée est remplacée par de l'eau claire. Les matières adhérentes sont décollées puis aspirées sous l'eau. La progression peut nécessiter appui abdominal et changements de position comme pour toute coloscopie. La sémiologie endoscopique est modifiée par l'immersion (figures 3 à 7 : fossette appendiculaire, valvule iléo-cæcale, orifices diverticulaires, polypes) mais reste simple. Le retrait se fait en insufflation après avoir aspiré l'eau résiduelle.

Résultats

Il faut 50 cas en autonomie pour acquérir la technique (7). La durée totale de procédure est allongée seulement de 2 minutes en moyenne (2).

Il s'agit de la technique de référence pour l'exploration des patients non sédatés. L'utilisation de l'eau diminue les douleurs et permet d'obtenir un meilleur taux d'intubation caecale que la coloscopie à l'air (2).

Figure 3 : Orifices diverticulaires

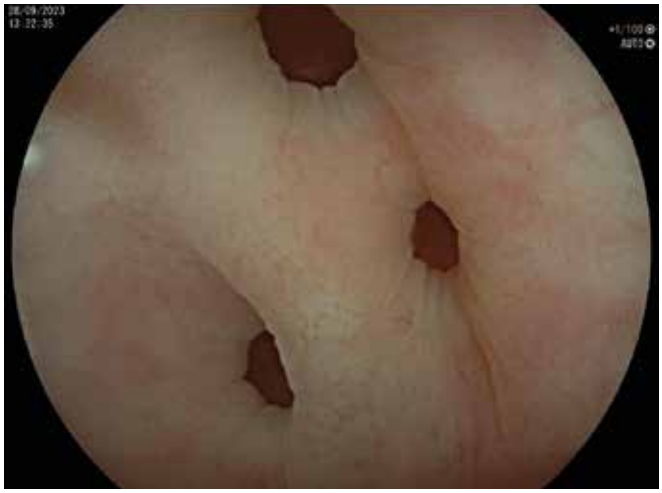


Figure 4 : Adénome en immersion

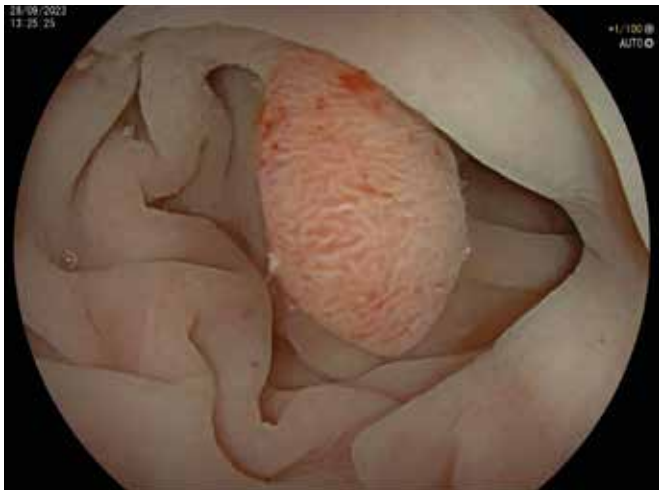


Figure 5 : Polype hyperplasique en immersion

La coloscopie en « water exchange », c'est-à-dire en s'astreignant à laver et aspirer pour ne laisser dans le côlon que de l'eau claire en quantité suffisante pour la progression permet d'améliorer la qualité de la coloscopie. Lorsqu'on compile dix-sept études prospectives randomisées dans une méta analyse, on retrouve un taux de détection d'adénome à

Figure 6 : valvule iléo cæcale

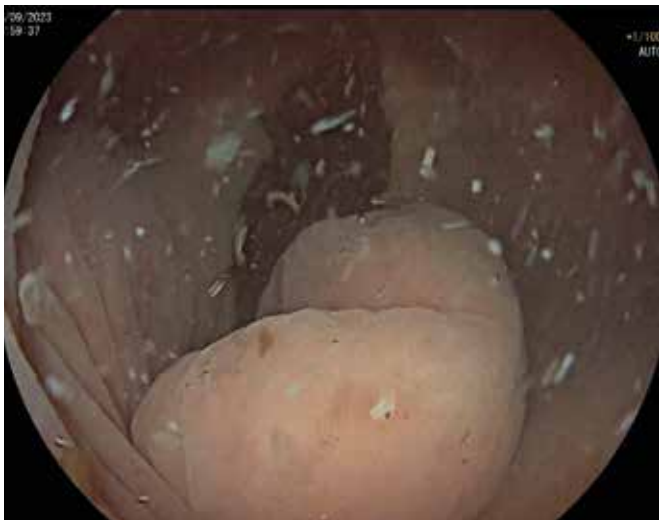
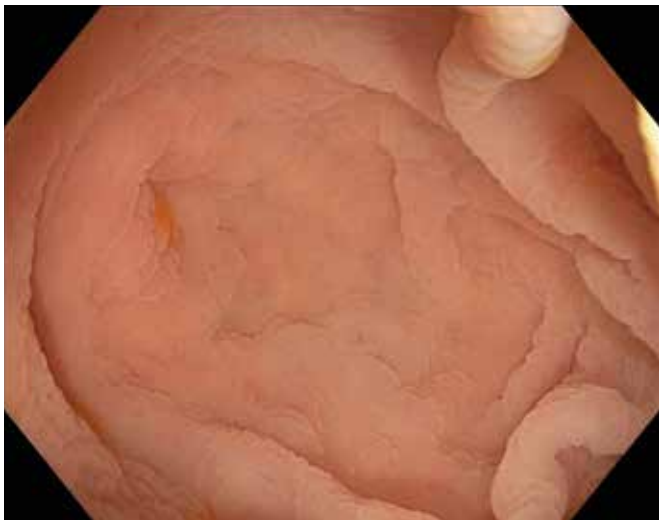


Figure 7 : Fossette appendiculaire



41,7 % alors qu'il est de 34,4 % si on utilise uniquement l'eau pour progresser dans le sigmoïde (« water immersion ») et 30,2 % en cas de coloscopie à l'air. La coloscopie en « water exchange » a un taux de détection d'adénome significativement supérieur à celui de la coloscopie en « water immersion » avec un odds ratio à 1,31 IC 95 % [1,12-1,55] et également supérieur à celui de la coloscopie à l'air avec un odds ratio à 1,40 IC 95 % [1,22-1,62]. Ces différences se retrouvent dans le côlon droit et pour les lésions festonnées (6).

La coloscopie en « water exchange » facilite la progression, augmente la sécurité et améliore la performance diagnostique sans surcoût ; elle est devenue la méthode de référence de l'exploration colique.

Références

1. A Technique to Facilitate Colonoscopy in Areas of Severe Diverticular Disease. N Engl J Med. mars 1984;310(9):598-598.
2. Cadoni S, Ishaq S, Hassan C, Falt P, Fuccio L, Siau K, *et al*. Water-assisted colonoscopy: an international modified Delphi review on definitions and practice recommendations. Gastrointest Endosc. juin 2021;93(6):1411-1420.e18.
3. Leung JW, Mann S, Leung FW. Options for screening colonoscopy without sedation: a pilot study in United States veterans. Aliment Pharmacol Ther. 15 août 2007;26(4):627-31.
4. Lee BY, Katon R, Herzig D, Fennerty MB. Warm water infusion during sedated colonoscopy does not decrease amount of sedation medication used. Gastrointest Endosc. déc 2012;76(6):1182-7.
5. Avis relatif a l'utilisation d'eau bacteriologiquement maitrisee (EBM) au cours des coloscopies assistees a l'eau, SFED, SF2H [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.sfed.org/article/nouvelle-recommandation-sfed-sf2h
6. Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, *et al*. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. Gastrointest Endosc. 2018;88(4):589-597.e11.
7. Ramirez FC, Leung FW. The water method for aiding colonoscope insertion: the learning curve of an experienced colonoscopist. 1(3).

4

Les quatre points forts

- L'adjonction d'eau lors d'une coloscopie prévient la formation des boucles et facilite la progression.
- La coloscopie en immersion est une technique simple et sans risque qui peut s'apprendre en autonomie.
- C'est la technique à privilégier pour l'exploration des patients non sédatés.
- L'exploration en immersion permet d'obtenir un meilleur taux de détection d'adénomes que la coloscopie en insufflation.

HÉPATOLOGIE

HÉPATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Cytolyse chronique : quand on ne trouve rien ?

Thierry FONTANGES (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Laquelle de ces propositions est exacte ?

- ❍ A. Des transaminases subnormales et fluctuantes ne justifient pas d'expertise hépatique.
- ❍ B. La valeur normale des transaminases dépend du sexe, de l'âge, de l'ethnie et de l'IMC.
- ❍ C. Contrairement aux macro-amylases, les macro-transaminases n'existent pas.
- ❍ D. La cytolyse hépatique correspond uniquement à une nécrose hépatocytaire.
- ❍ E. Les ALAT sont présentes dans le foie, le muscle, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas.

Question 2

1 seule réponse exacte

Une cytolyse hépatique chronique minime ou faible (<3,5N) :

- ❍ A. Justifie d'emblée un bilan complémentaire exhaustif à visée étiologique.
- ❍ B. Est synonyme d'une pathologie sans gravité.
- ❍ C. Ne justifie plus de biopsie hépatique du fait de l'utilisation des tests non invasifs de fibrose.
- ❍ D. Incite à proposer des conseils hygiéno-diététiques en première intention après recherche de facteurs de co-morbidités hépatiques.
- ❍ E. n'impacte pas l'espérance de vie.

Question 3

1 seule réponse exacte

Laquelle de ces propositions est exacte ?

- ❍ A. Le syndrome métabolique est la conséquence exclusive du mode de vie.
- ❍ B. Des prédispositions génétiques au syndrome métabolique sont identifiées.
- ❍ C. La stéatose hépatique est synonyme de surpoids ou d'obésité.
- ❍ D. La maladie cœliaque s'accompagne toujours de cytolyse hépatique.
- ❍ E. Les marqueurs non invasifs de fibrose ont remplacé la biopsie hépatique.

➔ Cirrhose et insuffisance rénale

Florent ARTRU (Rennes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant l'insuffisance rénale aiguë chez le malade cirrhotique :

- ❍ A. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est associée à une majoration du risque de décès de 50 %.
- ❍ B. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est associée à une majoration du risque de décès de 100 %.
- ❍ C. Tous les patients avec insuffisance rénale aiguë de stade 1 doivent bénéficier d'une expansion volémique par albumine concentrée à 1 g/kg/jour pendant 2 jours.
- ❍ D. Le traitement par B-bloquant doit être poursuivi à la phase initiale de l'insuffisance rénale aiguë.
- ❍ E. La nécrose tubulaire aiguë et le syndrome hépatorénal sont parmi les causes les plus fréquentes des insuffisance rénales aiguës de stade ≥ 1B.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome hépato-rénal :

- ❍ A. La physiopathologie du syndrome hépatorénal inclut la vasoconstriction splanchnique en lien avec une diminution des résistances vasculaires intra-hépatiques.
- ❍ B. La physiopathologie du syndrome hépatorénal inclut une activation compensatrice des systèmes vasoconstricteurs (NO, prostaglandines et endocannabinoïdes).
- ❍ C. L'hypovolémie efficace est au centre de la physiopathologie du syndrome hépatorénal.
- ❍ D. Le traitement de première ligne du syndrome hépatorénal associe noradrénaline et expansion volémique par cristalloïdes.
- ❍ E. La transplantation hépatique ne doit être discutée que chez les patients réfractaires au traitement médical du syndrome hépatorénal.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes :

- ❍ A. Environ 3 à 5 % des patients candidats à la transplantation hépatique ont une insuffisance rénale chronique.
- ❍ B. L'augmentation du nombre de candidats à la transplantation hépatique avec insuffisance rénale chronique est en partie liée à l'augmentation de la fréquence du syndrome métabolique.
- ❍ C. La transplantation combinée foie-rein est recommandée chez les patients avec indication de transplantation hépatique et eDFG ≤ 60 ml/min depuis plus de 3 mois.
- ❍ D. La transplantation combinée foie-rein est recommandée chez les patients avec indication de transplantation hépatique et eDFG ≤ 35 ml/min depuis moins de 3 mois.
- ❍ E. L'épuration extra-rénale devrait être proposée à tous les patients cirrhotiques avec insuffisance rénale chronique non éligibles à la transplantation, quel que soit le stade de la maladie hépatique.

➔ Maladies hépatiques liées à la grossesse

Juliette VERLYNDE (Dunkerque)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les paramètres suivants, lequel est modifié de manière physiologique au cours de la grossesse ?

- ❍ A. L'ASAT.
- ❍ B. L'ALAT.
- ❍ C. Le taux de prothrombine (TP).
- ❍ D. La GGT.
- ❍ E. Les phosphatases alcalines (PAL).

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les traitements suivants, lequel améliore le prurit maternel et le pronostic fœtal au cours de la cholestase intrahépatique gravidique ?

- ❍ A. L'acide ursodésoxycholique.
- ❍ B. La corticothérapie.
- ❍ C. Les antihistaminiques.
- ❍ D. La cholestyramine.
- ❍ E. Les émollients.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle symptomatologie du troisième trimestre doit faire évoquer une stéatose hépatique aiguë gravidique ou une prééclampsie compliquée ?

- ❍ A. Une asthénie.
- ❍ B. Une pâleur avec anémie sévère.
- ❍ C. Des œdèmes.
- ❍ D. Des signes digestifs : douleur abdominale, vomissements.
- ❍ E. Un prurit réfractaire.

➔ Maladies vasculaires du foie (hors thrombose porte)

Laure ELKRIEF (Tours)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome de Budd-Chiari :

- ❍ A. La biopsie hépatique est l'examen de 1re intention pour le diagnostic.
- ❍ B. La cause la plus fréquente est le syndrome myéloprolifératif.
- ❍ C. La recherche de la mutation du gène de la calréticuline (CALR) doit être réalisée en première intention.
- ❍ D. L'ascite est une complication rare du syndrome de Budd-Chiari.
- ❍ E. Les anticoagulants ne sont indiqués que chez les malades ayant une thrombophilie.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant la maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) :

- ❍ A. Le diagnostic de MVPS ne doit être évoqué qu'après avoir écarté les causes classiques de maladie chronique du foie.
- ❍ B. Une hypertension portale sévère contrastant avec une élasticité hépatique < 10 kPa permet un diagnostic de certitude de MVPS.
- ❍ C. La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic.
- ❍ D. Les anticoagulants sont recommandés pour prévenir la survenue d'une thrombose porte.
- ❍ E. Le MELD peut être utilisé pour sélectionner les malades candidats à un TIPS.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions concernant les anticoagulants en cas de maladie vasculaire du foie :

- ❍ A. Les héparines non fractionnées sont recommandées à la phase initiale.
- ❍ B. Les anticoagulants oraux directs sont contre indiqués en cas de maladie vasculaire du foie associée à un syndrome myéloprolifératif.
- ❍ C. La pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique.
- ❍ D. L'indication des anticoagulants doit être réévaluée chaque année.
- ❍ E. Les anticoagulants oraux sont contre indiqués en cas d'hypertension portale sévère.

➔ Troubles de l'usage d'alcool : Boîte à outils pour l'hépato-gastro-entérologue

Hélène Donnadieu (Montpellier)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes :

- ❍ A. La consommation excessive d'alcool en France est responsable de la majorité des décès évitables.
- ❍ B. La consommation excessive d'alcool n'est pas associée à une augmentation du risque de cancers.
- ❍ C. La consommation excessive d'alcool est définie par la consommation de plus de 10 portions d'alcool par semaine avec plus de 2 verres par occasion et avec moins de 2 jours sans alcool.
- ❍ D. Il n'existe aucun traitement recommandé dans le sevrage en alcool.
- ❍ E. Les traitements addictolytiques ne sont pas efficaces dans l'accompagnement de l'addiction à l'alcool.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le test spécifique de repérage du mésusage d'alcool ?

- ❍ A. Le test de Fagerström.
- ❍ B. Le test ASSIST.
- ❍ C. La gamma GT.
- ❍ D. Le test AUDIT.
- ❍ E. Le VGM.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le médicament addictolytique le plus étudié dans la cirrhose décompensée liée à l'alcool ?

- ❍ A. Le baclofène.
- ❍ B. La naltrexone.
- ❍ C. La méthadone.
- ❍ D. Le disulfiram.
- ❍ E. Le diazepam.

Cytolyse chronique : quand on ne trouve rien ?

Thierry FONTANGES

1583 route du Dauphiné, 38300 Maubec (France)
thel.fontanges@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les causes fréquentes de cytolyse chronique et le bilan étiologique de première intention
- Connaître les causes rares de cytolyse chronique et savoir mener une enquête étiologique hiérarchisée
- Savoir quand réaliser une biopsie hépatique
- Connaître les nouveaux outils diagnostiques des causes rares

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

cytolyse hépatique ; démarche diagnostique

ABRÉVIATIONS

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil
ACAN : Ac anti-nucléaires
Ac antiLKM1 : Ac anti liver-kidney de type 1(Ac anti-foie et rein)
AML : Ac anti-muscles lisses
Ac LC1 : Ac anti liver cytosol de type 1
CST : coefficient de saturation de la transferrine
A1AT : alpha 1 antitrypsine
GGT : gamma glutamyl transpeptidase
CDT : Carboxy Desoxy Transférase
SLA : serum liver antigen
VGM : Volume Globulaire Moyen
REC : rapport cuivre échangeable/cuprémie

Introduction

La cytolyse chronique (augmentation des transaminases) est rapportée chez près de 3 % de la population adulte (1, 2). De nombreuses recommandations sont publiées mais il n'y a pas de consensus (3, 4). Le cheminement du raisonnement doit être minutieux,rationnel : le patient consulte souvent avec de nombreux examens déjà réalisés. Le clinicien se doit de reprendre étape par étape et d'être curieux. À l'issue d'un bilan classique, un diagnostic est évoqué dans la majorité des cas : le patient entrera alors dans un parcours de soin adapté à la situation. Cependant, dans près de 10 % des cas (1, 2, 5) un bilan de seconde intention est proposé : recherche d'une pathologie hépatique plus rare ou recherche d'une cause extra-hépatique. Si une affection hépatique est retenue, le praticien devra évaluer le degré de fibrose : on dispose de techniques non invasives simples qu'il faut savoir interpréter avec prudence. La biopsie hépatique garde une place importante pour diagnostiquer une pathologie inhabituelle, mais aussi pour en connaître la sévérité. Notre article se focalisera exclusivement sur une cytolyse chronique en l'absence de cholestase.

Rappel concernant les transaminases

Il s'agit d'enzymes (aminotransférases) dont le rôle est essentiel dans la désamination des acides aminés et dans la néoglyconéogénèse. Il existe 2 aminotransférases : l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT).

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

L'ALAT est présente dans le foie, très peu dans les muscles, l'ASAT dans le foie, le cœur et le muscle, et en petite quantité dans le cerveau, le rein, le pancréas, le poumon, les globules rouges et blancs (6, 7, 8, 9). La valeur normale des transaminases dépend de plusieurs paramètres (10) :

- données liées à l'individu : âge, origine ethnique (11), grossesse (3e trimestre) ;
- techniques de laboratoire.

Il est préférable de les doser à jeun. Il existe en effet un rythme circadien (12). La technique de dosage est variable selon les laboratoires (chromatographie, fluorimétrie, spectrophotométrie, colorimétrie).

Quelle est la valeur normale des transaminases (10,13) ?

Il n'y a pas vraiment de consensus. On retiendra les valeurs suivantes comme valeurs standards :

- pour les ASAT : 8-30 unités internationales par litre (UI/L) pour les hommes et 6-25 UI/L pour les femmes ;
- pour les ALAT : 8-35 UI/l pour les hommes et 6-25 UI/L pour les femmes. Certains préconisent des taux inférieurs : 30UI /L chez l'homme et 19 UI/ML chez la femme (13).

En pratique, la valeur normale au sein de la population générale peut atteindre 40 UI/ml (6) : en effet, de nombreux travaux montrent que le taux de transaminases est corrélé au poids ou au rapport tour de hanche/tour de taille (14, 15, 16, 17). Ainsi, pour éviter ce biais, des valeurs plus basses doivent être retenues comme valeurs normales chez des sujets sans surpoids.

Le taux de transaminases est également corrélé à l'espérance de vie, même à un taux normal : un taux d'ALAT compris entre 20 et 29 UI/ml comparé à un taux d'ALAT< 20 UI/ml augmente le risque de décès lié au foie d'un facteur 2,9, un taux entre 30 et 39 UI/ml d'un facteur 9,5 (18, 19, 20). La cytolyse traduit une souffrance de l'hépatocyte : la perméabilité accrue de la membrane cellulaire libère les enzymes ; la nécrose n'est pas nécessaire pour constater une hypertransaminasémie.

En pratique, on distingue 3 niveaux de cytolyse :

- minime ou faible (< 3,5N) ;
- intermédiaire ou modérée ;
- sévère (> 10N).

Prise en charge d'un patient consultant en raison d'une cytolyse chronique

Pour considérer une cytolyse chronique il importe :

- de disposer de plusieurs contrôles de transaminases sur une période d'au moins 6 mois ; en effet on peut observer une normalisation spontannée des transaminases dans 26 à 73 % (21). Dans la très grande majorité des cas, le rapport ALAT/ASAT est >1 et la cytolyse minime ou faible.
- de disposer d'un bilan minimum initial comportant : gamma-GT et bilirubine. Dans notre situation de cytolyse isolée, ce bilan est normal.

À l'issue de ce constat, le praticien reprendra de façon méthodique l'interrogatoire avec anamnèse familiale et personnelle

- antécédents familiaux : notion de diabète, de maladies hépatiques ou cardiovasculaires, maladies dysimmunitaires ;
- antécédents personnels : diabète traité ou non (glycémie> 1,26 g/l, Hb glyquée> 6,5 %) (22), pathologie thyroïdienne ;
- habitudes de vie actuelles ou passées, voyages dans des zones d'endémie virale, environnement familial, comportement à risque. Transfusions anciennes (avant 1992), acupuncture, tatouages et piercing anciens ou dans des conditions d'hygiène sous optimales ;
- recherche d'un terrain allergique ;
- habitudes alimentaires (étude qualitative et quantitative) en s' aidant idéalement d'un support visuel ;
- activité physique ;
- consommation d'alcool passée et actuelle (idéalement utiliser une grille d'évaluation : une consommation quotidienne de plus de 20 g chez la femme et de 30 g chez l'homme est un facteur indépendant de cytolyse hépatique (23) ;
- tabagisme actif (tabac, cannabis) ;
- consommation de substances « illicites ».

L'interrogatoire va également se porter sur les traitements actuels et passés, sachant que la liste des médicaments potentiellement hépatotoxiques est longue. Cette hypothèse est évoquée dans près de 10 % des cas, mais écartée une fois sur deux après étude approfondie. On peut s'aider d'un site utile : refheps@advicemedica.com.

Des scores d'évaluation de causalité peuvent être utilisés (24, 25) : Diagnostic Scale (26) ou Clinical diagnostic Scale (27). Parmi les médicaments les plus souvent concernés, citons les psychotropes, anticonvulsivants, anti-inflammatoires et analgésiques, hypolipémiants, antidiabétiques, anticoagulants, amiodarone et anti-infectieux notamment antituberculeux mais aussi des antibiotiques ou des antiviraux... Il faut bien penser à interroger le patient sur une éventuelle consommation de produits à base de plantes, de substances énergétiques, d'anabolisants ! La législation européenne n'impose aucun contrôle, contrairement aux USA, et il est aisé pour une personne de commander ces substances sur internet (28, 29). On connaît également la toxicité de certaines herbes chinoises, des herbes Ayurvedic, des extraits de thé vert (Camellia sinensis) en relation avec des polyphenolic flavanols, mais aussi du Garcinia cambodgia (Malabar tamarind), des Ephedra sinica, Kava Kava, Withania somnifera, Ma huang. On évaluera la toxicité de telles substances en se référant à l'échelle probabiliste RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) (28).

L'examen clinique est l'étape suivante

Le patient est le plus souvent asymptomatique, mais parfois peut consulter pour une asthénie, motif de découverte d'une cytolyse (31) :

- Calcul de l'IMC (Index de Masse Corporel : surpoids si IMC> 25 kg/m^2, obésité si> 30 kg/m^2 calcul du rapport

périmètre ombilical / tour de taille. Le tour de taille retenu comme normal est< 88 cm chez la femme et< 102 cm chez l'homme. Les pays occidentaux sont particulièrement concernés par l'obésité ; la population américaine obèse a augmenté de 22,9 % à 30,5 % entre 1988 et 2000 (32) et en France selon l'OCDE le taux d'obésité chez les adultes passant de 9 % en 2000 à 14 % en 2019.

À l'inverse, une maigreur excessive doit faire penser à une anorexie, source de cytolyse.

Prise de la tension artérielle. Beaucoup de patients n'ont plus de médecin traitant d'où l'importance de ce geste.

Bien sûr, examen somatique à la recherche des signes indirects d'hépatopathie chroniques.

À ce stade, on s'oriente déjà vers des diagnostics possibles et on peut proposer la stratégie suivante à titre diagnostique

- suspension des médications non obligatoires transitoirement, ou substitution par d'autres reconnues *a priori* sans risque d'hépatotoxicité, qu'il s'agisse d'allopathie, de produit de phytothérapie, d'anabolisants et de substances pour le bien-être.
- proposer une alimentation supprimant les graisses polyinsaturées et les sucres d'absorption rapide : il est important d'être concret en n'hésitant pas à donner une liste d'aliments et de boissons à proscrire transitoirement (type pizza, hamburger, hot dogs, chips, cookies, biscuits, bonbons, soda et boissons industrielles) (33, 34). En revanche, on peut conseiller l'utilisation d'huile d'olive (riche en acides gras mono saturés) (35).

Certaines erreurs diététiques peuvent entraîner une cytolyse même en l'absence de surpoids (36) et au fil du temps le risque est de voir apparaître un syndrome métabolique (37). Le risque de cytolyse est corrélé à la consommation hebdomadaire de fast food (38). Une consultation auprès d'un(e) diététicien(ne) peut être proposée, mais le praticien peut déjà donner en premère intention les règles générales d'une alimentation équilibrée.

- on conseillera bien sûr d'éviter toute boisson alcoolisée : l'interrogatoire dans ce domaine est souvent assez aléatoire.
- une élévation isolée des transaminases peut aussi être en relation avec une consommation importante de café torréfié (au-delà de 5 à 6 tasses soit près d'un litre) : on incitera le patient la diminution de cette consommation, pourrait être suffisante pour normaliser la biochimie hépatique (39).

La consommation de tabac est également évoquée et serait un paramètre pourvoyeur de fibrose (40).

On propose de revoir le patient au minimum 4 à 6 semaines plus tard (3, 4, 41) avec la réalisation quelques jours précédant la consultation

- d'un contrôle de transaminases à jeun en conseillant également d'éviter un sport intensif avant cet examen sanguin (42). Un dosage de CPK peut être ajouté à ce contrôle des transaminases si on a un doute sur une origine musculaire ;
- une Numération-Formule sanguine si on a une arrière-pensée de toxicité médicamenteuse ou de contexte allergique à la recherche d'une hyperéosinophilie ;
- une échographie doppler hépatique si cet examen n'a pas été effectué récemment ;
- des sérologies virales B ou C.

Contrôle de la cytolyse

À l'issue de cette prise en charge trois situations sont envisageables :

- Soit le bilan s'est strictement normalisé : l'important est de discuter des conséquences pratiques concernant l'hygiène de vie au quotidien, mais aussi d'avoir identifié des facteurs de risque de fibrose hépatique (consommation excessive d'alcool, diabète, obésité) pour proposer une évaluation de cette fibrose par un test Fib-4 complété si besoin d'un test de seconde ligne dans le but d'un suivi spécialisé. On vérifiera toujours la négativité des sérologies B et C et la normalité de l'échographie hépatique.
- Soit on observe une amélioration significative du bilan sans normalisation : en cas de négativité des sérologies B et C et après avoir éliminé une pathologie obstructive ou tumorale à l'échographie, on peut encourager le patient à poursuivre les efforts avant de contrôler à nouveau le bilan ; si l'on pense à une consommation d'alcool encore significative mais sous-estimée, on peut s'aider d'un dosage de CDT (transferrine Carbohydrate déficiente) (43). Si les transaminases ne se sont toujours pas normalisées, on passe à la proposition suivante.
- Soit le bilan révèle une cytolyse persistante sans amélioration sans cause virale ou morphologique, dans ce cas on envisage un bilan que nous allons détailler.

Quel bilan envisager devant une cytolyse chronique confirmée et persistante ?

Un certain nombre d'examens aura déjà été réalisé dans le bilan initial et sera revu.

On évoquera une pathologie musculaire si ASAT>ALAT et on dosera les CPK. On s'aidera de l'interrogatoire. Si cette origine musculaire se confirme,une consultation spécialisée à la recherche d'une myopathie, d'une myosite (44) sera proposée.

Une fois l'origine musculaire écartée, le bilan est assez standardisé et comportera des examens complémentaires (*cf.* tableau) reprenant les grandes étiologies à rechercher systématiquement.

Remarques :

Les virus

La présence d'un ADN viral B positif et quantifiable en l'absence d'AgHBs et/ou d'ac-antiHBc peut correspondre en présence d'une cytolyse isolée à une très rare infection à VHB occulte en Occident (46) certainement plus fréquente dans la population asiatique (47).

Tableau : Bilan d'hépatopathie en première intention

Étiologie	1re intention	2e intention	Contexte
Syndrome métabolique	Glycémie Hb glyquée Cholestérol HDL Triglycérides	Test HOMA	Surpoids/obésité Rechercher un SAOS Ferritine (CST normal) et uricémie souvent augmentés (45) Écho : stéatose
Alcool	Interrogatoire Gamma-GT VGM	CDT	Examen clinique ASAT>ALAT
VHB	AgHBs, Ac-antiHBc	ADN du VHB AgHBe/Ac-antiHBe	Contexte géographique souvent évocateur
VHC	Ac-antiVHC	ARN du VHC (PCR)	Conduites à risque ? Antécédent transfusionnel Acupuncture, tatouage, piercing anciens
Autoimmunité	Électrophorèse protéines ACAN Antimuscles lisses Ac anti LKM1	Ac-anti LC1 et SLA Groupage HLA (HLA A1B8 DR3/4)	Surtout la femme (> 40 ans) ATCD de dysthyroïdie
Hémochromatose	Ferritine, CST	Recherche mutation Gène HFE (C282Y)	Si doute : quantification hépatique du fer en IRM Enquête génétique (gène HFE)
Maladie de Wilson	Céruloplasmine	Cuprémie, Cuprurie /24 h Cuivre échangeable (REC)	Sujets plutôt jeunes Troubles neuro-psychiatriques Examen ophtalmologique
Déficit en A1AT	Dosage A1AT Electrophorèse des protéines	Phénotypage	Antécédents familiaux d'hépatopathie, voire de cirrhose Recherche d'un emphysème

Concernant le VHC, en l'absence d'immunodépression profonde, il n'est pas recommandé de détecter un ARN viral C en l'absence d'Ac antiVHC.

Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique se définit par l'association complète ou partielle des paramètres suivants chez un sujet caucasien (48-50) : IMC> 25 kg/m^2 et/ou la mesure du périmètre ombilical et du tour de taille, HTA (TA> 140/90 mmHg) traitée ou non, glycémie> 1,26 g/l ou diabète traité, cholestérol HDL< 0,40 g/l, triglycérides> 1,70 g/l. Le surpoids ou l'obésité sont fréquemment associés à ce syndrome mais cette règle n'est pas absolue. Un travail rétrospectif (51) confirme la forte relation entre cytolyse chronique et diabète, que le diabète soit connu ou non,traité ou non. Il est également intéressant de souligner la découverte fréquente, à partir de cette cytolyse, d'un diabète jusque-là méconnu dans plus de 44 % de ces sujets. De même, une hyperferritinemie peut être constatée en dehors de toute hémochromatose, dans le contexte dysmétabolique : elle est généralement modérée et à coefficient de saturation de la transferrine (CST) normal (52).

L'hépatite auto-immune

Dans sa forme « pure », il n'y a pas de cholestase. Sinon il s'agit d'un syndrome de chevauchement. Il en existe 2 types : HAI type 1 : positivité des ACAN (dont anti SLA) et/ou Ac anti Muscles lisses et HAI type 2 : Ac antiLKM1 et/ou ac Anti-cytosol de type 1 positifs. Si ces anticorps sus cités sont négatifs, on complètera par le dosage des Ac dirigés contre l'Ag soluble du foie. L'appartenance à un groupe HLA A1B8 DR3 ou DR4 peut renforcer l'hypothèse diagnostique (53).

L'hémochromatose

Une hyperferritinémie> 1 000 ng/ml justifie la réalisation d'une IRM hépatique même si le CST est normal (recommandations EASL) : une concentration hépatique en fer élevée (> 3N) permet d'évoquer une possible hémochromatose de type IV (mutation du gène de la ferroportine) alors qu'une concentration hépatique subnormale suggère une hépatosidérose observée dans le syndrome métabolique.

La maladie de wilson

La constatation d'une stéatose échographique ou de signes neuro-psychiatriques doivent faire évoquer cette affection en particulier chez un sujet jeune. Une cuprurie augmentée avec cuprémie et ceruloplasmine abaissées peuvent suggérer le diagnostic ainsi que le dosage du REC (cuivre échangeable)> 18,5 %. Un examen ophtalmologique recherchera un anneau de Kayser Fleischer, pathognomonique de cette maladie. La confirmation diagnostique est génétique par la recherche d'une mutation du gène ATP7B.

Le déficit en alpha1 antitrypsine

Chez le sujet présentant un phénotype Z ou ZZ, la pathologie pulmonaire est au premier rang. Chez le sujet hétérozygote, ce diagnostic est méconnu et largement sous-évalué (4). La présence d'une mutation à l'état hétérozygote peut aggraver la maladie hépatique liée à une autre cause.

L'échographie doppler hépatique : un examen essentiel ! Il doit être réalisé normalement dès la survenue de la cytolyse pour éliminer une obstruction biliaire, vasculaire et une pathologie tumorale évidente. Elle comportera une évaluation de la taille, de l'échogénicité, des contours du foie. L'échographie

présente une très bonne sensibilité et spécificité pour identifier la stéatose (48-50, 54). Il est intéressant de souligner la possible découverte d'une stéatose échographique rapportée à une cause métabolique en dehors de tout contexte d'obésité dans 7,4 à 19 % (50).

Lorsque le patient est peu échogène mais aussi pour aider au diagnostic étiologique (*cf.* tableau ci-dessus), une IRM sera proposée.

La tomodensitométrie ne fait pas partie d'un bilan de cytolyse isolée.

Que penser et faire quand l'ensemble de ce bilan est négatif ?

Il convient de réinterroger le patient sur l'absence de consommation de substances toxiques (phytothérapie, compléments nutritionnels, alcool, cannabis et autres substances illicites…)

Tout d'abord évoquer une maladie cœliaque (55)

Il s'agit d'un piège diagnostique car la symptomatologie clinique n'est pas toujours au premier plan laissant le doute sur une banale colopathie fonctionnelle. La fréquence de cette affection est variable selon les études (de 0,5 % à 9,3 % (56) mais en présence d'une maladie cœliaque, une hypertransaminasémie est fréquente (57) et dépend de l'origine éthnique. On recherchera la présence d'Ac anti-transglutaminases, d'ac anti-endomysium et Ac anti-gliadine. On réalisera des biopsies duodénales à la recherche d'une atrophie villositaire totale ou partielle associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux (> 40 %). Il est fréquent que la cytolyse s'accompagne d'une cholestase (association classique à une cholangiopathie auto-immune) (58).

Des affections hépatiques plus rares sont susceptibles de s'accompagner d'une élévation (le plus souvent très modérée) des transaminases

Parmi celles-ci, il faut penser à certaines maladies génétiques (59) :

- L'hypo-bétalipoprotéinemie notamment devant une stéatose hépatique et un profil lipidique associant hypocholesterolémie / hypotriglycéridémie ; une enquête familiale sera diligentée.
- À l'inverse les hyperlipoproteinémies familiales peuvent aussi se révéler par une cytolyse.
- Les Porphyries hépatiques, en particulier la porphyrie cutanée tardive dont on connaît le rôle déclenchant de l'alcool ; on demandera si le patient a constaté des urines foncées lors de crises abdominales. Le diagnostic repose sur des taux élevés du précurseur des protoporphyrines, l'acide delta aminolévulinique, et du porphobilinogène dans les urines pendant les crises.
- Un syndrome de Turner : la cytolyse s'explique par plusieurs causes (surpoids fréquent, hypercholestérolémie, hyperplasie nodulaire regénérative, imprégnation hormonale œstrogénique).
- Des maladies de surcharge comme les Glycogénoses (type I, III, VI et IX) sont exceptionnellement découvertes à l'âge adulte et évoquées devant des épisodes d'hypoglycémie ; des dosages enzymatiques spécifiques permettront de connaître le type (glucose 6 phosphatase, amylo 1,6 glucosidase, phosphoryl kinase).

Il peut aussi s'agir d'une pathologie extra-hépatique de retentissement hépatique

- Une anorexie mentale (60) ou une perte pondérale massive (notamment après chirurgie bariatrique) s'accompagne souvent d'une cytolyse hépatique d'origine carentielle mais le contexte est évocateur.
- Une dysthyroïdie (dosage de TSH), une insuffisance surrénalienne (test au synacthène) (61).
- Une carence en vitamine B6 peut augmenter les enzymes hépatiques (surtout les ALAT).
- L'Homocystéinémie est également un diagnostic d'exception dans un contexte de cytolyse chez l'enfant (59) et exceptionnel chez l'adulte.
- Une Infection virale persistante à SARS-Cov-2 dans le cadre d'un COVID long a été évoquée mais il est difficile de savoir si le virus est directement en cause ou si le mécanisme de cytolyse est indirect : fréquente stéatose liée à une dyslipidémie, médicaments, présence d'un syndrome inflammatoire associé.
- Une cytolyse peut être observée en cas d'infection persistante à VHE, CMV ou à EBV (62) dans un contexte d'immunodéficience.

Cas particulier de macro-transaminases (2,3/100 000 chez l'adulte) (63)

Les macrotransaminases sont des complexes de haut poids moléculaire, formés par la liaison entre l'enzyme et une macromolécule sérique responsable d'élévations artéfactuelles de l'activité enzymatique correspondante. La macro-ASAT est beaucoup plus fréquente que la macro-ALAT.Cette anomalie est retrouvée chez près de 30 % d'enfants présentant comme seule anomalie biologique une élévation de l'ASAT. Elle peut être associée à une maladie inflammatoire (Polyarthrite Rhumatoïde, maladie lupique, maladies inflammatoires intestinales) ou à des réactions immuno-allergiques.

Il existe des formes familiales de macro-ASAT (mutation du gène GOT). La macro-enzyme peut être induite par un médicament (type 2). On la recherchera par un test de précipitation au PEG ou une électrophorèse des iso enzymes de l'ASAT (64).

Une hémolyse chronique devra être évoquée et un bilan biologique comportera un dosage des LDH, haptoglobine, réticulocytes.

Comment évaluer la sévérité ?

Le bilan biologique orienté sur la fonction hépatique confirmera à nouveau l'absence de cholestase et comportera un dosage du taux de prothrombine, des plaquettes et de l'albumine.

Le raisonnement clinique peut aider du contexte. Dispose-t-on d'arguments pour penser que la fibrose est minime ou peu significative ?

Le jeune âge, l'IMC< 25 kg/m^2, l'absence de tabagisme prônent plutôt pour cette probabilité face à un bilan étiologique de cytolyse entièrement négatif. À l'inverse, on devra être très prudent chez un homme de plus de 40 ans, fumeur et ancien consommateur d'alcool (1). De manière plus concrète et objective, il faut réaliser une évaluation non invasive de la fibrose et, par analogie avec les stéatopathies dysmétaboliques et/ou alcooliques causes les plus fréquentes de maladie du foie, on envisagera un test Fib-4 en première intention selon les recommandations EASL et de l'AFEF. On disposera habituellement des éléments biologiques pour le calculer puisque ce test ne comporte que 3 paramètres simples : l'âge du patient, le taux de plaquettes et les ALAT. Sa valeur prédictive négative est forte alors que sa valeur prédictive positive moins satisfaisante.

Si le résultat du test est inférieur à 1,3 on considère que, même en l'absence de diagnostic, l'affection est très vraisemblablement peu sévère(4, 65). Cependant sans inquiéter le patient on proposera un suivi. En effet, une élévation persistante et même très modérée des transaminases n'est pas toujours synonyme de bénignité (18, 66). Le suivi de sujets asiatiques non obèses (68) présentant une cytolyse isolée révèle l'apparition d'une stéatose échographique pour 17,7 % d'entre eux et la persistence de cette cytolyse entraînera une authentique stéatopathie. Ces données sont confirmées par une autre étude (69). Le Fibroscan® est un examen complémentaire du Fib-4 pour confirmer l'absence ou le caractère minime de la fibrose. Le score d'élasticité doit être< 8Kpa.

Si la valeur du Fib-4 est supérieure à 1,3, un test d'élastométrie (Fibroscan®) ou un autre test sanguin breveté non invasif (fibrotest® ou fibromètre®) doit être réalisé selon les recommandations publiées en 2021 par l'EASL. Il paraît cependant difficile de préciser le test le plus adapté à effectuer lorsque le bilan étiologique est entièrement négatif.

En cas de discordance entre les deux techniques, nous verrons l'intérêt de la biopsie hépatique garde tout son intérêt.

Quand proposer une biopsie hépatique ? (70, 71)

Cet examen garde une place plus modeste comparé à l'époque où l'on ne disposait pas de tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ; il n'y a pas d'urgence à la réaliser et il importe de bien expliquer au patient le rapport bénéfice / inconvénient du geste, et ce dernier prendra une décision éclairée.

Plusieurs situations incitent à réaliser ce geste

- lorsque les données cliniques et/ou les tests non invasifs validés sont discordants ;
- lorsque l'on doit donner une réponse précise dans un contexte médico-légal (notamment dans un contexte professionnel) ;
- lorsque l'on espère étiqueter la cause jusque-là inconnue.

Que peut apporter la biopsie hépatique ?

Une biopsie normale n'est présente que dans 6 % des cytolyses chroniques (41).

Le résultat histologique peut apporter des éléments ayant une incidence pratique : notamment il est possible de détecter une stéatopathie en l'absence de syndrome métabolique incitant ainsi à modifier le mode de vie (6). Une hépatite auto-immune séronégative (environ 10 % de ces hépatites) peut être révélée par la biopsie ; parfois il existe plusieurs facteurs intriqués et la biopsie permet de hiérarchiser les causes de souffrance hépatique. Des lésions à minima non significatives et sans fibrose sont fréquentes : agression parenchymateuse dans le passé par un médicament ou un agent de l'environnement, agent viral inconnu ?

Un foie gras (présence de micro ou macro vésicules lipidiques) est retrouvé dans 32 % (1) mais parmi ces patients , un petit nombre (8 %) présentait soit un surpoids soit un diabète. La probabilité de détecter une fibrose avancée (> F2) est constatée dans 27,4 % mais prudence ! on connaît les erreurs de classification de la fibrose (72) sur un prélèvement parfois exigu. Une fibrose F4 est découverte dans 1 à 6 % des cas (41, 73). Cependant, ce pourcentage est certainement plus bas lorsque la cytolyse est isolée sans cholestase (74). L'histologie permettra de diagnostiquer des hépatites granulomateuses dans 4 à 6 % des biopsies effectuées dans le cadre d'une cytolyse inexpliquée (75). Suite à ce diagnostic histologique, les causes de granulomatose sont retrouvées dans près de 90 % des cas :

- hépatite auto-immune associée ;
- sarcoïdose : la cytolyse est très fréquente dans la maladie symptomatique (76) ;
- tuberculose ;
- maladie de Crohn ;
- infection à CMV ;
- origine médicamenteuse ou toxique ;
- lymphome (dont LMH), histiocytose, mastocytose, amylose...

De façon plus anecdotique : bilharziose, rickettsiose, larva migrans, schistosomiase-leishmania, leptospirose, brucellose, légionellose, syphilis...

L'avenir permettra-il d'apporter de nouvelles connaissances ?

L'intérêt de la métagénomique

Grâce aux progrès de la bio-informatique qui permet de traduire les séquences d'acides nucléiques virales ou bactériennes, des agents pathogènes ont été identifiés pour expliquer des cytolyses hépatiques sans étiologie retrouvée jusque là. Ceci a d'abord été mis en évidence dans les cytolyses sévères (77) mais également dans les cytolyses plus modérées (78).

Le auteurs montrent ainsi l'intérêt du séquençage à haut débit pour améliorer l'approche diagnostique de maladies infectieuses.

Place de la génétique

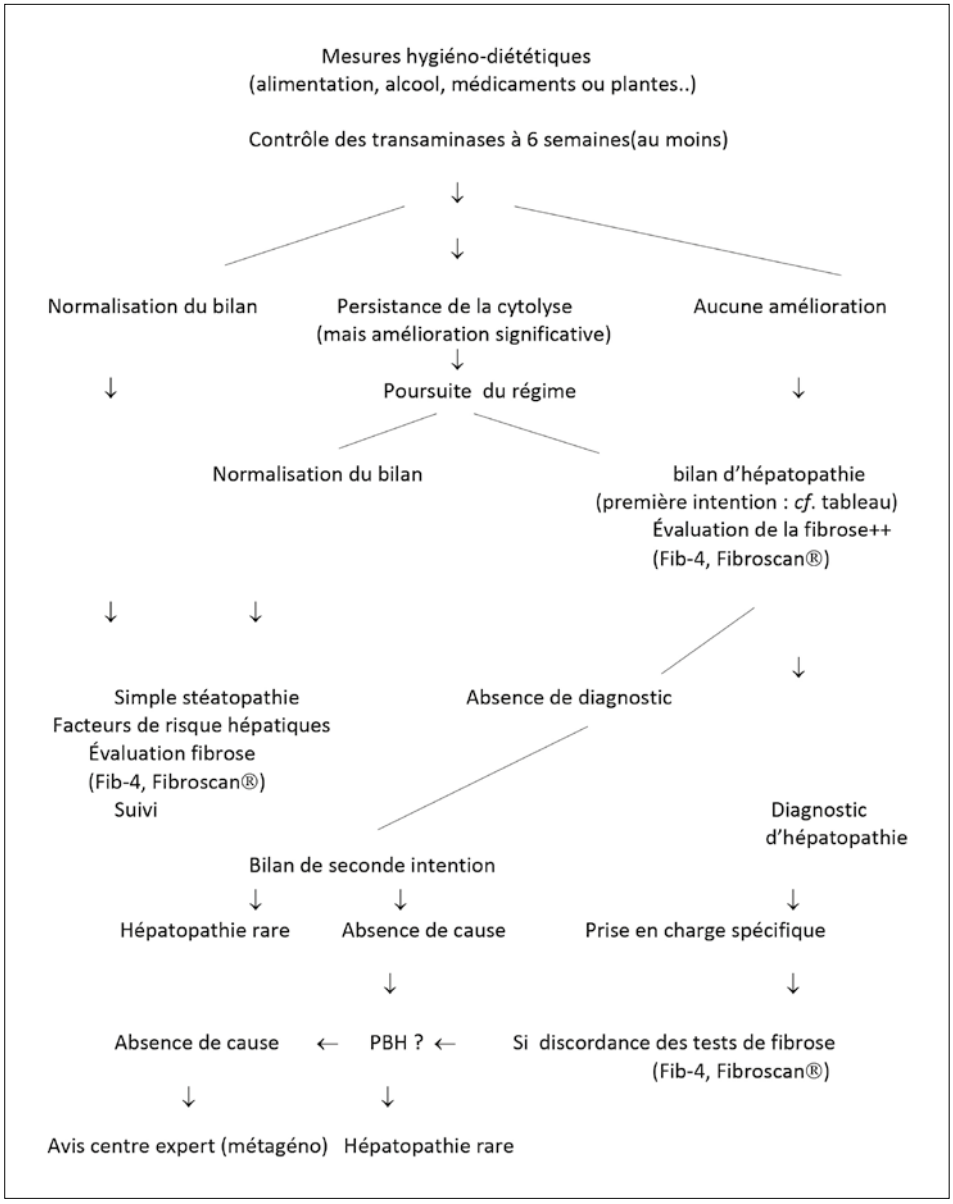
On commence à mieux connaître l'impact de la génétique sur l'évolution naturelle de certaines hépatopathies notamment les stéatopathies. Plusieurs SNP (polymorphisme d'un nucléotide simple), variant de nucléotides dans la séquence d'ADN du génome, semblent incriminés. Le plus étudié est le variant I148M (rs 738409) du gène PNPLA3. Impliqué dans la lipogénèse (accumulation de triglycérides) et la fibrose hépatique (stimulation de cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-6.) (79, 80), une surexpression de ce variant pourrait expliquer une évolution plus sévère de la stéatopathie (ainsi que vers le carcinome hépatocellulaire (81). Certains autres gènes plus récemment identifiés (TM6SF2, GCKR, MBOAT7 et HSD17B13) seraient également impliqués et correspondraient à un « environnement obésogénique » (82).

En cas d'hépatopathie liée à l'alcool, la génétique est également présente : un variant du gène MBOAT7 (rs 641738) augmenterait la susceptibilité du consommateur d'alcool à développer une cirrhose (83). Ce variant prédispose à la stéatopathie alcoolique mais aussi non alcoolique. Ainsi, une cytolyse persistante pourrait avoir des profils évolutifs bien différents selon le génome de chaque individu renforçant l'intérêt d'un suivi personnalisé, faute pour l'instant de disposer d'une carte du génome individuel. L'avenir nous dira si ces mutations seront recherchées en routine.

Conclusion

Les connaissances actuelles et l'expérience du praticien permettent de proposer un fil conducteur face à une cytolyse chronique peu marquée (< 3,5N) sans cholestase. Souvent, le changement de mode de vie (alimentation, alcool, activité physique, éviction de substances potentionnellement hépatotoxiques) pourra répondre à la question. Si ce n'est pas le cas, un bilan d'hépatopathie sera envisagé, élargi ensuite vers des causes plus rares de maladies hépatiques ou de localisation hépatique d'autres maladies. Des examens non invasifs (Fib-4 puis Fibroscan® ou tests sanguins brevetés) apporteront les éléments nécessaires pour en déterminer la sévérité. La biopsie est proposée au cas par cas aussi bien à titre diagnostique que pronostique. Une cytolyse hépatique modérée et isolée est le plus souvent rassurante en l'absence de facteurs de risque de la maladie hépatique (alcool, diabète, obésité) mais rappelons la corrélation rapportée entre risque de décès et cytolyse hépatique (ceci permet d'étayer la raison du dosage de transaminases lors de bilans effectués en vue d'emprunts) (84). Il revient au praticien de l'expliquer à son patient. Un suivi clinique et biologique à définir au cas par cas est nécessaire et pourra permettre de détecter au fil du temps une maladie hépatique, qu'elle reste exclusivement cytolytique ou qu'elle devienne mixte. L'apparition d'une stéatose échographique orientera vers une des causes les plus fréquentes d'hépatopathie : la stéatopathie. La métagénomique pourrait dans l'avenir permettre de déterminer d'autres étiologies de cytolyse jusque là inexpliquées. Enfin, la prise en charge de maladies hépatiques chroniques pourrait être modifiée par l'apport de la génétique qui suggère des prédispositions individuelles aussi bien sur la cause de l'hépatopathie que sur son pronostic.

Algorithme en présence d'une cytolyse inexpliquée



Bibliographie

1. De Ledinghen V, Ratziu V, Causse X, *et al*. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study.J.Hepatol 2006;46: 592-9.
2. Ioannou GN, Boyko EJ, Leep SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002.Am.J.Gastroenterol 2006;101:76-82.
3. Green RM, Flamm S. Aga technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002;123(4):1367-84.
4. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, *et al*. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels; suggestions for diagnostic procedures and monitoring. Dig Liver Dis.2008;40(7):585-98.
5. Clark JM, Brancati FI, Diehl Am. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States.Am.J.Gastroenterol 2003;98:960-7.
6. Wroblewski F. The clinical significance of alterations in transaminase activities of serum and other fluids.Adv. Clin.Chem 1958;1:313-51.
7. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalo-acetic and glutamic pyruvic transaminases.A.J.Clin.Pathol.1957;28:56-62.
8. Cuccherini B, Nausbaum SJ, Seeff LB, *et al*. Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities. J Lab Clin Med 1983; 102: 370-6.
9. Pratt DS, Marshall M, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. New Engl. J.Med 2000;342:1266-71.
10. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, *et al*. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Recommendations for use of laboratory tests in screenings,diagnosis, and monitoring.Clin. Chem 2000;46:2050-68.
11. England K, Thorne C, Pembrey L, *et al*. Age and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European pediatric HCV network.J Pediatr Gastroenterol Nut 2009;49:71-7.
12. Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis I. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. Hepatology 1998;28:1724-5.
13. Prati D, Taioli E, Zanella A. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels.Ann Intern Med 2002;137:1-10.
14. Kumar S, Amarapurkar A, Amarapurkar D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India.Indian J Med Res 2013;138:894-9.
15. Lozano M, CidJ, Bedin JL, *et al*. Study of serum alanine transaminase levels in blood donors in Spain.Haematologica 1998;83:237-9.
16. Ramesh V, Saraswat S, Choudhury N, *et al*. Relationship of serum alanine transaminase (ALT)to body mass index (BMI) in blood donors: the need to correct ALT for BMI in blood donor screening.Transfusion Med 1995;5:273-4.
17. Prati D, Colli A, Conte D, *et al*. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women.Hepatology 2005;42:1460-1.
18. Kim HC, Nam CM, Jee SH. Normal serum alanine transaminase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study.BMJ 2004;328:983.
19. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, *et al*. Serum activity of alanine transaminase as an indicator of health and disease. Hepatology 2008;47: 1363-70.
20. Dutta A, Saha C, Johnson CS, *et al*. Hepatology 2009 ;50 :1957-62.
21. Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implication of short term variability in liver function test results.Ann Intern Med 2008;148:348-52.
22. American Diabetes Association.Diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes Care 2012;35:S64-S71.
23. Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults:the Rancho Bernardo Study.Aliment.Pharmacol.Ther 2009;30:1137-49.
24. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity.N.Eng.J.Med 2006;354:731-9.
25. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis od drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26:664-9.
26. VascoA J, Maria and Rui MM V. Hepatology 1997;26: 664-9.
27. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale:a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions.J.Hepatol 2000; 33:949-52.
28. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary Supplements.Semin. Liver Dis 2014;34:172-93.
29. Khan A, Chauhan K, Ross H, *et al.* Comprehensive review on the use of herbal dietary supplements in the USA.Reason for their use, and review of potential hepatotoxicity.Liver 2022;2:119-38.
30. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update.Int J Mol Sci 2015; 17:14
31. Vital Durand D, Lega JC, Fassier T, *et al*. Élévation modérée,persistante et inexpliquée des transaminases.La revue de Med interne2013 ;34 : 472-8.
32. Flegal KM,Caroll MD, Ogden CL, *et al*. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000.JAMA 2002;288:1723.
33. Lee E, Choi HY, Cho H, *et al.* Health behavior associated with liver enzymes among obese Korean adolescents 2009-2014 PloSOne2018;13.
34. Shimony MK, Schliep KC, Schisterman EF, *et al*. The relation between sugar-sweetened beverages and liver enzymes among healthy premenopausal women:a prospective cohort study.Eur J Nutr 2016;55:569-76.
35. Shidfar F, Samaneh Sadat B, Saeid D, *et al*. The effects of extra virgin oil on alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,and ultrasonographic indices of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease patients undergoing low calorie diet.
36. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis;Semin Liver Dis.2004;24:3-20.
37. Hanley AJ, Williams K, Festa A, *et al.* Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study.Diabetes.2005;54:3140.
38. Mirmiran P, Gaeini Z, Bahadoran Z, *et al.* Elevated serum levels of aminotransferases in relation to unhealthy foods intake:Tehran lipid and glucose study.BMC Endocr Disord 2019;19: 100. doi:10.1186/s12902-019-0437- 5.
39. Urgert R, Meyboom S, Kuilman M, *et al*. Comparison of effect of cafetiere and filtered coffee on serum concentrations of liver aminotransferases and lipids:sixth month randomized controlled trial.BMJ 1996;(30)313:1362-6.
40. Zein C. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease.J.Hepatol 2011;54:753-9.
41. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnosis serology.J.Hepatol 2001; 35:195-9.
42. Bari M A, Alobaidi MAM, Ansari HA, *et al*. Effects of an aerobic training program on liver functions in male athletes:a randomized controlled trial.Scientific Reports 2023;13: 9427-30.
43. Hock B, Schwartz M, Domke I, *et al.* Validity of carbohydrate deficient transferrin,gamma glutamyl transferase and mean corpuscular erythrocyte as biomarkers for chronic alcohol. Addiction 2005;100:1477-86.

44. Weilbrecht K, Dayno M, Darling C, *et al*. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis In the absence of significant liver injury.J. Med.Toxicol 2010;6:294-300.

45. Sogabe M, Okahisa T, Kurihara T, *et al*. Differences among patients with and without nonalcoholic fatty liver disease having elevated aminotransferase levels at various stages metabolic syndrome.PLoS One. 2020;15(8):e0238388. doi:10.1371/journal.pone.0238388.

46. Chemin I, Zoulim F, Merle P, *et al*. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown etiology. Hepatol 2001;34:447-54.

47. Fang Y, Shang QL, Liu JY, *et al*. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. J.Infect 2009; 58:383-8.

48. Torres DM, Harrisson SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008;134:1682-98.

49. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease.N. Engl.J. Med 2002;346:1221-31.

50. Younoussi ZM, Stepanova N, Negro F, *et al*. Non alcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. Medecine 2012;91:319-27.

51. JeonC J, Roberts C K, Crespi CM, *et al*. Elevated liver enzymes in individuals with undiagnosed diabetes in the US. J.Diabetes Complications 2013;27:333-9.

52. Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, *et al*. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling.J Biol Chem 2005; 380:9887-94.

53. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges.Gastroenterology 2001;120:1502-17.

54. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia.J.Hepatol. 2017;67:862-73.

55. Vajro P, Paolella G, Pisano P, *et al*. Hypertransaminasemia and coeliac disease.Aliment Pharmacol Ther.2012;35:202-3.

56. Cadranel JF, Thevenot T. Une hypertransaminasemie chronique. Gastroenterol Clin Bio2008;32:S205-9.

57. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, *et al*. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999;29: 654-7.

58. Rubo-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease.Hepatology 2007;46:1650-8.

59. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children:a stepwise approach. World J Gastroenterol 2013;19:27:40-51.

60. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. Arch Intern Med 2005;165:561-6.

61. Olsson RG, Lindgren A, Zettergen L. Liver involvement in Addison'disease. Am.J. Gastrenterol 1990;85:435-8.

62. GoodgameRW. Gastrointestinal cytomegalovirusdisease.Ann. Intern.Med 1993;119:924-35.

63. Nadour Z, Rosenbaum B, Blons H, *et al*. Caractéristiques cliniques, biochimiques et épidémiologiques d'une macro-ASAT précédant le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin de plusieurs années. La revue de médecine interne 2023 ; 44 : 259-66.

64. Dedeene L, Stockman M, Steels S, *et al*. Detection of macroenzymes:establishing upper reference limits for eight enzymes after polyethlene glycol precipitation.Biochem Med (Zagreb)2023;33(1):010705. doi:10.11613/BM.2023.010705.

65. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes.Clin. Liver.Dis 2012;16:183-98.

66. Lee TH, Kim WR, Benson JT. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community.Hepatology 2008,47: 880-7.

67. Zou Y, Zhong L, Sheng G. Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in nonobese Chinese population:a population-based longitudinal study.Lipids Health Dis. 2020;19:245. doi:10.1186/s12944-020-01419-z.

68. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease PMC. Accessed October 8, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205741/.

69. Wei J, Chang-hai L, Dongbo W, *et al*. Abnormal transaminases and lipid profiles in coexisting diseases in patients with fatty liver:a population study in Sichuan.Biosci Rep 2021;41(12): BSR20211769. doi:10.1042/BSR20211769.

70. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests.Gastroenterology 2002;123:1364-6.

71. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002 ;123:1367-84.

72. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:1449-57.

73. Daniel S, Ben Menachem T, Vasudevan G, *et al*. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients.Am. J. Gastroenterol 1999;94:3010-4.

74. Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels:what's normal? Ann.Intern.Med 2002;137:49-51

75. Vital Durand D, Durieu I, Rousset H. Granulomatose d'origine médicamenteuse ou toxique. Rev Med Interne 2008 ;29:33-8.

76. Deutsch-Link S, Fortuna D, Weinberg EM. A comprehensive review of hepatic sarcoid. Semin. Liver. dis 2018; 38: 284-97. doi:10.1055/s-0038-1666853.

77. Servellita V, Gonzalez AC, Lamson DM, *et al*. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis.Nature 2023;617:574-80.

78. Fourgeaud J, Jamet A, Perot P, *et al*. Recherche d'agents pathogène :une année de métagénomique clinique au laboratoire de microbiologie.Infectious Diseases Now 2021;51:S26-35.

79. Carlsson B, Linden D, Brolen G, *et al*. Review article : the emerging role of genetic in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis.Aliment Pharmacol Ther.2020;51:1305-20.

80. Negoita F, Blomdahl J, Wasserstrom S, *et al*. PNPLA3 variant M148 causes resistance to starvation mediated lipid droplet autophagy in human hepatocyte.J Cell Biochem 2019; 120:343-56.

81. Park J, Zhao Y, Zhang F, *et al*. IL-6 /STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. J.Hepatol 2023; 78: 45-56.

82. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, *et al*. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Gent 2014;46:352-6.

83. Buch S, Stickel F, Trepo E, *et al*. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol -related cirrhosis. Nat.Genet 2015;47:1443-8.

84. Pinkham CA, Krause KJ. Liver function tests and mortality in a cohort of life insurance applicants.J. Insur. Med 2009;41:170-7.

5

Les cinq points forts

- Toute augmentation chronique (> 6 mois) des transaminases, même minime, nécessite la recherche d'une cause et une surveillance.
- En cas de d'une cytolyse hépatique chronique inexpliquée après un premier bilan, un interrogatoire rigoureux doit être répété.
- Une consommation abusive d'alcool et un apport calorique excessif sont les causes les plus fréquentes d'élévation des transaminases et une correction des habitudes de vie permet souvent de les normaliser.
- L'indication d'une biopsie hépatique, à visée diagnostique, doit être évaluée au cas par cas.
- Des agents infectieux rares pourraient être identifiés par métagénomique, en centre expert.

Cirrhose et insuffisance rénale

Florent ARTRU

Service des maladies du foie, CHU de Rennes, INSERM U1241 NuMeCan et Université de Rennes
2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes (France)
florent.artru@chu-rennes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir prévenir une insuffisance rénale aiguë chez le cirrhotique
- Connaître la démarche diagnostique face à une insuffisance rénale aiguë
- Connaître la physiopathologie, les critères diagnostiques et le traitement d'un syndrome hépato-rénal
- Connaître les causes et complications de l'insuffisance rénale chronique
- Connaître les modalités et indications d'épuration extra rénales
- Savoir évoquer la double transplantation foie/rein

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

cirrhose ; insuffisance rénale ; syndrome hépatorénal (SHR)

ABRÉVIATIONS

ACLF : acute-on-chronic liver failure ; CysC : cystatin C ; eDFG : taux estimé du débit de filtration glomérulaire ;
EER : épuration extra-rénale ; ETT : échocardiographie ; FeNa : fraction d'excrétion du sodium ;
ICA : club international de l'ascite ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ;
NTA : nécrose tubulaire aiguë ; SHR : syndrome hépatorénal ; TH : transplantation hépatique.

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment observée chez les patients cirrhotiques nécessitant une hospitalisation. La survenue d'une IRA est associée à une mortalité élevée avec un risque de décès majoré de 300 % environ (1). L'IRA pré-rénale en contexte d'hypovolémie efficace, le syndrome hépatorénal (SHR) et la nécrose tubulaire aiguë (NTA) sont les causes les plus courantes d'IRA chez les patients cirrhotiques. La distinction de ces causes peut être difficile mais elle est nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients. Le SHR est la conséquence fonctionnelle de modifications circulatoires en lien avec la cirrhose et l'hypertension portale. Il occupe une place particulière puisqu'il est spécifique de la maladie hépatique et est caractérisé par un mauvais pronostic à court terme. Parallèlement, un nombre croissant de patients cirrhotiques éligibles à la transplantation hépatique, ont une insuffisance rénale chronique (IRC). Ceci semble être en lien avec l'augmentation des patients avec maladie hépatique d'origine dysmétabolique qui associent des facteurs de risques cardiovasculaires propices au développement d'une l'IRC. Cette revue a pour objectif de faire un état des lieux sur les avancées récentes concernant les critères diagnostiques, la physiopathologie, et la prise en charge de l'IRA chez les patients atteints de cirrhose mais aussi sur les causes et complications de l'IRC, les indications et les modalités d'épuration extra-rénale et les indications de transplantation combinée foie-rein.

Insuffisance rénale aiguë

Épidémiologie et définition

L'IRA est fréquente puisque son incidence varie de 20 % à 50 % chez les patients atteints de cirrhose admis à l'hôpital (2, 3). La définition de l'IRA chez les patients cirrhotiques a connu de nombreuses et récentes mises à jour. Traditionnellement, l'IRA dans la cirrhose était définie par une valeur de créatinine sérique supérieure à 15 mg/l (132 µmol/l) (4). Elle ne reposait donc que sur un seuil fixe, ne tenant pas compte des variations dynamiques de la créatinine sérique, essen-

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

tielles pour distinguer l'IRA de l'IRC. En 2004, la conférence de consensus du groupe Acute Dialysis Quality Initiative a défini la classification RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) basée sur l'évolution dynamique de la créatinine sérique, du débit de filtration glomérulaire (DFG) et du débit urinaire (5). En 2007, cette définition a été modifiée par le réseau Acute Kidney Injury Network (AKIN) pour inclure l'ensemble du spectre de l'IRA en prenant en compte une augmentation de la créatinine sérique de base de 3 mg/l (26,4 µmol/l) en 48 heures (6). En 2012, le groupe Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) a encore précisé cette définition. En effet, une IRA est désormais définie par une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 3 mg/l (26,4 µmol/l) en 48 heures ou une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours, ou un débit urinaire à 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures (7). En 2015, le Club International de l'Ascite (ICA) a adopté les critères de KDIGO en prenant soin d'ôter le débit urinaire de la définition compte tenu de ses difficultés d'interprétation chez les patients cirrhotiques (tableau 1) (8). La définition du SHR a également évolué au fil du temps. Initialement, le SHR était classé en type 1 et type 2. Le type 1 était défini par une altération rapide de la fonction rénale se manifestant en moins de deux semaines par un doublement de la créatinine sérique initiale à un niveau supérieur à 25 mg/l (220 µmol/l) ou une réduction de 50 % de la clairance de la créatinine à un niveau inférieur à 20 ml/min. Le type 2 était défini par une altération moins rapide de la fonction rénale (4). Lors d'une première révision, le seuil de créatinine définissant le SHR avait été abaissé à 15 mg/l (133 microl/l) (9). Les changements proposés par les directives KDIGO ont amené l'ICA en 2015 à reclasser le précédent SHR de type 1 en forme aiguë de SHR (SHR–IRA), et en 2019, le SHR de type 2 en SHR non-IRA (tableau 2) (10). La nouvelle définition du SHR–IRA a supprimé l'intervalle de 2 semaines, facilitant ainsi le diagnostic et un traitement plus précoce. Le SHR non-IRA est défini par la valeur estimée du débit de filtration glomérulaire (eDFG) plutôt que par la créatinine sérique, et est qualifié de subaigu si l'eDFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2 depuis moins de 3 mois, et chronique si l'eDFG est inférieur à ce seuil depuis plus de 3 mois.

Il est important de noter qu'une diminution de la créatinine sérique est observée en cas de cirrhose. En effet, chez ces patients, sont observées une diminution de production de créatinine en lien avec la diminution de la masse musculaire (sarcopénie), et une dilution de la créatinine en lien avec la rétention hydrosodée et l'augmentation du volume de distribution. Enfin, le dosage de créatinine peut être faussé en cas d'hyperbilirubinémie (11). L'eDFG reposant sur des formules incluant la créatinine sérique (tels que MDRD ou le CKD-EPI) est donc souvent surestimé. Des formules spécifiques à la population cirrhotique ont été développées. Elles sont basées sur des cohortes pour lesquelles une mesure du DGF était réalisée par radio-isotope. C'est plus particulièrement le cas du RFHC-GFR (Royal Free Hospital Cirrhosis Glomerular Filtration Rate) qui inclue la créatinine sérique, l'urémie, l'âge, le sodium, l'INR, le sexe et l'ascite et dont la formule est disponible en ligne (http://rfh-cirrhosis-gfr.ucl.ac.uk) (12). D'autres biomarqueurs de la fonction rénale sont actuelle-

Tableau 1

Stades d'insuffisance rénale aiguë définie selon la classification du club international de l'ascite (ICA)	
Stade 1	• majoration de la créatininémie ≥ 3 mg/l (26,5 µmol/l) en 48 h ***ou*** • majoration de la créatininémie ≥ 1,5 fois et < 2 fois la créatininémie de base en 7 jours • Stade 1A : créatininémie < 15 mg/l (133 µmol/l) et 1B ≥ 15 mg/l (133 µmol/l)
Stade 2	• majoration de la créatininémie ≥ 2 fois et < 3 fois la créatininémie de base en 7 jours
Stade 3	• majoration de la créatininémie ≥ 3 fois la créatininémie de base en 7 jours ***ou*** • créatininémie ≥ 40 mg/l (354 µmol/l) avec une majoration aiguë de 3 mg/l (26,5 µmol/l) en 48 h ***ou*** • recours à une épuration extra-rénale

Tableau 2

Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal selon le club international de l'ascite (ICA)	
SHR-IRA	• majoration de la créatininémie ≥ 3 mg/l (26,5 µmol/l) en 48 h et/ou débit urinaire ≤ 0,5 ml/kg en 6 heures ***ou*** • majoration de la créatininémie ≥ 1,5 fois la créatininémie de base sur les 7 derniers jours* ***et*** • absence de réponse à l'arrêt des diurétiques et deux jours d'expansion volémique par 1 g/kg/jour d'albumine 20 % • cirrhose avec ascite • absence de choc • absence de prise de traitements néphrotoxiques • absence d'argument pour une pathologie structurelle définie par une protéinurie > 0,5 g/jour, une micro-hématurie ou une échographie rénale anormale
SHR-non-IRA	• subaigu : eDFG < 60 ml/min/1,73 m2 depuis < 3 mois en l'absence d'autres pathologie rénale et majoration de la créatininémie < 1,5 de la créatininémie de base en 3 mois • chronique: eDFG > 60 ml/min/1,73 m2 depuis < 3 mois en l'absence d'autres pathologies rénales

** la valeur de référence doit être prise au maximum dans la période de 3 mois*

ment évalués dans la population des patients cirrhotiques. C'est le cas de la cystatine C (CysC), une protéine secrétée par toutes les cellules nucléées, passant librement le glomérule et dont les taux circulants ne sont pas influencés par le sexe, la masse musculaire et la bilirubine. Cette protéine est un meilleur biomarqueur d'insuffisance rénale que la créatininémie chez les patients cirrhotiques et même si, à l'heure actuelle, la créatinine sérique et l'eDFG estimé par celle-ci restent la référence, la place de la CysC pour le diagnostic de l'insuffisance rénale du patient atteint de cirrhose devrait augmenter dans les années à venir (11).

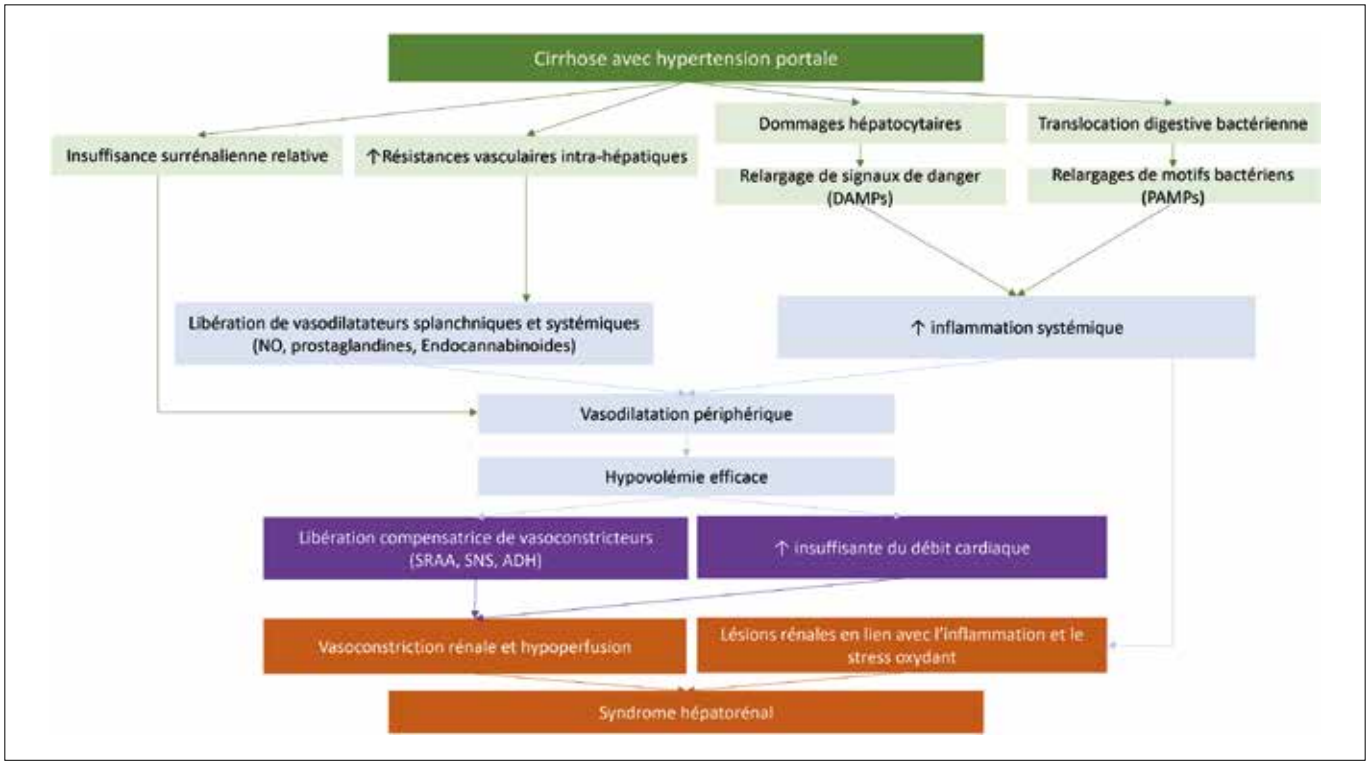
Physiopathologie du syndrome hépatorénal

Le SHR fait référence à une dysfonction rénale spécifique aux patients atteints de maladie avancée du foie. Il présente une physiopathologie unique dont la compréhension a évolué au cours des dernières décennies et est centrée sur les conséquences d'une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique (13). La présence d'une cirrhose entraîne, en effet, une augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques associées à une surproduction et à une libération de vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostaglandines, endocannabinoïdes) dans la circulation splanchnique et systémique. En conséquence, est observée une hypovolémie artérielle efficace, centrale dans la physiopathologie du syndrome, associée à une hypotension artérielle systémique, entraînant, à son tour, une augmentation compensatoire du débit cardiaque et l'activation des voies de vasoconstriction systémique, telles que celles du système rénine–angiotensine–aldostérone, du système nerveux sympathique et de l'hormone anti-diurétique (ADH - vasopressine). Ces mécanismes sont généralement efficaces pour maintenir le volume circulatoire chez les patients avec cirrhose compensée. En cas de cirrhose décompensée, ces mécanismes sont dépassés, ce qui entraîne une diminution du débit sanguin rénal et une atteinte rénale fonctionnelle et ischémique (14, 15). L'inflammation systémique est un mécanisme plus récemment décrit dans la physiopathologie du SHR. Celle-ci est liée d'une part à une augmentation de la translocation de bactéries intestinales et de motifs moléculaires associés aux pathogènes, tels que le lipopolysaccharide ou la flagelline dans la circulation portale. D'autre part, à la libération de motifs moléculaires associés aux dommages hépatocytaires, tels que les protéines de choc thermique (heat shock protein - HSP), de l'ADN génomique bicaténaire et de l'adénosine triphosphate (ATP). Cette réponse pro-inflammatoire entraîne une augmentation de la production de vasodilatateurs artériels participant à la réduction du volume sanguin artériel efficace et des résistances vasculaires systémiques (14, 15). Enfin, une insuffisance surrénalienne relative est observée chez 20 % à 50 % des patients atteints de cirrhose décompensée. Celle-ci est responsable d'une baisse de la pression artérielle et une augmentation compensatrice des systèmes vasoconstricteurs, plaçant ainsi ces patients à plus grand risque de développer un SHR (16). Un impact de l'hypertension intra-abdominale en lien avec une ascite abondante dans le développement du SHR est également supposé mais reste difficile à démontrer. La physiopathogénèse du SHR est illustré en figure 1.

Diagnostic différentiel

En dehors du SHR–IRA, d'autres causes courantes d'IRA sont observées chez les patients atteints de cirrhose. Celles-ci comprennent, par exemple, les IRA pré-rénales sur hypovo-

Figure 1 : Physiophatologie du syndrome hépatorénal



ADH : anti-diuretic hormone ; DAMPs : danger-associated molecular patterns ; NO : monoxyde d'azote ; PAMPs : pathogen-associated molecular patterns ; SNS : système nerveux sympathique ; SRAA : sytème rénine angiotensine aldostérone.

lémie efficace, les atteintes parenchymateuses incluant les nécroses tubulaires aiguës (NTA) et les atteintes néphrotoxiques. Bien que se chevauchant parfois, la distinction du principal facteur de l'insuffisance rénale dans la cirrhose est importante à des fins pronostiques et thérapeutiques. Le SHR est en effet la cause d'IRA associée au moins bon pronostic à court terme avec une survie sans transplantation estimée entre 15 % et 30 % à trois mois en comparaison au 50-80 % observés dans les autres atteintes (17, 18). En pratique clinique, la distinction entre le SHR–IRA et la NTA peut être difficile. Bien que le diagnostic de SHR–IRA requiert l'absence de choc, de protéinurie, de micro-hématurie et une échographie rénale normale, les patients répondant à ces critères peuvent toujours présenter des lésions tubulaires, de sorte que la NTA ne peut pas être totalement exclue. De plus, les biomarqueurs urinaires classiques tels que le sodium urinaire et la fraction d'excrétion de sodium (FeNa), utilisés pour le diagnostic différentiel de l'IRA, présentent des limites chez les patients atteints de cirrhose qui ont, pour la plupart, une hypoperfusion rénale associée à une natriurèse et une FeNa basse. En conséquence, le sodium urinaire et la FeNa ne font plus partie des critères diagnostiques du SHR–IRA (10). Les protéines tubulaires libérées lors des lésions cellulaires (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]), kidney injury molecule-1 [KIM-1], liver-type fatty acid-binding protein [LFAP]), ainsi que des marqueurs de l'inflammation telle que l'interleukine-18 (IL-18) font partie des biomarqueurs qui pourraient permettre la distinction entre le SHR-IRA et la NTA. Parmi ceux-ci, le NGAL et l'IL-18 sont les plus largement étudiés et présentent les résultats les plus prometteurs. Le NGAL est une protéine exprimée par les épithéliums tubulaires rénaux lésés et dont la concentration dans les urines augmente de manière exponentielle en cas de lésions tubulaires. Plusieurs études ont démontré que le NGAL urinaire a une grande précision pour différencier la NTA du SHR–IRA et de l'IRA induite par l'hypovolémie en particulier après expansion plasmatique avec de l'albumine (recommandée dans la prise en charge de l'IRA chez le patient cirrhotique) (19-22). Dans ce contexte, une valeur de NGAL urinaire supérieure à 220 mg/g de créatinine avait la plus grande précision pour le diagnostic de NTA (20, 22). Ce biomarqueur a aussi été associé au risque de décès indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique évaluée par les scores usuels. Il est cependant important de noter que le NGAL augmente aussi en cas d'infection des voies urinaires en raison de son expression par les leucocytes (15). L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire exprimée dans le tubule proximal, qui est libérée lors des lésions tubulaires. Des niveaux urinaires significativement plus élevés d'IL-18 ont été observés chez les patients atteints de cirrhose et de NTA par rapport à d'autres causes de lésions rénales (23). Comme pour le NGAL, les données suggèrent également une association indépendante entre les niveaux d'IL-18 et le risque de décès à court terme. Dans les dernières recommandations européennes, il est stipulé que les biomarqueurs urinaires et plus particulièrement le NGAL, devraient être implémentés en pratique courante pour distinguer le SHR de la NTA (24).

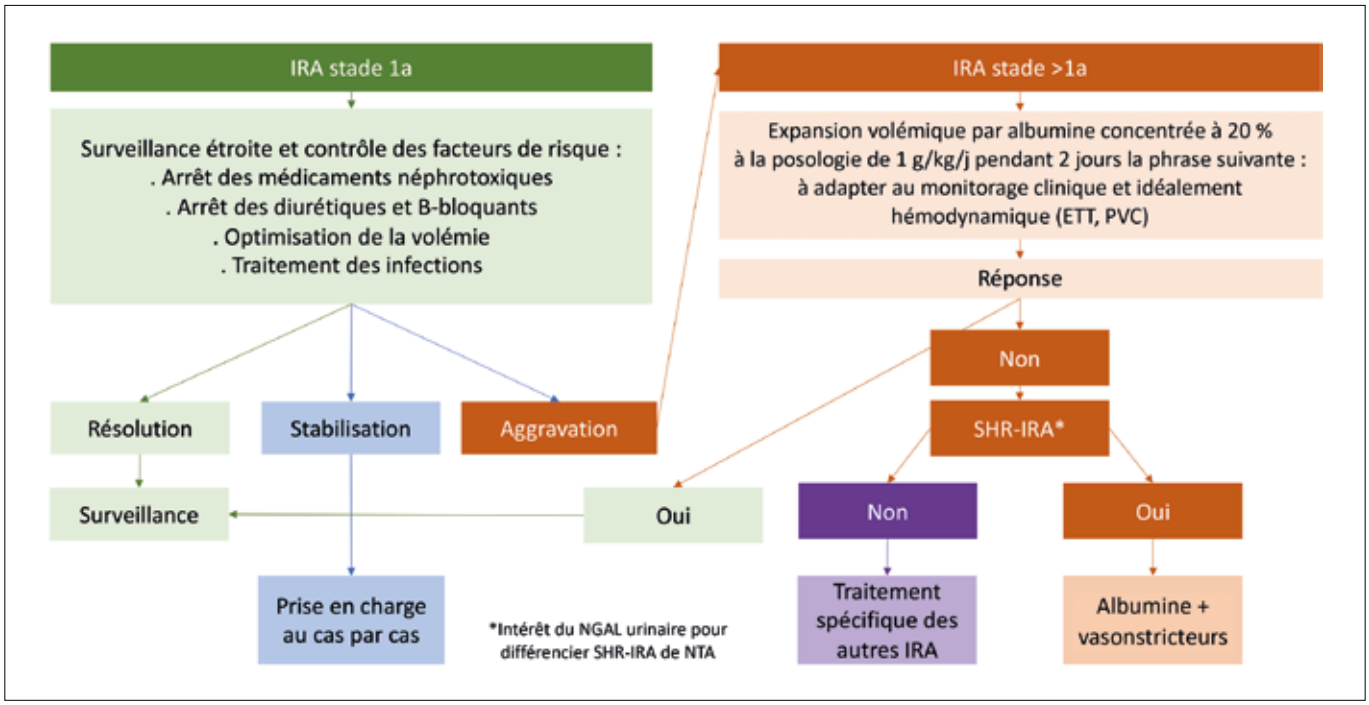
Facteurs de risque et prévention

La prévalence du SHR–IRA chez les patients cirrhotiques avec ascite en l'absence d'événements déclenchants identifiables est faible et inférieure à 2 % (25). Le facteur déclenchant le plus courant du SHR–IRA est la paracentèse évacuatrice de grand volume sans administration d'albumine. La supplémentation en albumine (6 à 8 g/L de liquide ascitique retiré) après une paracentèse de grand volume (≥ 4-5 L) réduit significativement le risque de SHR–IRA et la mortalité à court terme (26). Cet effet protecteur est propre à l'albumine par rapport aux autres solutés de remplissage, et semble donc être aussi en lien avec ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et d'inactivation des endotoxines (27-29). Les changements hémodynamiques aigus secondaires à une infection sont un autre facteur de risque majeur de SHR–IRA. Environ 30 % des patients atteints d'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) développent un SHR–IRA (30). L'administration d'albumine (à une dose recommandée de 1,5 g/kg le jour 1 et de 1 g/kg le jour 3), en plus du traitement antibiotique, réduit l'incidence du SHR–IRA associé à l'ISLA et améliore la survie globale (31). De plus, les patients présentant un faible taux de protéines dans le liquide ascitique (< 15 g/L) associé à une dysfonction hépatique ou rénale (score Child-Turcotte-Pugh ≥ 9 avec une bilirubine ≥ 30 mg/l (51 µmol/l), ou une créatinine sérique ≥ 12 mg/l (105,6 µmol/l), ou une natrémie ≤ 130 mEq/l présentent un risque accru d'ISLA. La prophylaxie antibiotique prévient le développement de l'ISLA, réduit le risque de SHR–IRA ainsi que le risque de décès qui y est associé (24, 32).

Prise en charge

La reconnaissance précoce et le traitement de l'IRA sont importants car ils permettent d'en améliorer le pronostic. Ainsi, la prise en charge doit débuter dès que le diagnostic d'IRA est posé. En premier lieu, les agents néphrotoxiques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, de même que les traitements vasodilatateurs et les bêta-bloquants doivent être arrêtés. En parallèle, le traitement diurétique doit être interrompu. Une infection doit être recherchée et traitée. Le stade 1A de l'IRA (créatinine sérique < 15 mg/l – 132 µmol/l) est le plus souvent dû à insuffisance rénale pré-rénale en lien avec une hypovolémie efficace isolée et plus de 90 % des cas se résolvent avec la seule gestion de ces facteurs de risque. En comparaison, seulement 50 % des IRA des patients atteints de stade 1B se résolvent sans expansion volémique (2, 24). Ainsi, les patients qui présentent une IRA de stade au moins égal à 1B doivent, en plus des mesures initiales, bénéficier d'une expansion volémique par de l'albumine concentrée à 20 % à la posologie de 1 g/kg/j pendant deux jours. Cette posologie standardisée d'albumine pourrait ne pas être adaptée à la situation du patient (patient avec cardiomyopathie cirrhotique ou ayant déjà été optimisé sur le plan volémique). Cette prescription devrait, idéalement, être confrontée aux données d'évaluation hémodynamiques cliniques mais aussi échocardiographiques ou de la pression veineuse centrale lorsque leur mesures est possible. Cette étape d'optimisation volémique est importante pour exclure une IRA pré-rénale sur hypovolémie efficace seule et est nécessaire avant de poser un diagnostic de SHR–IRA (10). Si la fonction rénale ne s'améliore pas et si les patients satisfont aux critères diagnostiques du SHR–IRA, il convient d'initier un traitement par vasoconstricteurs en association avec de l'albumine (10, 24) (figure 2). Les vasoconstricteurs splanchniques sont responsables d'une diminution du débit portal, et par conséquent de la pression portale, en parallèle d'une augmentation du volume sanguin artériel systémique efficace entrainant une augmentation du débit sanguin rénal et de la pression artérielle moyenne (PAM). Une augmentation de la

Figure 2 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique [adapté de (24)]



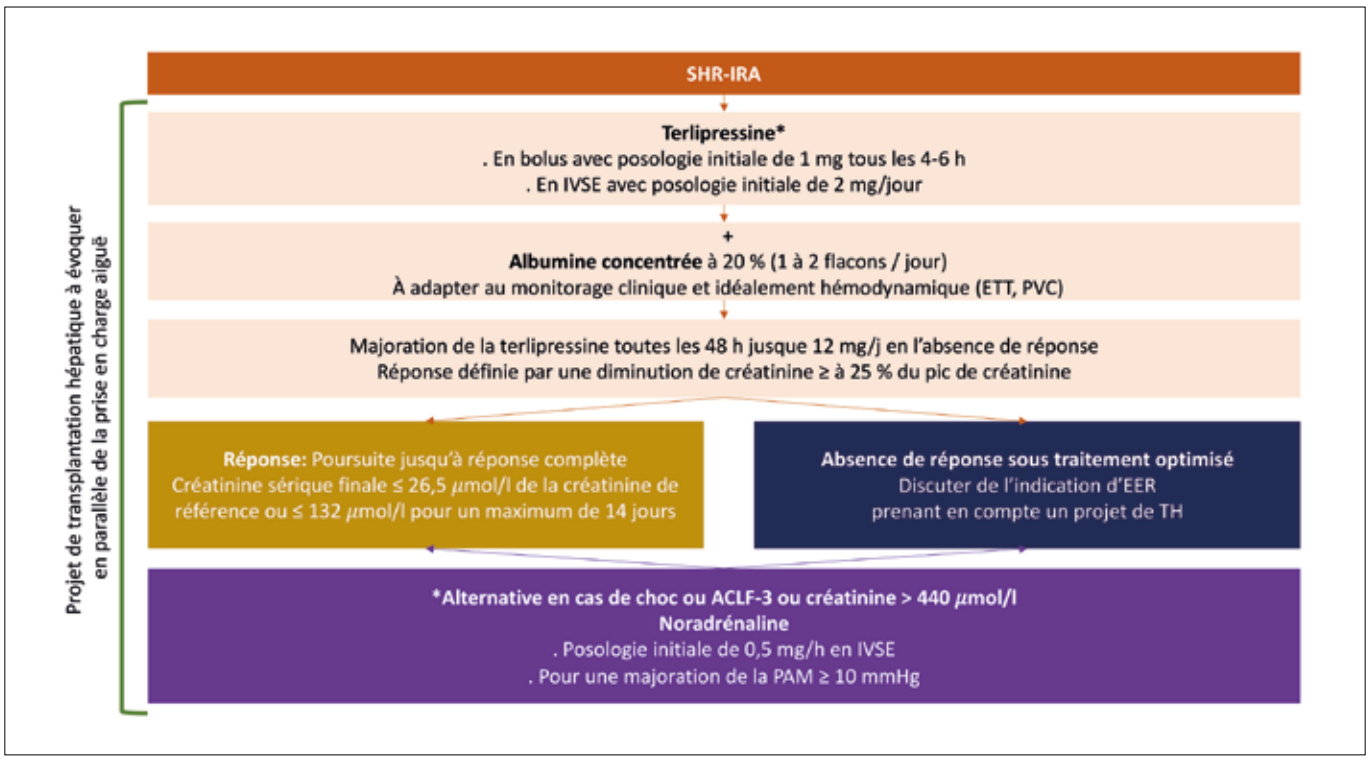
IRA, insuffisance rénale aiguë ; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin ; NTA, nécrose tubulaire aiguë ; SHR, syndrome hépatorénal.

PAM après l'introduction d'un traitement vasoconstricteur est prédictif de la réversibilité du SHR-IRA (33) et est un paramètre clinique important à prendre en compte après instauration du traitement. Les vasoconstricteurs les plus utilisés dans le traitement du SHR-AKI sont la terlipressine, la noradrénaline et la combinaison d'octréotide et de midodrine.

La terlipressine, un puissant agoniste de la vasopressine 1a, joue essentiellement le rôle de vasoconstricteur splanchnique. Dans le cadre du SHR-IRA, elle peut être administrée en bolus intraveineux (0,5 mg à 1 mg toutes les 4 à 6 heures jusqu'à 2 mg toutes les 4 heures) ou en perfusion continue (1 mg/jour à 12 mg/jour). Les doses initiales recommandées sont donc de 0,5 à 1 mg toutes les 4-6 h en bolus ou 2 mg/jour en perfusion continue (24, 34). La dose de terlipressine doit être augmentée de manière progressive, toutes les 48 heures, en fonction de la réponse de la créatinine sérique et ne peut être maintenue au-delà de 14 jours (figure 3). Une réponse complète (créatinine sérique finale à moins de 3 mg/l – 26,4 µmol/l – de la valeur de référence ou inférieure à 15 mg/l – 132 µmol/l) ou une réponse partielle (amélioration de l'IRA mais créatinine sérique finale à plus de 3 mg/l – 26,4 µmol/l – de la valeur de référence) est obtenue chez 40 % à 70 % des patients (17, 35-43). La récidive du SHR–IRA est inférieure à 20 %, et en cas de récidive, la plupart des patients répondent à la reprise du traitement. La terlipressine peut être responsable d'effets indésirables significatifs et en particulier d'événements respiratoires en lien avec l'augmentation des résistances vasculaires systémiques (post-charge cardiaque). Ainsi, dans la récente étude CONFIRM, une insuffisance respiratoire aiguë, une hypoxie, et un œdème pulmonaire étaient observés chez 39,5 % des patients sous terlipressine contre 25,3 % sous placebo (17). Le risque d'événements pulmonaires peut être diminué en évitant son utilisation chez les patients atteints de défaillance d'organe multiples dans le cadre d'un acute-on-chronic liver failure de grade 3 (ACLF-3) ou de créatinine supérieure ou égale à 50 mg/l (440 µmol/l), en raison d'un taux de réponse plus faible et d'un risque accru d'insuffisance respiratoire observé chez ces patients lors d'une analyse en sous-groupe (44). Une dysfonction cardiaque diastolique est fréquente chez les patients avec SHR-IRA (45). Ainsi, chez des patients à plus haut risque d'évènements respiratoires, un nombre croissant d'experts suggère l'utilisation d'une échocardiographie ciblée permettant d'évaluer la volémie afin de mieux adapter l'expansion volémique administrée au patient (44, 46). Il faut noter, que la terlipressine administrée par perfusion continue a été associée à moins d'événements indésirables, en particulier respiratoires, par rapport à l'administration en bolus (38). Considérant ces éléments, une surveillance clinique pluriquotidienne est nécessaire pour dépister précocement les potentielles complications cardiovasculaires et respiratoires des patients sous terlipressine. Un examen clinique cardiorespiratoire et une radiographie de thorax avant l'instauration de terlipressine devraient être réalisés.

La norépinéphrine est un vasoconstricteur systémique qui agit en activant les récepteurs α-1 adrénergiques des cellules musculaires lisses vasculaires. La norépinéphrine est administrée en perfusion continue (à partir de 0,5 mg/h et titrée pour obtenir une augmentation de 10 mmHg de la PAM) et doit être administrée *via* une voie veineuse centrale en unité de soins critiques. Les données vis-à-vis de son efficacité en comparaison à la terlipressine sont contradictoires (39-43). Une large métanalyse regroupant 394 patients issus de 9 études randomisées controlées conclu en une supériorité de la terlipressine pour le traitement du SHR motivant les experts de l'AFEF et de la SFAR ainsi que ceux de l'EASL et de l'AASLD à recommander l'utilisation de la terlipressine en

Figure 3 : Algorithme de prise en charge du syndrome hépatorénal-insuffisance rénale aiguë (SHR-IRA)



ACLF-3 : acute-on-chronic liver failure grade 3 ; EER : épuration extra-rénale ; ETT : échocardiographie ; IVSE : voie intra veineuse à la seringue électrique ; PVC : pression veineuse centrale ; TH : transplantation hépatique.

perfusion continue en première intention pour le traitement du SHR-IRA (34, 24, 70, 71).

La troisième option thérapeutique est représentée par l'association de la midodrine, un agoniste oral des récepteurs α-1 adrénergiques et de l'octréotide, un analogue de la somatostatine qui agit en tant que vasoconstricteur mésentérique direct. La midodrine, administrée à des posologies entre 5 et 15 mg trois fois par jour, est titrée avec pour objectif d'augmenter la PAM d'environ 10 mmHg. L'octréotide peut être administrée soit par voie sous-cutanée (100 à 200 µg trois fois par jour) soit en perfusion continue (50 µg/h). À ce jour, il n'y a eu qu'une seule étude comparant l'effet de la terlipressine avec la combinaison midodrine et octréotide rapportant un taux de réponse global de 28,6 % contre 70,4 % pour la terlipressine (47).

L'infusion d'albumine permet de corriger l'hypovolémie efficace et doit être utilisée en association avec la thérapie vasoconstrictrice. L'albumine a aussi des effets inotropes positifs sur le cœur et exerce des propriétés antioxydantes et immunomodulatrices. Son administration, comprise entre 20 et 40g/j doit être guidée par l'évaluation clinique de la volémie, et idéalement de l'échocardiographique et de la mesure de la pression veineuse centrale (10, 24).

Dès lors qu'un traitement vasoconstricteur associé à des perfusions d'albumine est instauré, un projet de TH, seul traitement définitif du SHR, doit être envisagé (figure 3).

Shunt intra-hépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS)

L'hypertension portale peut être traitée par la mise en place d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS). Alors que le TIPS est bénéfique chez les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire ou récidivante, ou chez les patients avec hémorragie variqueuse gastro-œsophagienne aiguë ou récidivante (TIPS pré-emptif, de sauvetage ou en prophylaxie secondaire), sa place dans le traitement du SHR est encore à l'étude. Une amélioration de la fonction rénale et une réduction de l'activité du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique après l'insertion d'un TIPS pour le SHR–IRA ont été démontrées dans une étude pilote non randomisée (48). Une méta-analyse de 128 patients ayant bénéficié de la mise en place d'un TIPS dans le cadre d'un SHR–IRA a rapporté une amélioration de la créatinine sérique, de la natrémie et du débit urinaire chez ces patients (49). Cependant, les patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire sévère, une infection active ou une encéphalopathie hépatique ont été exclus de l'étude limitant les résultats à un groupe restreint de patients. Aussi, et malgré ce biais de sélection, la survie des patients avec SHR-IRA à 1 an n'était que de 47 % (49). Ceci illustre l'impact de la dysfonction hépatique sur le pronostic de ces patients et place la TH comme meilleur traitement du SHR-IRA. Ainsi les recommandations AFEF sur le TIPS parues en 2023 stipulent qu'il n'y a probablement pas lieu de recommander un TIPS chez les patients ayant un SHR-IRA avec ou sans projet de TH, la mortalité de ces patients restant liée à l'insuffisance hépatique (50). Le TIPS serait plus intéressant dans le SHR-non IRA, prévalent chez les patients présentant une ascite réfractaire ou récidivante, car permettant une amélioration de l'eDFG (51). Une normalisation complète de la fonction rénale était cependant rarement atteinte après mise en place de TIPS dans cette population soulignant une part organique à l'atteinte rénale (hypoperfusion chronique, néphropathie hypertensive ou à IgA, etc.). Considérant ces

données, les recommandations françaises stipulent que un SHR-non IRA ne doit pas être une contre-indication au TIPS (50). Récemment, une large étude de cohorte observationnelle allemande rapportait une augmentation de la proportion de TIPS mis en place pour traitement d'un SHR, IRA et non-IRA, passant de 13,5 % des indications à 18,7 % en 10 ans, associé à une diminution de la mortalité intra-hospitalière (17,1 % contre 43,3 % chez les patients non traités par TIPS) soulignant l'expertise grandissante des praticiens dans la sélection des patients dans cette indication (52).

Épuration extra-rénale et transplantation hépatique ou combinée foie-rein

La décision d'initier une épuration extra-rénale (EER) chez les patients atteints de cirrhose et d'IRA est essentiellement basée sur l'étiologie de l'IRA et le projet d'un TH (figure 2). Ainsi, dans le cadre du SHR-IRA, une EER peut être envisagée en cas de projet de TH ou si la cause de l'atteinte hépatique responsable du développement du SHR-IRA est potentiellement réversible comme dans certaines hépatites liées à l'alcool ou un sepsis (34). Dans les autres cause d'IRA, une EER peut être discutée dans l'attente de la TH ou d'une transplantation combinée foie-rein. Les indications d'EER sont les mêmes que dans la population générale et incluent l'acidose métabolique sévère, les troubles ioniques dont l'hyperkaliémie menaçante et l'anasarque avec œdème aigu pulmonaire (24). Le bénéfice d'une initiation précoce de l'EER permettant d'optimiser la volémie dans l'attente de la TH ou pour le traitement de l'hyperammoniémie et la prévention de l'encéphalopathie hépatique sévère est suggérée mais reste à démontrer (24, 53, 54). Les modalités d'EER continue (hémofiltration, ou hémodiafiltration continue) doivent être privilégiées car mieux tolérées sur le plan hémodynamique que les dialyses intermittentes et l'anticoagulation des circuits d'EER peut être réalisée selon l'expertise locale (héparine, epoprostenol ou citrate) (53-55).

La probabilité de récupération d'une fonction rénale normale est importante (entre 60 % et 90 %) en cas de TH seule chez les patients ayant présenté un SHR-IRA ou une NTA (56-58). Cependant une IRA persistante ou une EER prolongée avant la TH ont été associées à une probabilité faible de normalisation de la fonction rénale après TH. Ainsi, il est admis que le recours à une EER pendant plus de 6 semaines avant la TH ou la persistance d'un eDFG ≤ 25 ml/min après 6 semaines doit faire discuter une transplantation combinée foie-rein à l'instar de ce qui est recommandé aux États-Unis (59).

Insuffisance rénale chronique

Généralités

Le nombre de patients cirrhotiques présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) a augmenté ces dernières années dans un contexte épidémique de maladie du foie d'origine dysmétabolique (60). En effet, la présence de facteurs de risques métaboliques (en particulier l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance et le diabète) est responsable de lésions rénales principalement microvasculaires participant au développement d'une IRC. Les patients avec maladie du foie dysmétabolique ont une augmentation du risque de 50 % environ de développer une IRC sévère (61). Ainsi, ces 15 dernières années, à mesure que la prévalence de la maladie hépatique d'origine dysmétabolique a augmenté parmi les candidats à la transplantation hépatique, la proportion de receveurs atteints d'IRC a augmenté et toucherait désormais près de 15 % des candidats à la greffe (62). Chez les patients en attente de greffe avec suspicion de maladie rénale chronique, il a été démontré qu'environ 2/3 présentaient des lésions modérées à sévère de glomérulonéphrites ou glomérulosclérose et de fibrose interstitielle (63). Il faut noter aussi que les infections chroniques par les virus de l'hépatite B et C peuvent également être associées à des maladies glomérulaires et au développement d'IRC de même que les dépôts d'IgA en lien avec l'étiologie éthylique et virale C de la cirrhose. Une prise en charge conjointe avec le néphrologue permettra de faire le bilan à la recherche des causes d'IRC et discuter de la réalisation d'une biopsie rénale afin d'identifier la sévérité et les causes des lésions glomérulaires, tubulaires et interstitielles. Plus spécifiquement, le rapport protéinurie / créatininurie > 0,5 g/g faisant évoquer une glomérulopathie doit faire réaliser un bilan étiologique dédié permettant de dépister maladies inflammatoires chroniques (lupus, vascularite, cryoglobulinémie, amylose primitive ou secondaire), infections (hépatites virales, VIH, maladies parasitaires), hémopathies et causes médicamenteuses. En plus de l'IRC sous-jacente liée à une maladie rénale intrinsèque, l'hypertension portale peut également contribuer à une dysfonction rénale chronique, généralement dans le contexte d'une ascite réfractaire. Auparavant connue sous le nom de SHR de type 2, certains patients atteints de cirrhose et d'hypertension portale peuvent développer une forme d'insuffisance rénale plus progressivement évolutive. En fonction de la chronologie de la progression de la maladie dans le contexte des critères actualisés de l'IRA, ces patients atteints de SHR non-IRA peuvent être classés en fonction de la durée de leur dysfonction rénale avec une présentation subaiguë dans les 3 mois, ou chronique au-delà de 3 mois (tableau 1). L'IRC pré-transplantation est étroitement liée à la survie post-transplantation et est associée à un sur-risque de décès d'environ 15 % après TH (62). Considérant ces éléments, il est recommandé de dépister précocement une dysfonction rénale afin de mettre en œuvre des mesures pouvant prévenir l'aggravation des lésions rénales et minimiser les complications de l'IRC (anémie, altérations du métabolisme osseux et ostéoporose, évènements cardiovasculaires). Dans le cadre du SHR non-IRA, la terlipressine associée à la perfusion d'albumine semble être efficace, même si le niveau de preuve est faible. Cependant, le risque élevé de récidive du SHR non-IRA et l'absence de bénéfice de ce traitement sur l'évolution de la fonction rénale après TH ne permettent pas d'en recommander l'emploi (10, 42, 64).

Épuration extra-rénale (EER), transplantation hépatique ou rénale isolée ou transplantation combinée foie-rein

La décision de débuter une EER chez les patients cirrhotiques avec IRC terminale est complexe car le risque de décès, en l'absence de transplantation combinée foie-rein, est majeur. En effet, dans une large série rétrospective française, il était observé que deux ans après l'initiation de l'EER, 40 % des patients compensés et 60 % des patients décom-

pensés étaient décèdés (65). De plus, il n'est pas démontré que l'instauration d'une EER chez les patients cirrhotiques avec IRC permette d'améliorer la survie sans transplantation. Ainsi, en l'absence de projet de transplantation combinée foie-rein, la décision de débuter une EER doit être discutée au cas par cas, prenant en compte les facteurs associés au pronostic dans cette population (âge et comorbidités incluant les antécédents cardiologiques, métaboliques et oncologiques) et la volonté du patient (65). La balance bénéfice risque de la dialyse péritonéale a souvent été considérée en défaveur de cette approche (risques infectieux, hémorragiques et d'encéphalopathie hépatique en particulier). Quelques études observationnelles et de faible effectif rapportent cependant une absence de sur-risque liée à cette technique avec une meilleure tolérance hémodynamique en comparaison à l'EER intermittente. La place de la dialyse péritonéale reste donc à définir plus précisément dans cette population (66).

Chez les patients candidats à la greffe d'organes, l'attitude la plus consensuelle est celle d'une transplantation combinée foie-rein en cas de cirrhose et d'IRC (≥ 3 mois) nécessitant un recours aux EER ou avec un eDFG ≤ 35 ml/min (59). Alors que le bénéfice d'une transplantation combinée est certain chez les patients nécessitant une EER, celui-ci est plus discutable pour ceux avec eDFG ≤ 35 ml/min n'ayant pas recours à l'EER. La transplantation combinée n'est pas indiquée pour les patient dont le eDGF est compris entre 35 et 60 ml/min, le bénéfice de cette approche étant nul (67, 68). Chez certains patients avec IRC présentant une cirrhose compensée sans hypertension portale cliniquement significative et dont la maladie causale est contrôlée (éradication du virus de l'hépatite C ou abstinence suivie de consommation d'alcool), et en l'absence de cofacteurs de progression de la maladie hépatique, il a été suggéré qu'une transplantation rénale isolée pourrait être entreprise (65, 69). Ces patients auraient en effet un risque faible d'évènement hépatique au cours du temps ne justifiant pas le recours à une transplantation combinée foie-rein.

Conclusion

L'insuffisance rénale aiguë complique fréquemment l'histoire naturelle de la cirrhose et est associée au pronostic de celle-ci. Le SHR–IRA, dont les critères ont été revus récemment, correspond à une IRA d'allure fonctionnelle spécifique du patient cirrhotique dont le pronostic, en lien avec la gravité de la maladie hépatique, est plus sévère que celui des autres causes d'IRA. Au-delà de la dysfonction circulatoire, la place de l'inflammation systémique comme facteur important dans la physiopathologie du SHR-IRA a été récemment suggérée. La prévention du SHR-IRA est importante et comprend entre autres les perfusions d'albumine lors des ponctions évacuatrices de large volume et en cas d"infection spontanée du liquide d'ascite. De nouveaux biomarqueurs tels que le NGAL peuvent être utiles pour distinguer le SHR-IRA et la nécrose tubulaire aiguë. Le traitement de première intention du SHR–IRA est la combinaison d'un traitement vasoconstricteur et l'administration intraveineuse d'albumine. Alors que la place du TIPS nécessite encore d'être déterminée, l'EER, lorsqu'elle est indiquée, peut être proposée en traitement d'attente de la TH ou en cas de réversibilité de la cause de l'insuffisance rénale aigüe. La transplantation hépatique doit être discutée chez tous patients présentant un SHR-IRA et ne doit être associée à une transplantation rénale que pour les patients ayant une faible probabilité de récupération de la fonction rénale après TH.

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en augmentation chez les patients atteints de cirrhose. Ceci est lié à une prévalence plus élevée des patients avec maladies dysmétaboliques hépatiques présentant des facteurs de risque de développement de maladie rénale chronique. La transplantation combinée foie-rein est indiquée chez les patients avec IRC et nécessitant une EER ou avec eDFG ≤ 35 ml/min. En l'absence de projet de TH, le pronostic des patients cirrhotiques en indication d'EER reste sombre même en cas de cirrhose compensée. Ainsi, la décision doit être prise au cas par cas après prise en compte des comorbidités et de la volonté du patient.

Bibliographie

1. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, *et al.* Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology. févr 2013;57(2):753-62.
2. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, *et al.* Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol. sept 2013;59(3):482-9.
3. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology. déc 2008;48(6):2064-77.
4. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. janv 1996;23(1):164-76.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. août 2004;8(4):R204-212.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al*. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.
7. Summary of Recommendation Statements. Kidney Int Suppl (2011). mars 2012;2(1):8-12.
8. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut. avr 2015;64(4):531-7.
9. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut. sept 2007;56(9):1310-8.
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol. oct 2019;71(4):811-22.
11. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. Liver Int. janv 2017;37 Suppl 1:116-22.
12. Kalafateli M, Wickham F, Burniston M, Cholongitas E, Theocharidou E, Garcovich M, *et al.* Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: The royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate. Hepatology. févr 2017;65(2):582-91.
13. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. déc 2015;12(12):711-9.
14. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ. 14 sept 2020;370:m2687.
15. Matchett CL, Simonetto DA, Kamath PS. Renal Insufficiency in Patients with Cirrhosis. Clin Liver Dis. févr 2023;27(1):57-70.
16. Piano S, Favaretto E, Tonon M, Antonelli G, Brocca A, Sticca A, *et al.* Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. mai 2020;18(5):1188-1196.e3.
17. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, *et al*. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. N Engl J Med. 4 mars 2021;384(9):818-28.
18. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology. févr 2011;140(2):488-496.e4.
19. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. Dig Dis Sci. sept 2012;57(9):2362-70.
20. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, *et al.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. Hepatology. juill 2019;70(1):319-33.
21. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol. août 2012;57(2):267-73.
22. Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, *et al*. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology. 1 mai 2023;77(5):1630-8.
23. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. juill 2017;15(7):1003-1013.e3.
24. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. août 2018;69(2):406-60.
25. Wong F, Jepsen P, Watson H, Vilstrup H. Un-precipitated acute kidney injury is uncommon among stable patients with cirrhosis and ascites. Liver Int. oct 2018;38(10):1785-92.
26. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, *et al*. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology. juin 1988;94(6):1493-502.
27. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology. avr 2012;55(4):1172-81.
28. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, *et al.* Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. Gut. juin 2020;69(6):1127-38.
29. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, *et al.* A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology. sept 2005;42(3):627-34.
30. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, *et al.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology. déc 1994;20(6):1495-501.
31. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 5 août 1999;341(6):403-9.
32. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, *et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. sept 2007;133(3):818-24.
33. Velez JCQ, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis. déc 2011;58(6):928-38.
34. Admin B. Insuffisance hépatique en soins critiques - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: https://sfar.org/insuffisance-hepatique-en-soins-critiques/
35. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, *et al*. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. Gastroenterology. juin 2016;150(7):1579-1589.e2.

36. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, *et al*. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. Gastroenterology. mai 2008;134(5):1352-9.

37. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, *et al*. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. J Hepatol. mai 2014;60(5):955-61.

38. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, *et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology. mars 2016;63(3):983-92.

39. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. Am J Gastroenterol. juill 2008;103(7):1689-97.

40. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. févr 2017;2(2):94-102.

41. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, *et al.* Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. Hepatology. févr 2020;71(2):600-10.

42. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, *et al.* Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. J Hepatol. oct 2007;47(4):499-505.

43. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, *et al.* Noradrenaline *vs*. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. J Hepatol. juin 2012;56(6):1293-8.

44. Belcher JM, Parada XV, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, *et al.* Terlipressin and the Treatment of Hepatorenal Syndrome: How the CONFIRM Trial Moves the Story Forward. Am J Kidney Dis. mai 2022;79(5):737-45.

45. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, *et al.* Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. Hepatology. janv 2020;71(1):334-45.

46. Koratala A, Ronco C, Kazory A. Albumin Infusion in Patients with Cirrhosis: Time for POCUS-Enhanced Physical Examination. Cardiorenal Med. 2021;11(4):161-5.

47. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, *et al.* Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. Hepatology. août 2015;62(2):567-74.

48. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology. août 1998;28(2):416-22.

49. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. avr 2018;50(4):323-30.

50. Recommandations de l'association française pour l'étude du foie (AFEF) sur le shunt hépatique par voie transjugulaire (TIPS). 2023.

51. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, *et al.* Changes in Kidney Function After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Versus Large-Volume Paracentesis in Cirrhosis: A Matched Cohort Analysis. Am J Kidney Dis. sept 2016;68(3):381-91.

52. Gu W, Zeleke Y, Hortlik H, Schaaf L, Uschner FE, Schulz M, *et al.* Use and outcome of TIPS in hospitalized patients in Germany: A Nationwide study (2007-2018). Hepatol Commun. 1 oct 2023;7(10):e0237.

53. Karvellas CJ, Gustot T, Fernandez J. Management of the acute on chronic liver failure in the intensive care unit. Liver Int. 27 juin 2023.

54. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner FH, Meersseman P. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. juill 2021;75 Suppl 1:S163-77.

55. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, *et al.* Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. Crit Care. 29 sept 2015;19:349.

56. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. Liver Transpl. mars 2015;21(3):300-7.

57. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. Nephrol Dial Transplant. févr 2006;21(2):478-82.

58. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, *et al.* Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. Liver Transpl. mai 2012;18(5):539-48.

59. Organ Procurement and Transplantation Network. Policies. 2023. [Internet]. Disponible sur: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf

60. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol. oct 2018;69(4):896-904.

61. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. Gut. janv 2022;71(1):156-62.

62. Cullaro G, Verna EC, Lee BP, Lai JC. Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes. Liver Transpl. avr 2020;26(4):498-506.

63. Wadei HM, Abader P, Alsaad AA, Croome K, Cortese C, Geiger XJ, *et al.* Arterial Blood Pressure at Liver Transplant Evaluation Predicts Renal Histology in Candidates With Renal Dysfunction. Liver Transpl. déc 2019;25(12):1756-67.

64. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, *et al.* Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. Liver Transpl. nov 2015;21(11):1347-54.

65. Artru F, Louvet A, Glowacki F, Bellati S, Frimat M, Gomis S, *et al.* The prognostic impact of cirrhosis on patients receiving maintenance haemodialysis. Aliment Pharmacol Ther. juill 2019;50(1):75-83.

66. Rajora N, De Gregorio L, Saxena R. Peritoneal Dialysis Use in Patients With Ascites: A Review. Am J Kidney Dis. nov 2021;78(5):728-35.

67. Tinti F, Mitterhofer AP, Umbro I, Nightingale P, Inston N, Ghallab M, *et al*. Combined liver-kidney transplantation versus liver transplant alone based on KDIGO stratification of estimated glomerular filtration rate: data from the United Kingdom Transplant registry - a retrospective cohort study. Transpl Int. sept 2019;32(9):918-32.

68. Sharma P, Goodrich NP, Schaubel DE, Guidinger MK, Merion RM. Patient-specific prediction of ESRD after liver transplantation. J Am Soc Nephrol. déc 2013;24(12):2045-52.

69. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. avr 2008;(109):S1-99.

70. Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. Aga Clinical Practice Update on the Evaluation tion and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;20(12):2707-2716.

71. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, Gluud LL. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 27;9(9):CD011532.

5

Les cinq points forts

- La survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique est associée à une majoration de la mortalité d'environ 300 %.
- Les deux causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aiguë ≥ 1B chez le patient cirrhotique sont le syndrome hépatorénal et la nécrose tubulaire aiguë.
- L'hypovolémie efficace est au centre de la physiopathologie du syndrome hépatorénal.
- Le traitement spécifique du syndrome hépatorénal-insuffisance rénale aiguë (SHR-IRA) doit associer en première intention la terlipressine et une expansion volémique par albumine. La transplantation hépatique est le seul traitement curatif et doit être discutée.
- Chez un candidat à la transplantation hépatique, une greffe combinée foie-rein doit être évoquée en cas d'insuffisance rénale sévère (eDGF ≤ 35 ml/min) évoluant depuis plus de 90 jours et/ou nécessitant une épuration extra-rénale.

NOTES

Maladies hépatiques liées à la grossesse

Juliette VERLYNDE

Centre hospitalier de Dunkerque - 130 avenue Louis Herbeaux - 59240 Dunkerque (France)
juliette.verlynde@ch-dunkerque.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les modifications physiologiques des fonctions hépato-biliaires au cours de la grossesse
- Connaître les principales causes de perturbations du bilan hépatique selon le trimestre de la grossesse
- Savoir diagnostiquer une cholestase gravidique, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge
- Savoir diagnostiquer un HELLP syndrom, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge
- Savoir diagnostiquer une stéatose aiguë gravidique, évaluer sa gravité et connaître les modalités de prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

grossesse ; vomissements ; stéatose ; prééclampsie ; cholestase.

ABRÉVIATIONS

TP : taux de prothrombine
SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

Introduction

La grossesse est un état physiologique modifiant les paramètres hépatiques. Cependant, la survenue d'anomalies des tests hépatiques pendant la grossesse peut être liée à une hépatopathie qu'il faut savoir diagnostiquer, car certaines d'entre elles peuvent mettre en jeu le pronostic maternel et/ou fœtal. On distingue trois groupes d'hépatopathie durant la grossesse : les hépatopathies gravidiques liées à la grossesse de manière spécifique, les hépatopathies aiguës intercurrentes et les hépatopathies chroniques révélées par la grossesse ou découvertes de façon fortuite. Les hépatopathies gravidiques comportent : l'hyperemesis gravidarum, la grossesse intra-hépatique, la stéatose hépatique aiguë gravidique, la prééclampsie et le HELLP Syndrom, la cholestase intra-hépatique gravidique. (tableau 1)

Tableau 1 : Hépatopathies gravidiques

Hépatopathie gravidique	Trimestre de survenue	Clinique
Hyperemesis gravidarum	Premier trimestre	Vomissements
Cholestase gravidique	Deuxième et troisième trimestres	Prurit
Stéatose hépatique aigüe gravidique	Troisième trimestre	Signes digestifs : vomissement, douleur abdominale
Prééclampsie et HELLP Syndrom	Troisième trimestre	HTA, douleur abdominale et protéinurie

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

Tableau 2 : Modifications physiologiques liées à la grossesse

	Modifications observées au cours de la grossesse	Période de modification (trimestre)
Transaminases	N	
TP	N	
Acides biliaires totaux	N	
Albumine/ protides	diminués	1, 2 et 3
Bilirubine	diminuée	1, 2 et 3
GGT	N ou diminuées	3
PAL	augmentées	2 et 3
Cholestérol total et TG	augmentés	2 et 3

Modifications physiologiques des fonctions hépato-biliaires au cours de la grossesse

Dans un premier temps, il faut savoir que la grossesse en elle-même entraîne des modifications physiologiques de certains tests hépatiques (1,2).

Le taux sérique des phosphatases alcalines s'élève au troisième trimestre de grossesse du fait du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme placentaire. Les concentrations sériques des protides et de l'albumine diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution. Le taux sérique des gamma glutamyl transpeptidases diminue modérément en fin de grossesse. La bilirubine diminue modérément dès le premier trimestre de grossesse. Les taux sériques du cholestérol total et des triglycérides augmentent au cours de la grossesse.

À l'inverse, des tests hépatiques sont peu ou pas modifiés au cours de la grossesse et leur modification doit donc être considérée comme pathologique : transaminases, TP, acides biliaires totaux mesurés à jeun. (tableau 2)

En échographie, au cours de la grossesse, les voies biliaires intra et extra-hépatiques ne sont pas modifiées. La vidange vésiculaire ralentit, le volume vésiculaire augmente dès le premier trimestre. Il existe un sludge vésiculaire dans 30 % des cas, qui disparaît le plus souvent dans l'année suivant l'accouchement.

Bilan à réaliser devant des perturbations du bilan hépatique en cours de grossesse

À l'interrogatoire, il convient de rechercher les antécédents personnels et familiaux, la prise de traitements chroniques et l'introduction de nouveaux traitements, phytothérapie, le mode de vie, la prise de toxiques, la notion de contage viral.

L'examen clinique sera complet.

Le bilan biologique sera orienté selon le terme de la grossesse et les hypothèses étiologiques. Il comportera toujours la réalisation d'une bandelette urinaire, une numération formule sanguine, plaquettes, la fonction rénale et le ionogramme sanguin, le bilan hépatique, le bilan de coagulation, les sérologies virales (hépatites virales B, C, A et E, CMV, EBV, toxoplasmose selon le bilan initial), le bilan auto-immun, l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage pondéral des immunoglobulines, un bilan martial, et selon le terme fibrinogène, Haptoglobine, LDH, schizocytes, uricémie, un dosage des acides biliaires totaux à jeun si prurit au second ou troisième trimestre.

Une échographie doppler abdominale doit être réalisée pour éliminer un obstacle biliaire plus fréquent en cas de grossesse, une thrombose portale ou un syndrome de Budd Chiari et rechercher des signes d'hépatopathie chronique ou de complications de certaines hépatopathies liées à la grossesse. (tableau 3)

Grossesse intra-hépatique

Il s'agit d'une étiologie exceptionnelle de perturbation du bilan hépatique liée à l'implantation extra-utérine intra hépatique d'une grossesse. L'interruption de la grossesse par laparotomie est impérative du fait du risque de rupture hépatique maternelle (3).

Hyperemesis gravidarum (4)

Si 80 % des femmes ont des nausées et/ou vomissements lors de leur grossesse, la prévalence de l'hyperemesis gravidarum est de 0,3 à 1 % des grossesses (5).

Tableau 3 : Examens complémentaires si bilan hépatique perturbé

Tests sanguins	NFS, plaquettes, ionogramme, urée, créatinine, glycémie, uricémie, TP, acides biliaires à jeun si prurit, Sérologies virales : IgM anti VHA, VHE, sérologie VIH, VHC, AgHbs anticorps anti HBc et Hbs, Bilan auto immun : EPP, anticorps antinucléaire, FAN, anti LKM1, anti-muscle lisse, anti-mitochondrie de type 2
Examens urinaires	Protéinurie, ECBU
Imagerie	Échographie doppler hépatique

Figure 1 : Score PUQE : quantification des nausées et vomissements lors de la grossesse

Score PUQE : Pregnancy unique quantification of emesis and nausea					
	1 point	2 points	3 points	4 points	5 points
1. En moyenne sur 24 h, combien de temps avez-vous des vomissements ou des nausées ?					
	0	≤ 1 h	2-3 h	3-6 h	> 6h
2. Nombre d'épisodes de vomissement au cours des 12 dernières heures					
	0	1 à 2	3 à 4	5 à 6	≥ 7
3. Nombre d'épisodes de rejet au cours des 12 dernières heures					
	0	1 à 2	3 à 4	5 à 6	≥ 7
Score total de 4 à 6 : léger - Score total de 7 à 12 : modérée - Score total ≥13 : sévère					

Son diagnostic repose sur l'association de plusieurs critères dits critères de Windsor (6) :

- survenue de nausées et vomissements très importants ;
- apparaissant au premier trimestre de grossesse (avant la 16e semaine de grossesse) ;
- responsables d'une incapacité à boire ou s'alimenter normalement ;
- et engendrant une diminution de l'activité quotidienne.

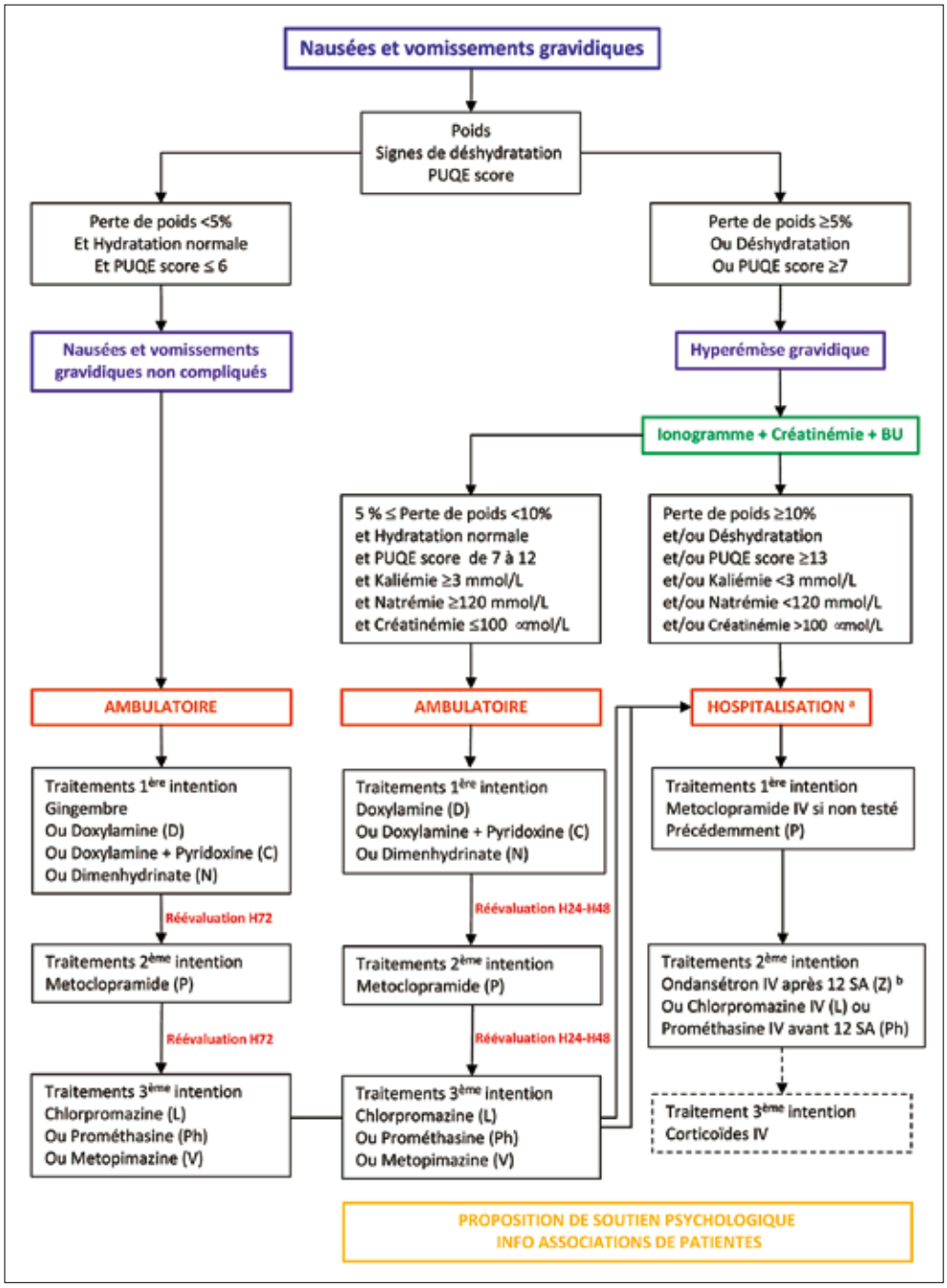
Ces symptômes s'accompagnent d'amaigrissement et de troubles hydro-électrolytiques, avec risques d'arythmie, d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par carence en vitamine B1, de myélinolyse centropontine, de carence en vitamine K, de thrombose liée à la déshydratation.

Les complications fœtales peuvent survenir à type de retard de croissance intra-utérin ou de prématurité.

Dans la majorité des cas, les vomissements cessent après la 20e semaine mais 20 % des patientes auront des symptômes durant toute lors grossesse.

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes (environ 40 à 50 %) avec majoration des transaminases parfois très importantes (> 20N) et ictère

Figure 2 : Algorithme de prise en charge des nausées et vomissements gravidiques



possible. Cependant, aucun cas d'insuffisance hépatique fulminante n'a été rapporté et le bilan se normalise rapidement soit après la 20e semaine ou après l'accouchement (7).

Sa physiopathologie est complexe, multifactorielle associant une prédisposition génétique, le rôle TSH-like de l'hCG, l'augmentation de la progestérone favorisant le relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage, de l'ACTH et de la leptine et des facteurs psychosociaux.

Le traitement repose sur la correction des troubles hydroélectrolytiques, la supplémentation en vitamine B1, les antiémétiques et la renutrition si nécessaire.

Une hospitalisation est proposée lorsqu'au moins un des critères suivants est présent : perte de poids ≥ 10 %, un ou des signes cliniques de déshydratation, score PUQE (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and nausea) ≥ 13 (figure 1), hypokaliémie < 3,0 mmol/L, hyponatrémie < 120 mmol/L, élévation de la créatininémie > 100 µmol/L, élévation des transaminases > 5N ou résistance au traitement. Le régime alimentaire et le mode de vie seront adaptés en fonction des symptômes. L'algorithme de prise en charge de la société française de gynécologie est résumé dans la figure 2 (8).

Cholestase intra-hépatique gravidique

Il s'agit de la plus fréquente des hépatopathies gravidiques puisqu'elle concerne 1 % des grossesses dans le monde. Sa prévalence est plus importante dans certaines zones géographiques (Amérique du Sud, Scandinavie) et est comprise entre 2 et 7 cas pour 1 000 accouchements en France (9). Elle augmente avec l'âge, la multiparité, les grossesses gémellaires et en cas d'antécédent de maladie lithiasique, probablement liée à des anomalies des transporteurs biliaires (55 %) (10). Une variation saisonnière avec une augmentation hivernale est observée (37).

La physiopathologie est multifactorielle impliquant deux principaux facteurs :

- une prédisposition constitutive génétique liée à des anomalies des transporteurs biliaires canaliculaires hépacocytaires notamment MDR3, transporteur canaliculaire des phospholipides codé par le gène ABCB4, responsable notamment dans 15 % des cas de forme familiales (20, 21) ou de BSEP, transporteur canaliculaire des acides biliaires responsable de cholestases aux œstroprogestatifs ;
- l'effet inhibiteur des stéroïdes sexuels sur leur expression.

Le rôle de la carence en vitamine D est suggérée pour expliquer le caractère saisonnier.

Elle se manifeste par un prurit apparaissant parfois au deuxième et surtout au troisième trimestre de grossesse, à prédominance palmo-plantaire et nocturne pouvant être associé à des lésions de grattage sans cause dermatologique et disparaissant dans les deux mois suivant l'accouchement. Un ictère peut être présent dans les formes sévères (10 % des cas).

Sur le plan biologique, les alanines aminotransférases (ALAT) sont augmentées entre deux et dix fois la normale dans 85 % des cas, parfois supérieures à dix fois la normale. Cependant, elles peuvent être normales dans de rares cas et un prurit isolé sans élévation des transaminases au cours de la grossesse ne permet pas d'exclure le diagnostic. Le dosage des acides biliaires totaux à jeun permet de confirmer le diagnostic (diagnostic confirmé si supérieur à 10 micromoles par litre) et a également une valeur pronostique. Un taux supérieur à 40 micromoles par litre est un facteur de risque de complications fœtales (11, 12). Un monitoring du taux des acides biliaires hebdomadaire est impératif en cas de cholestase gravidique. Les gamma-glutamyl-transpeptidases (GGT) sont normales mais leur augmentation est possible dans 30 % des cas (13), notamment en cas de mutation du gène ABCB4. Le diagnostic génétique par la recherche des mutations des transporteurs biliaires n'est pas préconisé en routine sauf dans les cas familiaux et cas de suspicion de LPAC syndrom (low phsopholipid associated cholelithiasis). La biopsie hépatique n'est pas indiquée pour le diagnostic de cholestase gravidique, les lésions histologiques correspondent à une cholestase centro-lobulaire sans inflammation ou fibrose hépatique.

Les critères diagnostiques sont résumés comme suit :

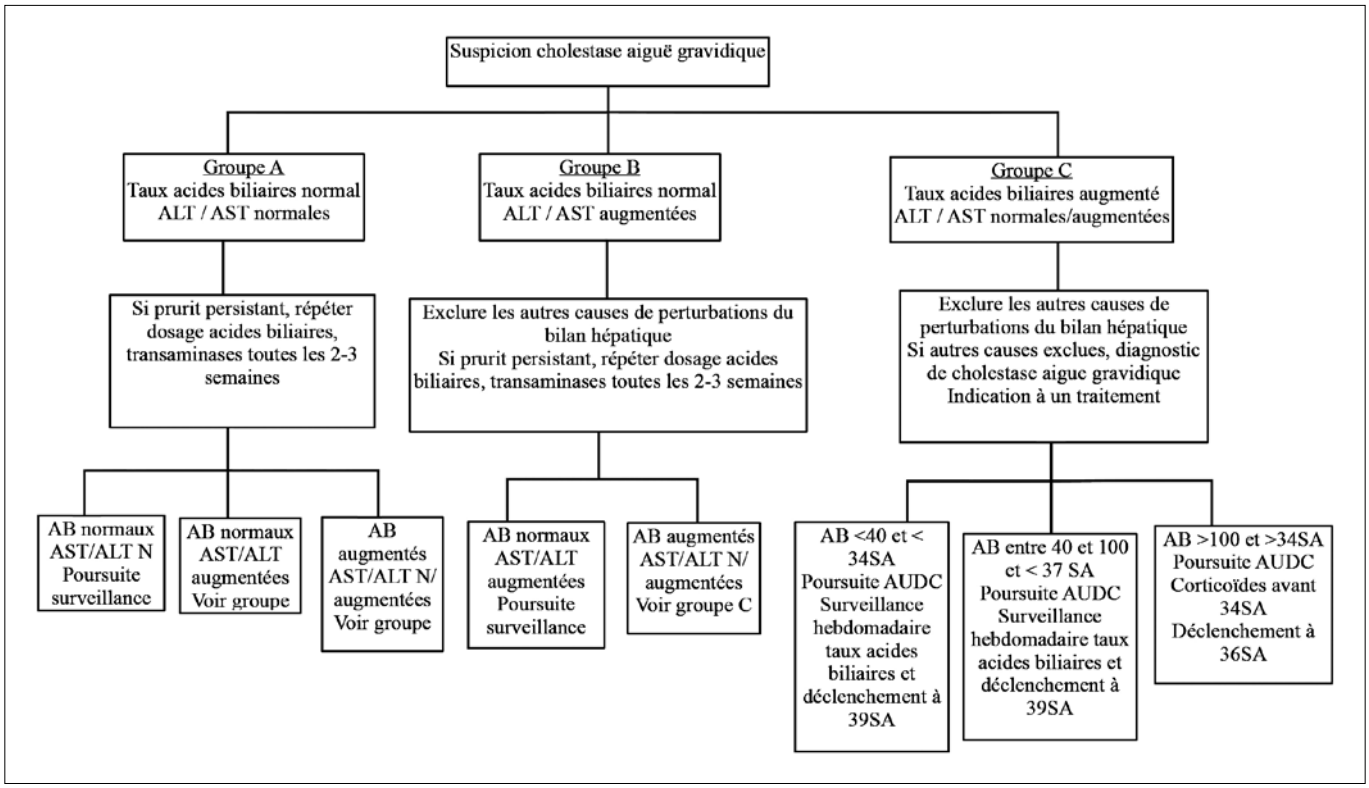
Critères diagnostiques de cholestase intrahépatique gravidique
• Prurit sans dermatose
• Acides biliaires totaux à jeun supérieurs à 10 micromoles/litre et ALAT généralement augmentées
• Absence d'autre cause de prurit, cytolyse ou cholestase
• Disparition des anomalies après accouchement

Le pronostic maternel est favorable. Il faut prévenir le risque d'hémorragie de la délivrance par administration de vitamine K. Le risque de prééclampsie ou de diabète gestationnel est multiplié par 3 (38, 39).

Le pronostic fœtal est plus réservé avec risque de prématurité (19 à 60 %) et de mort fœtale *in utero* dans 1 à 2 % des cas (15). Le risque de détresse fœtale, bradycardie et de liquide amiotique méconial est augmenté. Dès le diagnostic, un traitement par l'acide urso-désoxycholique à la dose de 10 à 20 mg/kg sans dépasser 1 000 mg doit être introduit, progressivement pour éviter l'augmentation du prurit à l'introduction. Le traitement est maintenu jusqu'à la délivrance. Son efficacité sur le prurit est bonne, mais souvent incomplète et il améliore significativement les tests hépatiques tout en diminuant le taux d'acides biliaires. Il diminue également le risque de prématurité et améliore le pronostic fœtal (14, 15, 16). En cas d'efficacité partielle sur le prurit, l'association à un antihistaminiques H1 (hydroxyzine 25 à 50 mg/j le soir) peut être proposée et en cas de forme très sévère à 300 mg de rifampicine ou dans de rares cas des échanges plasmatiques (40).

En revanche, il n'y a pas de consensus concernant la conduite à tenir obstétricale (9, 15). Un monitoring fœtal et du taux des acides biliaires hebdomadaire est impératif pour guider l'hépatologue et l'obstétricien dans le choix du terme pour la délivrance.

Figure 3 : Algorithme de prise en charge de la cholestase aiguë gravidique (Recommandations Foie et grossesse EASL 2023)



En pratique, il est conseillé de déclencher l'accouchement avant le terme dans les formes sévères caractérisée par :

- un taux sérique d'acides biliaires > 40 µmol/l ;
- et/ou une bilirubinémie supérieure à 30 µmol/l ;
- ou des signes de souffrance fœtale (Baisse du rythme cardiaque fœtal et/ou des mouvements actifs fœtaux) (17).

Le collège national français des gynécologues-obstétriciens recommande un déclenchement à partir de 36 semaines d'aménorrhée si le taux d'acides biliaires est supérieur à 100 micromoles/litre. Pour un taux compris entre 40 et 100 µmol/l, un déclenchement est discuté au cas par cas (18). L'EASL (19), dans ses récentes recommandations, a proposé un arbre décisionnel selon le taux d'acides biliaires et le stade de grossesse permettant de guider le clinicien dans ses choix, parfois difficiles (figure 3).

La cholestase intra-hépatique gravidique récidive dans deux tiers des cas lors d'une grossesse ultérieure, la patiente doit en être informée. Elle peut aussi récidiver avec la prise d'une contraception orale (10 %). On recommande après l'accouchement d'introduire une contraception orale faiblement dosée ou progestative seule avec un contrôle du bilan hépatique entre 3 et 6 mois.

Le bilan hépatique doit être systématiquement contrôlé 3 mois après l'accouchement. La cholestase intra-hépatique gravidique peut être la première manifestation d'une hépatopathie cholestatique chronique et l'absence de normalisation du bilan doit faire rechercher une maladie biliaire chronique (cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante primitive) ou une autre hépatopathie ou des mutations des transporteurs biliaires. La cholestase gravidique est associée à long terme au risque de lithiase biliaire, d'hépatite C, de cirrhose, de cancer primitif du foie, de maladies auto-immunes et de maladies cardiovasculaires (41, 42).

Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)

Décrite initialement au début du 20e siècle (22), la SHAG survient au troisième trimestre de grossesse. Il s'agit d'une maladie rare, touchant environ 1 cas pour 10 000 accouchements. Une étude récente au Royaume-Uni a estimé sa prévalence à un cas pour 20 000 accouchements (23).

La SHAG est une accumulation brutale d'acides gras dans les hépatocytes, liée à une anomalie de la béta-oxydation mitochondriale, parfois liée à un déficit enzymatique en LCHAD responsable d'une insuffisance hépatique aiguë, parfois sévère et potentiellement mortelle pour la mère et l'enfant. Il existe une association avec maladies héréditaires de l'oxydation des acides gras autosomiques récessives pouvant être responsable d'hypoglycémie, de cardiopathie, de myopathie et de mort subite chez l'enfant (25). Il faut donc rechercher systématiquement en cas de SHAG un déficit de la béta-oxydation en dépistant les mutations de la LCHAD. En cas de déficit, l'enfant devra être suivi de manière précoce et suivre un régime diététique adapté pour réduire le risque de complications.

Sur le plan clinique, les symptômes apparaissent au troisième trimestre de grossesse. Nous retrouvons des nausées, vomissements dans 75 % des cas, des douleurs épigastriques dans 50 % des cas, une polyuro-polydipsie sans diabète dans 10 %

des cas, une hypertension artérielle et des céphalées dans 50 % des cas, une protéinurie. Un ictère peut être présent en cas de diagnostic tardif. L'évolution se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire, accompagnée d'insuffisance rénale aiguë et d'hypoglycémie (26).

Sur le plan biologique, il existe une augmentation des transaminases, une hyper bilirubinémie, une thrombopénie, une hyperuricémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'hypoglycémie est un signe de mauvais pronostic.

En échographie, le foie apparaît hyperéchogène. Il peut y avoir de l'ascite.

La biopsie hépatique peut être discutée, mais doit être utilisée exclusivement en cas de doute diagnostique en raison de sa morbi-mortalité. Histologiquement, une stéatose microvacuolaire centrolobulaire est retrouvée, avec un noyau hépatocytaire en place au centre, et des anomalies mitochondriales.

Les principaux diagnostics différentiels sont l'hépatite virale et le HELLP Syndrom.

Les critères de Swansea peuvent être une aide au diagnostic (27). Une SHAG peut être affirmée si au moins 6 critères sont présents en l'absence d'autres étiologies parmi :

- Vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- polyuro-polydipsie ;
- encéphalopathie hépatique ;
- hyperbilirubinémie ;
- hypoglycémie ;
- augmentation de l'acide urique ;
- hyperleucocytose ;
- foie hyperéchogène en échographie ;
- augmentation des transaminases ;
- hyperammoniémie ;
- insuffisance rénale aiguë ,
- coagulopathie ;
- stéatose micro-vacuolaire en anatomopathologie.

Les recommandations EASL (19) ont défini des critères de gravité justifiant d'une hospitalisation en réanimation : encéphalopathie, augmentation des lactates, plus de 7 critères de Swansea, un score MELD supérieur ou égal à 30.

Le traitement consiste en l'extraction fœtale en urgence, la correction des troubles de l'hémostase et la prévention de l'hypoglycémie.

Le pronostic a été transformé grâce à l'évacuation utérine précoce. Avant les années 1970, la mortalité maternelle et fœtale était supérieure à 75 % (28, 29). Cela reste une maladie grave avec une mortalité maternelle autour de 18 % et fœtale autour de 23 %. Il existe un risque d'aggravation durant la première semaine du *post partum*, nécessitant une surveillance maternelle accrue. La transplantation hépatique est à discuter si la dysfonction hépatique persiste (30). L'évolution se fait vers une normalisation des anomalies biologiques en quelques semaines avec guérison sans séquelle hépatique. La patiente doit être informée d'un risque de récidive de 10 % lors des grossesses ultérieures (31).

Prééclampsie et HELLP Syndrom

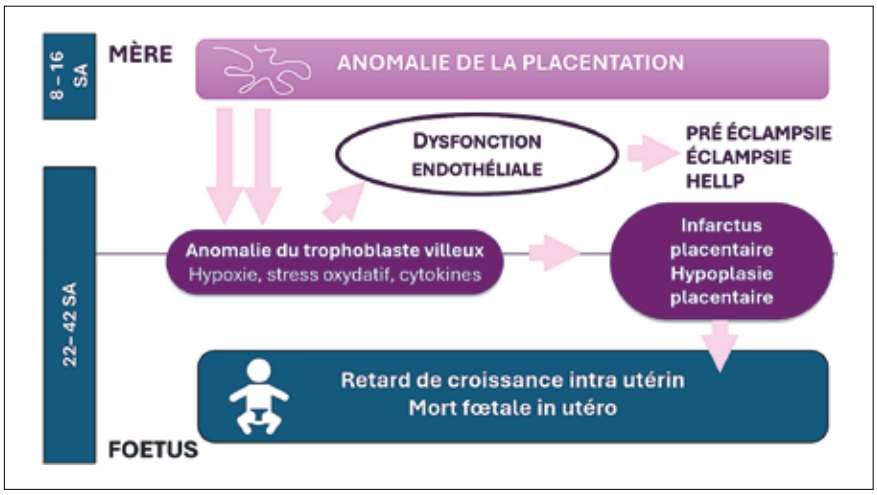
La prééclampsie (32) est une maladie multi systémique grave, atteignant le système nerveux central, les reins et le foie, responsable d'une morbi-mortalité fœtale et maternelle importante, soit 52 000 décès maternels et près de 500 000 morts fœtales ou néonatales dans le monde actuellement. Elle n'est pas rare, avec une prévalence estimée entre 3 et 5 % des grossesses. Les facteurs de risque identifiés sont des antécédents personnels ou familiaux de prééclampsie, la primiparité, un âge maternel supérieur à 40 ans, une obésité, une grossesse multiple et certaines pathologies médicales chroniques comme le diabète, le syndrome des anti-phospholipides et une néphropathie consécutive à une hypertension artérielle préexistante. Elle ne récidive pas systématiquement lors d'une grossesse ultérieure.

Elle est liée à un dysfonctionnement placentaire survenant précocement lors de la grossesse. Un déséquilibre d'origine multifactoriel va conduire à un développement insuffisant des artères spiralées placentaires nécessaires à la croissance fœtale. Il apparaît alors une hypoxie locale et un stress oxydant qui vont générer une inflammation accrue, d'abord locale, puis généralisée au niveau systémique chez la mère. Cette inflammation va être la source d'une activation cellulaire donnant lieu à une atteinte vasculaire endothéliale qui est potentialisée par des facteurs anti-angiogéniques et des microparticules ayant une activité anormalement pro coagulante et pro inflammatoire. Cette physiopathologie est résumée dans la figure 4 (33).

La pré éclampsie survient au troisième trimestre de grossesse. Elle est définie (34) par :

- une hypertension artérielle gravidique systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ;
- et/ou diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg ;

Figure 4 : Physiopathologie de la pré-éclampsie, éclampsie et HELLP



- et une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/24 h, après 20 semaines d'aménorrhée.

La prééclampsie sévère prend en compte les notions de dysfonction sévère d'organe maternel (hépatique, rénal, neurologique, hématologique) ou la dysfonction placentaire à l'échographie fœtale (hétérogénéité placentaire, hématome rétro placentaire, anomalie doppler artérielle ombilicale, mort fœtale).

Les experts suggèrent de retenir au moins un des critères suivants pour définir la prééclampsie sévère :

- une HTA sévère (PAS supérieure ou égale à 160 mmHg et/ou PAD supérieure ou égale à 110mmHg), ou non contrôlée ;
- une protéinurie supérieure à 3 g/24 h ;
- Une créatininémie supérieure ou égale à 90 micromoles par litre ;
- Une oligurie inférieure à 500 ml/24 h ;
- Une thrombopénie inférieure à 100 000 ;
- Une cytolyse hépatique ;
- Une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit en barre persistante ou intense ;
- Une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu du poumon ;
- Des signes neurologiques.

Il faut retenir que les signes cliniques peuvent être variés (douleur abdominales, vomissements, céphalées, dyspnée, douleur thoracique, troubles visuels...).

Les complications maternelles de la prééclampsie sont l'éclampsie (crises convulsives liées à l'hypertension intracrânienne), l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance rénale, le décollement placentaire, le HELLP Syndrom, et chez le fœtus/le nouveau-né une grande prématurité, un retard de croissance intra-utérin.

L'atteinte hépatique de la prééclampsie atteint 20 à 30 % des patientes. Elle est caractérisée histologiquement par des phénomènes ischémiques et hémorragiques liés à des dépôts de fibrine au niveau des sinusoïdes, d'une hémorragie péri-portale, d'une nécrose cellulaire hépatique pouvant aller jusqu'à des lésions d'infarctus. Le risque est l'évolution vers l'hématome intra-hépatique, le plus souvent sous-capsulaire, avec pour risque sa rupture. Le diagnostic est difficile si l'hypertension artérielle est absente ou modérée. Il faut donc l'évoquer en cas de douleurs abdominales au troisième trimestre de grossesse. L'atteinte hépatique se traduit par des transaminases élevées jusque dix fois la normale. Les tests hépatiques se normalisent dans les deux semaines suivant l'accouchement. La survenue d'une atteinte hépatique est un facteur de mauvais pronostic maternel et fœtal.

Le HELLP Syndrom est une complication de la pré éclampsie associant une hémolyse avec schizocytes et augmentation des LDH, une augmentation des transaminases et une thrombopénie. Sa prévalence est de 6 pour 1 000 grossesses mais il survient dans 10 à 20 % en cas de pré éclampsie sévère. Il résulte d'une altération de l'activation des plaquettes, d'un emballement cytokinique pro inflammatoire associés à des vasospasmes segmentaires et des lésions endothéliales vasculaires.

Bien qu'étant une complication de la prééclampsie, il peut apparaître avant l'hypertension artérielle ou en l'absence de tout signe de prééclampsie dans 10 à 20 % des cas et son tableau clinico- biologique, parfois incomplet est parfois difficile à diagnostiquer précocement. Il peut également apparaître dans 30 % des cas en *post partum*. Il faut l'évoquer devant toute douleur abdominale ou vomissement du troisième trimestre de grossesse et la recherche d'un hématome hépatique par une échographie doit être systématique. Le diagnostic peut également être difficile entre prééclampsie avec HELLP Syndrom et stéatose hépatique aiguë gravidique. L'importance est l'extraction utérine (35).

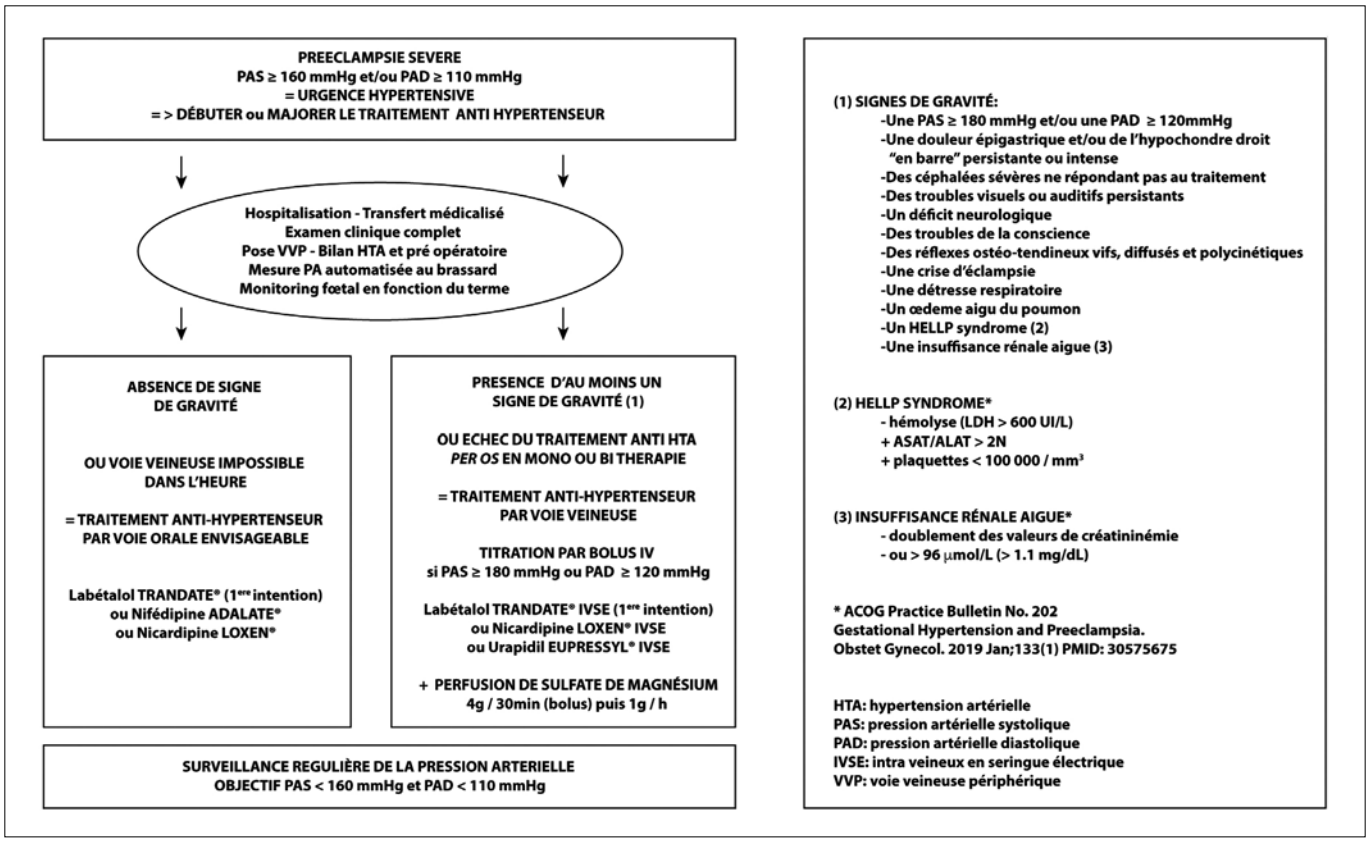
Certains éléments résumés dans le tableau 4 peuvent aider à la discrimination entre la SHAG et le HELLP Syndrome.

Les complications maternelles sont majorées par rapport à la prééclampsie sévère sans HELLP Syndrom : éclampsie, hématome rétro placentaire, CIVD, insuffisance rénale aiguë, œdème pulmonaire, hématome sous-capsulaire du foie.

Tableau 4 : Diagnostic différentiel entre SHAG et HELLP Syndrom : éléments cliniques et biologiques à prendre en compte

	HELLP	SHAG
Douleurs, vomissements	Tardifs	+
HTA	++	+/-
Polyurie-polydipsie	-	+
Thrombopénie	Précoce	Tardive
Coagulopathie	Tardive	+
Acidose	-	+
Perturbation bilan hépatique	+	++
Insuffisance rénale	+/-	++
Hyperbilirubinémie	+/-	++
Hypoglycémie	-	++
Protéinurie	+	-

Figures 5 et 6 : Prise en charge de la prééclampsie (Recommandations formalisées d'experts SFAR et CNGOF, 2022)



Agent anti-hypertenseur IV	Modalités et précautions d'utilisation	Stratégie de titration par bolus IV (Indication : PAS ? 180 mmHg et/ou PAD > 120 mmHg)	Perfusion continue IVSE
Labétalol (TRANDATE®)	• A privilégier en première intention • Hors contre-indications : (asthme, BPCO, bradycardie, présence ou antécédent de trouble de conduction intra-cardiaque, antécédent de réaction d'hypersensibilité)	**1er bolus : 20 mg en IV sur >2 minutes** ↓ *si échec** **2e bolus : 40 mg en IV sur >2 minutes** ↓ *si échec** **3e bolus : 80 mg en IV sur >2 minutes** ↓ *si échec** **4e bolus : 80 mg en IV sur >2 minutes** ↓ *si échec** **poursuite labétalol 1 mg/kg/h IVSE et ajout d'un 2e antihypertenseur IVSE**	**0.5 à 1 mg/Kg/h** Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg
Nicardipine (LOXEN®)	• A privilégier en seconde intention ou en association	**Bolus de 0,5 mg en IV sur >2 minutes à répéter 3 fois si échec*** ↓ *si échec** **Poursuite nicardipine 4 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE**	**0.5 à 4 mg/h** Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg
Urapidil (EUPRESSYL®)	• A privilégier en seconde intention ou en association	**Bolus de 6,25 à 12,5 mg en IV sur >2 minutes à répéter 3 fois si échec*** ↓ *si échec** **Poursuite urapidil 50 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE**	**10 à 60 mg/h** Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg

**** échec = persistance d'une PAS k 180 mmHg et/ou d'une PAD 1'120 mmHg à 10 minutes*** *(dès obtention de la PAS < 180 mmHg et de la PAD < 120 mmHg, controlées à 10 minutes, poursuite du traitement antihypertenseur IVSE continu à la dose minimale efficace pour PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg)*

Le traitement de la prééclampsie repose sur les anti-hypertenseurs et le sulfate de magnésium dans certains cas. La prise en charge est résumée dans les figures 5 et 6.

Le traitement est l'extraction fœtale dès maturité fœtale ou si complications maternelles (36).
Le risque de récidive est faible pour les grossesses ultérieures.

Conclusion

Toute augmentation des transaminases durant la grossesse doit être considérée comme pathologique. Les hépatopathies gravidiques doivent être connues et diagnostiquées car certaines peuvent mettre en jeu le pronostic maternel et/ou fœtal. La cholestase intrahépatique gravidique est la plus fréquente. La stéatose hépatique aiguë gravidique est la seule pouvant être responsable d'une insuffisance hépatocellulaire. Des douleurs abdominales au troisième trimestre de grossesse doivent faire suspecter une stéatose hépatique aiguë gravidique ou une prééclampsie compliquée. Cependant, une cause liée ou non à la grossesse doit toujours être évoquée et la normalisation des anomalies des tests après l'accouchement surveillée.

Références

1. BACQ Y, ZARKA O. Le foie au cours de la grossesse normale. Gastroenterol Clin Biol 1994; 18:767-774
2. BACQ Y, *et al*. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. Hepatology 1996; 23:1030-1034
3. HARRIS GT, *et al.* Intrahepatic pregnancy. A unique opportunity for evaluation with sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Jama 1989; 261:902-904
4. ABELL TL, RIELY CA. Hyperemesis gravidarum. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21:835-849
5. DEAN CR, *et al.* Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. BMJ 2018 ; 363 :k5000
6. LAW Jansen, *et al.* The Windsor definition for hyperemesis gravidarum : a multistakeholder international consensus definition. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021
7. GABA N, GABA S. Study of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. Cureus 2020
8. DERUELLE P, *et al.* Expert consensus from the College of French Gynecologists and Obstetricians : Management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie 50 (2022) 700-711
9. PUSL T, BEUERS U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:26
10. MARSCHALL HU. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015
11. BACQ Y, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a french prospective study. Hepatology 1997
12. GLANTZ A, MARSCHALL HU, MATTSSON LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004
13. MILKIEWICZ P, *et al*. Obstetric cholestasis with elevated gammaglutamyltranspeptidase: incidence, presentation and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2003
14. BACQ Y, *et al.* Efficacy of ursodesoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. A meta-analysis. Gastroenterology 2012
15. SENTILHES L, BACQ Y. La cholestase intrahepatique gravidique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008
16. EASL Clinical Practice Guidelines management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009
17. ARLICOT C, *et al.* Prise en charge de la cholestase intrahépatique gravidique en France: enquête nationale des pratiques auprès des gynécologues-obstétriciens. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2012
18. Recommandations CNGOF avril 2023
19. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. Journal of Hepatology, septembre 2023, vol 79, 768-828
20. JACQUEMIN E, *et al.* Heterozygous non-sense mutation of MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lancet 1999
21. ANZIVINO C, *et al*. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. Dig Liver Dis 2013
22. STANDER H, CADDEN B. Acute yellow atrophy of the liver pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1934, sec 28

23. KNIGHT M, *et al*. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008

24. JAMAL A, *et al*. A fetal fatty-Acid Oxidation Disorder as a Cause of liver Disease in Pregnant Women. N Engl J Med 1999; 340:1723-1731

25. RINALDO P, *et al*. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. Current Opinion in Pediatrics 10, no 6 (December 1998)

26. BACQ Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology 35, no 3 (March 2011)

27. GOEL A, *et al*. How acurate are the Swansea Criteria to diagnose Acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? Gut 60, no 1 (January 2011)

28. CH'NG CL, *et al*. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest wales. Gut 51, no 6 (December 2002)

29. BERNUAU J, *et al*. Non fatal acute fatty liver of pregnancy. Gut 1983

30. FESENMEIER MF, *et al*. Stéatose hépatique aigüe de la grossesse dans 3 centres de soins tertiaires. Am J Obstet Gynecol 2005

31. BACQ Y, *et al*. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. Gastroenterologie clinique et biologique 31, no 12 (December 2007)

32. MEZIANI F, *et al*. From preeclampsia to eclampsia : a physio-pathological approach. Reanimation 16 (2007) 380-385

33. BONNET M-P, *et al*. Reprint of : Severe pre-eclampsia : guidelines for clinical practice from the French Society of anesthesiology and intensive care (SFAR) and the French College of gynecologists and obstetricians (CNGOF), Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie 50 (2022) 2-25

34. SMITH KA. Update in the diagnosis and management of preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. Conferencias magistrales, vol 42, supl 1, Julio-Septiembre 2019

35. BARTON JR, SIBAI BM. Gastrointestinal complications of preeclampsia. Semin Perinatol 2009

36. BEUCHER G, SIMONET T, DREYFUS M. Prise en charge du syndrome HELLP. Gynécologie obstétrique et fertilité, décembre 2008, vol 36, no 12

37. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. Acta Obstet Gynecol Scand 1986 ;65 :107-13.

38. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;176:80-

39. Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes : a 12-year population-based cohort study. BJOG 2013 ;120 :717-23.

40. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. Am J Obstet Gynecol 2005;192:2088-9.)

41. Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases : A population-based cohort study. J Hepatol 2015;63:456-61.

42. Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepato-biliary disease: a population-based cohort study. Hepatology 2013 ;58 :1385-91.

5.

Les cinq points forts

- Toute augmentation des transaminases doit être considérée comme pathologique au cours de la grossesse et nécessite de rechercher une cause liée ou non à la grossesse.
- La cholestase intrahépatique gravidique est définie par un prurit survenant au deuxième ou troisième trimestre de grossesse avec une cytolyse et/ou une élévation des acides biliaires résolutifs après l'accouchement.
- La cholestase gravidique augmente le risque de prématurité, de souffrance fœtale et de mort fœtale in utero. L'acide ursodésoxycholique améliore le prurit, les tests hépatiques et le pronostic fœtal sans diminuer le risque de mort fœtale *in utero*.
- Des douleurs abdominales au troisième trimestre de grossesse doivent faire évoquer à une stéatose hépatique aiguë gravidique ou une prééclampsie compliquée d'hématome hépatique.
- La stéatose hépatique aiguë gravidique et la prééclampsie compliquée mettent en jeu le pronostic vital fœtal et maternel nécessitant une extraction fœtale rapide.

Maladies vasculaires du foie (hors thrombose porte)

Laure ELKRIEF

Service d'Hépato-gastroentérologie - Hôpital Trousseau - CHRU de Tours et Faculté de médecine de Tours
Avenue de la République - 37170 Chambray-lès-Tours (France)
Laure_elkrief@yahoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la classification des maladies vasculaires du foie
- Savoir diagnostiquer un syndrome de Budd Chiari, en connaître les causes, les complications et les modalités thérapeutiques
- Savoir diagnostiquer une maladie porto-sinusoïdale, en connaître les causes, les complications et les modalités thérapeutiques
- Connaître les modalités de surveillance des maladies vasculaires du foie

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure n'a pas déclaré de conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

hypertension portale ; anticoagulants ; maladie rare

ABRÉVIATIONS

MVPS : maladie vasculaire porto-sinusoïdale
SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale
SBC : syndrome de Budd-Chiari
TVP : thrombose de la veine porte
SMP : syndrome myéloprolifératif
TIPS : shunt portocave intra-hépatique transjugulaire
HTP : hypertension portale
HBPM : héparine de bas poids moléculaires
AVK : antivitamines K
AOD : anticoagulants oraux directs
ETP : Education thérapeutique

Introduction

Les maladies vasculaires du foie regroupent un large éventail d'entités clinico-pathologiques résultant d'une atteinte du système vasculaire hépatique. Elles comprennent les thromboses veineuses splanchniques (syndrome de Budd-Chiari et thrombose de la veine porte), les atteintes des petits vaisseaux et les maladies de l'artère hépatique. Il s'agit dans la majorité des cas de maladies rares, définies par une prévalence inférieure à ½ 000 habitants (1). La principale manifestation des maladies vasculaires du foie est l'hypertension portale. Dans ce chapitre, nous détaillerons les manifestations et la prise en charge du syndrome de Budd-Chiari et de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale. Le diagnostic et la prise en charge de la thrombose de la veine porte ne seront pas traités.

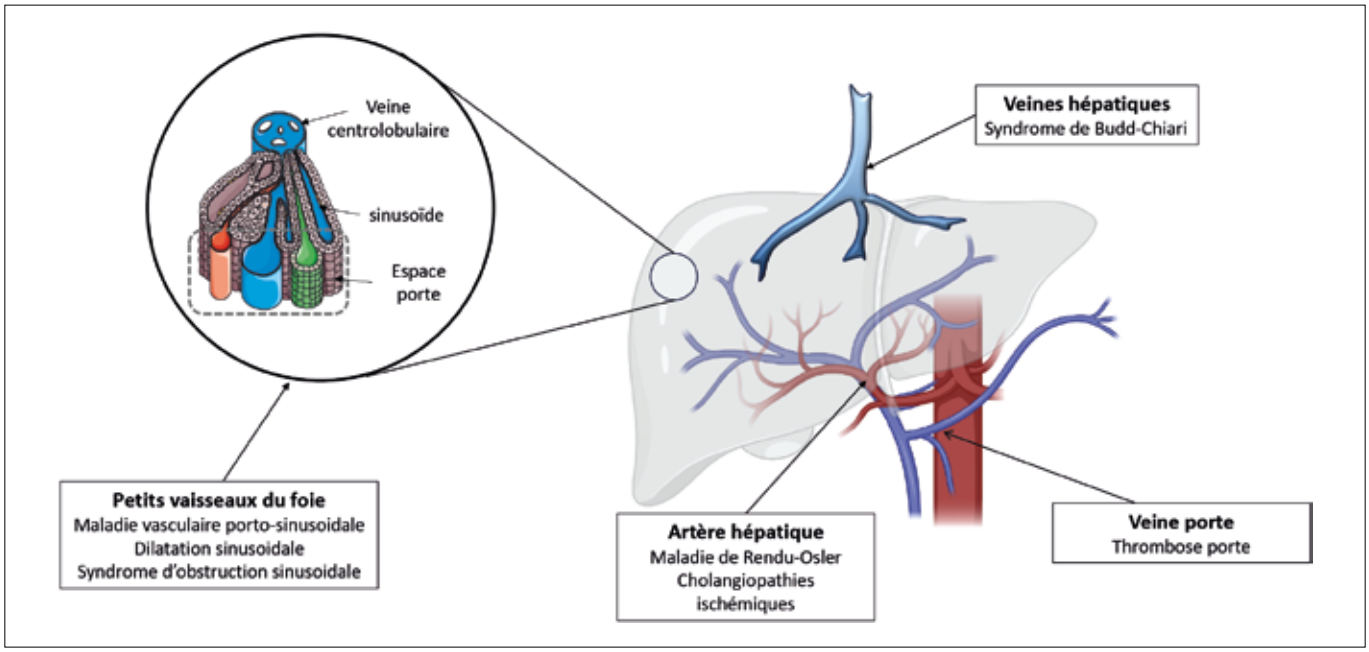
Classification des maladies vasculaires du foie

Les maladies vasculaires du foie peuvent être classées en plusieurs catégories : (i) les atteintes veineuses macroscopiques, (ii) les atteintes microvasculaires, (iii) les atteintes artérielles, (iv) les fistules (2) (Figure 1).

Les **obstructions veineuses macroscopiques** comprennent la thrombose de la veine porte (TVP) en l'absence de cirrhose (non traité ici) et le syndrome de Budd-Chiari (obstacle au retour veineux hépatique, le plus souvent lié à une thrombose des veines hépatiques ou de la veine cave inférieure). Ce sont des maladies rares, qui partagent de nombreux facteurs de risque parmi lesquels le syndrome myéloprolifératif est le plus fréquent.

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

Figure 1 : Classification des maladies vasculaires du foie



Les maladies des petits vaisseaux du foie regroupent des lésions des petits vaisseaux du foie, au niveau de l'espace porte, du sinusoïde hépatique ou de la veine centro-lobulaire. Les atteintes microvasculaires hépatiques comprennent la maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS), la distension sinusoïdale et le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS). D'un point de vue histologique, les lésions de la MVPS sont primitivement situées au niveau de l'espace porte alors que les lésions du SOS sont primitivement sinusoïdales et centro-lobulaires.

Les atteintes artérielles hépatiques comprennent la maladie de Rendu-Osler et les cholangiopathie ischémiques (lésions focales ou étendues des canaux biliaires liées à un trouble de leur vascularisation artérielle).

Enfin, la **fistule portosystémique congénitale (FPC)**, également appelée « malformation d'Abernethy », est une malformation congénitale définie par une ou plusieurs communications entre une veine du système veineux portal à destinée hépatique et une veine du système veineux cave à destinée systémique. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est posé dans la petite enfance ou dans l'enfance. Les principales manifestations sont liées aux conséquences des shunts : encéphalopathie hépatique, les complications cardiaques et/ou pulmonaires, et tumeurs hépatiques bénignes ou malignes (3).

Syndrome de Budd Chiari

Épidémiologie et causes

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est causé par un obstacle au retour veineux hépatique qui peut se situer depuis les petites veines hépatiques jusqu'à l'abouchement de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite. Le SBC est généralement causé par une thrombose. C'est une maladie très rare (incidence d'un cas par million d'habitants par an), affectant principalement des sujets d'âge jeune (âge médian au diagnostic de 35-40 ans), avec une prédominance féminine (4).

Le SBC est la plupart du temps primitif, l'obstruction étant liée à une thrombose ou sténose. Le SBC secondaire, causé par une compression extrinsèque par une tumeur, un abcès ou un kyste, est plus rare.

Un bilan étiologique approfondi à la recherche d'une maladie pro-thrombotique doit être systématiquement réalisé (tableau 1).

La cause la plus fréquente de SBC est le syndrome myéloprolifératif (SMP) (plus de 40 % des cas). La mutation *JAK2* ^{V617F} doit être systématiquement cherchée. Elle est présente chez 80-90 % des malades atteints de SBC et de SMP. En l'absence de mutation *JAK2* ^{V617F}, d'autres mutations doivent être recherchées : une mutation somatique du gène codant pour la calréticuline (*CALR*) – surtout si le taux de plaquettes est > 200 x 10^9/L avec une splénomégalie > 16 cm (5) –,une mutation de l'exon 12 de *JAK2,* et une mutation du récepteur à la thrombopoïétine (MPL) (4). Si ces mutations sont absentes, un séquençage à haut débit [également appelé next generation sequencing (NGS)] et une biopsie ostéomédullaire peuvent être discutés en concertation avec les hématologues pour diagnostiquer un potentiel syndrome myéloprolifératif sous-jacent (6).

Une thrombophilie héréditaire doit également être recherchée, la mutation G20210A du gène de la prothrombine est la plus fréquente (7).

Les autres causes de SBC sont des états prothrombotiques acquis : le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la maladie de Behçet, la maladie cœliaque et des facteurs hormonaux (grossesse, contraception orale œstro-progestatives) (4, 7). La combinaison d'au moins deux facteurs de risque génétiques ou acquis est présente chez 26 % à 46 % des patients, ce qui justifie un bilan exhaustif, même lorsqu'un facteur favorisant a déjà été mis en évidence (8).

Tableau 1 : Prévalence des facteurs de risque du syndrome de Budd-Chiari (SBC) en l'absence de maladie du foie sous-jacente et bilan diagnostic recommandé [d'après (7)]

Condition	Prévalence	Bilan recommandé en 1re intention
Syndrome myéloprolifératif		
JAK2 V617F	28-45 %	Test génétique de la mutation V617F du gène JAK2 chez tous les patients.
Mutation *CALR*	1-3 %	Si négatif - test génétique du gène de la calréticuline si le nombre de plaquettes est ≥ 200 x10^9 /L et/ou la hauteur de la rate ≥ 16 cm.
Thrombophilies héréditaires		
Mutation du gène de la prothrombine G20210A	12 %	Tests génétiques - Mutation du gène de la prothrombine G20210A - Mutation du facteur V Leiden Activité de l'antithrombine Activité de la protéine C Activité de la protéine S *Le dosage doit être effectué en l'absence d'AVK. L'interprétation doit être prudente en cas d'altération de la fonction hépatique*
Mutation du facteur V Leiden	4 %	
Déficit en antithrombine	3 %	
Déficit en protéine C	2 %	
Déficit en protéine S	2 %	
États prothrombotiques acquis		
Syndrome des anticorps antiphospholipides	5 %	Recherche d'anticorps anticoagulant circulant lupique, anti-cardiolipine et anti-bêta2 glycoprotéine 1 *Répétition du test après 12 semaines en cas de test positif*
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	10 %	Analyse par cytométrie en flux
Maladie de Behçet	1-2 %	Pas de test spécifique, diagnostic clinique *Éléments évocateurs : sexe masculin, origine méditerranéenne, sténose de la veine cave inférieure, ulcères génitaux/buccaux, thrombose veineuse profonde dans d'autres sites, thrombose artérielle*
Maladie cœliaque	1-4 %	Anticorps anti-transglutaminase +/- biopsies duodénales
Autres		
Facteurs hormonaux Contraceptif oral ou grossesse	**≈ 30 %**	Contexte clinique *Introduction/modification dans les 6 mois précédant le diagnostic*
Aucun facteur identifié	**10-30 %**	

AVK : antagonistes de la vitamine K ; CALR : calréticuline ; JAK2 : janus kinase 2

Diagnostic du SBC

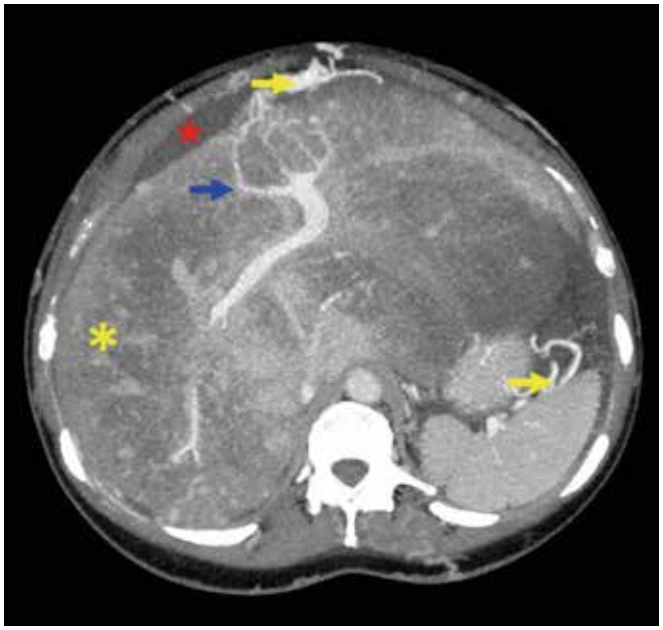
La présentation clinique du SBC est extrêmement variable, allant de patients asymptomatiques (3 % des cas) à des patients ayant une hypertension portale sévère ou une insuffisance hépatique, voire même une hépatite fulminante. Chez la plupart des patients, les manifestations cliniques comprennent des douleurs abdominales et une ascite (8). La difficulté du diagnostic du SBC est illustrée par une étude épidémiologique française où la durée entre les premiers symptômes et le diagnostic de SBC primitif dépassait 6 mois chez 15 % des patients et un an chez 6 % des patients (3). En pratique, un SBC doit être évoqué chez tout patient atteint de maladie hépatique aiguë ou chronique (9).

Le diagnostic de SBC repose sur l'imagerie (échographie abdominale couplée à un doppler, complétée par une TDM ou IRM hépatique avec injection de produit de contraste). Les signes radiologiques de SBC comprennent (i) des arguments directs d'obstruction, notamment la mise en évidence de matériel endoluminal solide non rehaussé ou la transformation des veines en un cordon fibreux sans flux, et (ii) des signes indirects d'obstruction à l'écoulement du sang dans les veines hépatiques notamment une hépatomégalie congestive, des collatérales veineuses inter-hépatiques, une atrophie des segments atteints et une hypertrophie des segments non atteints, des signes d'hypertension portale (2, 4) (Figure 2). Les formes « classiques » de SBC ne nécessitent pas de biopsie hépatique pour le diagnostic, alors qu'une biopsie peut être utile dans les rares cas de SBC des petites veines hépatiques où les veines hépatiques sont macroscopiquement perméables.

Prise en charge

La prise en charge des malades atteints de SBC doit être discutée en concertation avec un centre expert des maladies vasculaires du foie (centre de compétence et/ou centre de référence) ayant accès à la radiologie interventionnelle et à la transplantation hépatique. L'approche doit être multidisciplinaire et inclure des spécialistes de l'hémostase, de l'hématologie, de la radiologie diagnostique et interventionnelle et de la transplantation hépatique. Depuis plus de 15 ans, une stratégie de traitement pas à pas, en fonction de la réponse au traitement précédent (du moins au plus invasif), a été proposée et est maintenant largement utilisée dans le

Figure 2 : Aspect à la tomodensitométrie d'un patient atteint de syndrome de Budd-Chiari



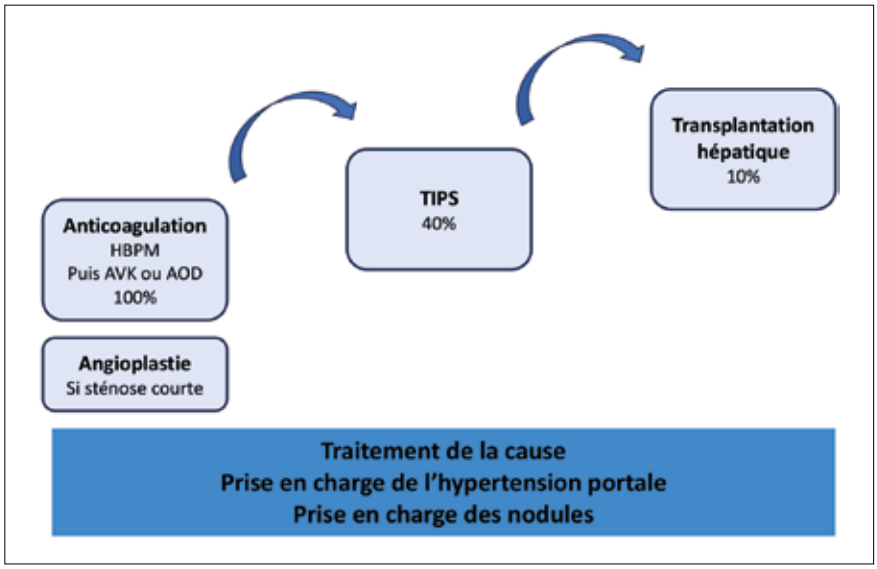
Scanner hépatique au temps portal : les veines hépatiques ne sont pas visualisées. Il existe une hépatomégalie congestive (astérisque jaune), et des collatérales inter sus-hépatiques (flèche bleue), ainsi que des collatérale porto-systémiques (flèche jaune) et de l'ascite (étoile rouge), témoignant d'une hypertension portale.

monde entier (10, 11) (figure 3). Grâce à cette stratégie, le pronostic des patients s'est considérablement amélioré, avec une survie globale à 5 ans supérieure à 80 % (11).

Traitement médical

Il est essentiel d'identifier rapidement les maladies associées (SMP, hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie de Behçet), car l'introduction d'un traitement spécifique de la maladie associée peut faire évoluer favorablement certains patients (12, 13).

Figure 3 : Algorithme de prise en charge du Syndrome de Budd-Chiari



HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamines K ; AOD : anticoagulants oraux directs ; TIPS : shunt intrahépatique porto-systémique transjugulaire

L'anticoagulation doit être mise en place dès le diagnostic du SBC pour tous les patients, même en l'absence d'état pro-thrombotique identifié. En raison d'un taux élevé de thrombocytopénie induite par l'héparine, principalement observé avec l'héparine non fractionnée (15 %), le traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandé en première intention au diagnostic (14). L'HBPM est généralement remplacée par des AVK chez les patients dont la maladie est stable, avec pour objectif un INR entre 2 et 3. Bien que l'expérience soit limitée, les anticoagulants oraux directs (AOD) semblent sûrs et efficaces chez les patients atteints de SBC (15). Une anticoagulation au long cours est indiquée pour tous les patients atteints de SBC. Cependant, la pharmacocinétique des AOD chez les patients porteurs d'un TIPS n'est pas connue ; par conséquent les AOD ne peuvent être recommandés dans cette situation. Enfin, les AOD doivent être utilisés avec prudence ou même contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe de Child-Pugh B et C) ou d'insuffisance rénale (16).

La prise en charge des complications de l'hypertension portale (ascite, varices gastro-œsophagiennes), de l'insuffisance rénale et de l'encéphalopathie hépatique est similaire à celle recommandée chez les patients atteints de cirrhose (17).

Radiologie interventionnelle

Lorsqu'une sténose courte d'une veine hépatique est identifiée (environ 15 % des patients), une angioplastie transluminale percutanée de la sténose doit être systématiquement réalisée, car cette procédure a une bonne efficacité et une faible morbidité(18).

Le shunt intrahépatique porto-systémique transjugulaire (TIPS) est proposé chez les patients ayant une réponse incomplète au traitement médical et/ou à l'angioplastie (environ 40 % des patients) (11). Le taux de réussite technique dépasse 90 % dans les centres experts et la survie sans transplantation hépatique à 10 ans atteint 78 % (11). À l'instar de la cirrhose, le TIPS n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Même, à l'inverse, une insuffisance hépatique sévère doit faire envisager un TIPS, car celui-ci est associé à une amélioration de la fonction hépatique (11, 19, 20).

Transplantation hépatique

Malgré le traitement médical et la radiologie interventionnelle, la transplantation hépatique est nécessaire pour environ 10 % des patients atteints de SBC, avec une survie à 5 ans de 71 % (11). La présence d'un TIPS ne compromet pas l'accès à la transplantation, ni les résultats de la transplantation hépatique (21).

Diagnostic et prise en charge des nodules

Les nodules hépatiques sont fréquents au cours du SBC (environ 60 % des patients). La plupart sont bénins mais des adénomes hépatocellulaires ou des carcinomes hépatocellulaires (CHC) peuvent également apparaître. L'incidence cumulée du CHC est d'en-

viron 4 %, similaire à celle rapportée dans d'autres maladies chroniques du foie (22). Un dépistage des nodules hépatiques par imagerie tous les 6 mois est donc recommandée (2, 17).

Devant la présence d'un nodule hépatique, l'IRM, idéalement avec injection d'un produit de contraste hépato-spécifique, est l'imagerie de choix pour distinguer les nodules malins des nodules bénins. La grande majorité des nodules présentent une hyper-intensité à la phase artérielle. Le lavage au temps portal (la tumeur apparaît alors hypodense par rapport au parenchyme hépatique avoisinant du fait de la perte de vascularisation portale) est observé dans 75 % des CHC contre 29 % des lésions bénignes et n'est donc pas spécifique du CHC, comme c'est le cas dans la cirrhose. D'autres caractéristiques aident à différencier les CHC des nodules bénins, notamment le contenu graisseux du nodule, la présence d'une capsule, une hypo-intensité sur la séquence pondérée en T1, une hyper-intensité sur la séquence pondérée en T2 ou une hypo-intensité sur la phase hépato-biliaire (23) et biologiquement, l'élévation de la concentration sérique d'alpha-fœtoprotéine sérique > 15 ng/mL. Une biopsie du foie est nécessaire en cas de suspicion de CHC. La prise en charge des patients ayant un adénome hépatocellulaire ou un CHC doit être discutée au cas par cas dans des centres experts des maladies vasculaires du foie. L'ablation percutanée, la chimioembolisation et la transplantation hépatique peuvent être envisagées. Le TIPS est associé à une morbidité accrue après chimioembolisation artérielle hépatique.

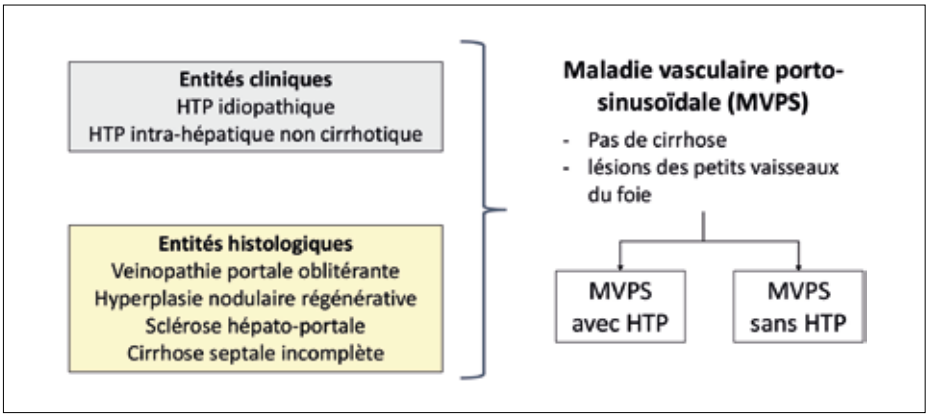
Maladie vasculaire porto-sinusoïdale

Définition

La MVPS regroupe diverses maladies caractérisées par des anomalies des petits vaisseaux du foie. Les terminologies précédemment utilisées figurent dans la figure 4. Il existe un chevauchement entre toutes ces entités et aucune conséquence pratique à les discriminer.

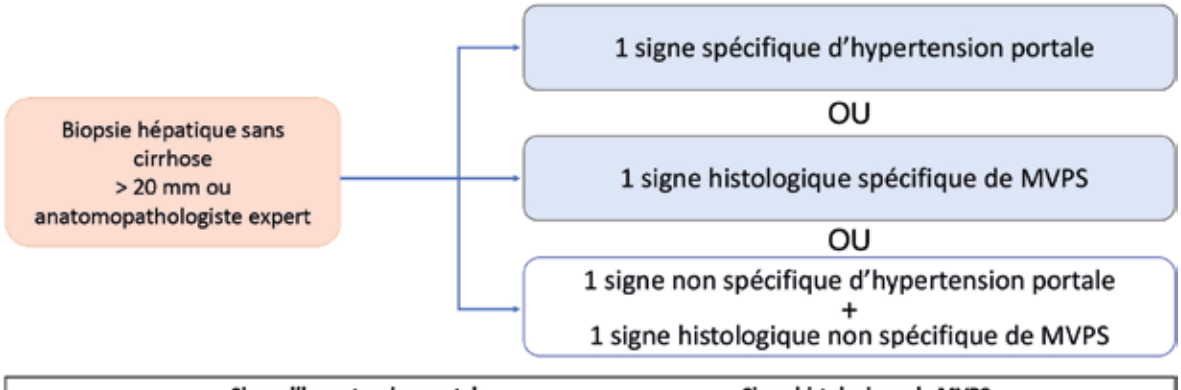
La biopsie hépatique est indispensable pour le diagnostic de MVPS. Ce diagnostic repose, selon le réseau Européen des maladies vasculaires du foie VALDIG, sur (i) l'absence de cirrhose et (ii) des lésions histologiques spécifiques ou des signes d'hypertension portale (Figure 5) (17, 24). La biopsie hépatique est considérée comme adéquate si elle mesure plus de 20 mm de long et contient plus de 10 espaces portes, est peu ou pas fragmentée ou si jugée comme telle

Figure 4 : Entités regroupées sous le terme de maladie vasculaire porto-sinusoïdale



HTP : hypertension portale

Figure 5 : Critères diagnostiques de MVPS [adapté de (26)]



	Signe d'hypertension portale	Signe histologique de MVPS
Spécifique	Varices gastriques, oesophagiennes ou ectopiques Hémorragie digestive liée à l'HTP Collatérale porto-systémiques à l'imagerie	Hyperplasie nodulaire régénérative Veinopathie portale oblitérante Fibrose/cirrhose septale incomplète
Non spécifique	Ascite Plaquettes < 150 G/L Hauteur de rate > 13 cm	Anomalies des espaces portes Modification de l'architecture Dilatation sinusoïdale non zonale Fibrose péri-sinusoïdale légère

par un anatomopathologiste expert. Le diagnostic de MVPS est considéré comme un diagnostic difficile ; plusieurs biopsies sont souvent nécessaires pour poser le diagnostic (25). Il existe deux formes de MVPS : MVPS avec hypertension portale, précédemment nommée « hypertension portale idiopathique », ou « hypertension portale intrahépatique non cirrhotique », et MVPS sans hypertension portale.

Quand suspecter une MVPS ?

Les deux principaux modes de découverte de la MVPS sont des anomalies chroniques et inexpliquées des tests hépatiques et une hypertension portale sans cirrhose. Dans les deux cas, l'attention doit être attirée par l'absence de cause reconnue d'hépatopathie chronique, telle qu'une consommation excessive de boissons alcoolisées, un syndrome métabolique, une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, une surcharge en fer, une hépatite auto-immune ou une obstruction des veines hépatiques. Cependant, la présence d'une cause d'hépatopathie chronique n'exclut pas le diagnostic de MVPS (26).

Les altérations des tests hépatiques associées à la MVPS sont variées. Il s'agit chez d'élévation des transaminases le plus souvent modérée, d'élévation des phosphatases alcalines, parfois supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale, et d'élévation des γ-GT (27, 28).

L'autre manifestation de la MVPS est l'hypertension portale. En cas d'hypertension portale, certains signes doivent faire suspecter une MVPS et encourager à la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique. Un contraste entre une hypertension portale franche et des tests de fonction hépatique normaux ou quasi-normaux sont évocateurs de MVPS. Le taux de prothrombine est généralement supérieur à 50 % chez les malades avec MVPS. L'autre tableau qui doit alerter est le contraste entre les signes d'hypertension portale et une élasticité hépatique basse (Fibroscan® < 10 kPa). En effet, dans une étude récente portant sur 155 malades atteints de MVPS et 247 malades atteints de cirrhose compensée, la valeur prédictive positive d'une élasticité hépatique < 10 kPa pour le diagnostic de MVPS était de 92 % (29). Enfin, si le scanner hépatique montre un foie de contours lisses et l'absence d'atrophie du segment IV, il faut suspecter une MVPS. En effet, la combinaison de ces deux caractéristiques avait une VPP de 73 % pour le diagnostic de MVPS dans une étude comportant 198 malades atteints de MVPS et 426 atteints de cirrhose (30).

Atteintes extra-hépatiques associées à la maladie vasculaire porto-sinusoïdale

De nombreuses affections ont été rapportées associées à l'existence d'une MVPS. Elles sont résumées dans le tableau 2. Malgré un bilan exhaustif, aucune condition n'est retrouvée dans 30 % des cas environ. Les examens reposent sur le contexte clinique.

Tableau 2 : Affections extra-hépatiques associées à la MVPS

Infection
- VIH - Angiocholites à répétition
Maladies dysimmunitaires ou de système
- Déficit immun commun variable - Transplantation d'organe solide (rein, foie) - Maladie de Basedow - Polyarthrite rhumatoïde - Syndrome POEMS - Lupus érythémateux disséminé - Maladie de Wegener - Syndrome de Sharp
Maladie hématologique
- Myélome multiple - Maladie de Waldenström - Syndrome myélodysplasique - Syndrome myéloprolifératif - Maladie de Hodgkin - Lymphome B marginal - Purpura idiopathique thrombopénique
États prothrombotiques
- Mutation du gène du facteur II - Mutation du gène du facteur V - Syndrome des anticorps antiphospholipides - Déficit en protéine S - Déficit en protéine C
Médicaments (tous débatus)
- Didanosine - Azathioprine, - 6-thioguanine, - Arsenic
Maladies génétiques
- Syndrome d'Adams-Oliver - Syndrome de Turner - Mutation des gènes des télomérases (TERT/TERC) - Formes familiales

Prise en charge

MVPS sans hypertension portale

En l'absence d'hypertension portale, le risque de survenue de complications (décompensation ou thrombose de la veine porte) est extrêmement faible (31). Cependant, certains malades peuvent développer une hypertension portale et/ou une thrombose porte ; pour cette raison, un suivi reste nécessaire (25). Les modalités de suivi des malades atteints de MVPS sans hypertension portale ne sont pas clairement définies. Une surveillance clinique et biologique, voire par endoscopie ou échographie abdominale peut être proposée, dans le but de dépister la survenue de signes d'hypertension portale qui modifieraient alors le suivi et la prise en charge.

MVPS avec hypertension portale

Traitement médical

L'hémorragie digestive par rupture de varices est l'évènement clinique le plus fréquent, touchant près de la moitié des malades qui ne reçoivent pas de prophylaxie. Même lorsqu'une prophylaxie de la rupture de varices œsophagiennes est mise en place, le risque d'hémorragie digestive

est de 25 % à 5 ans. La mortalité causée par une hémorragie digestive par rupture de varices est faible, 3 % à 6 semaines, probablement compte tenu de l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire (32).

L'ascite survient le plus souvent au cours d'évènements intercurrents tels qu'une infection ou une hémorragie digestive et est associée à un risque accru de décès (33). Certains malades peuvent développer une ascite réfractaire, surtout en cas d'insuffisance rénale associée (34).

L'encéphalopathie hépatique est une manifestation encore plus rare. En l'absence d'étude concernant spécifiquement cette maladie, il est recommandé de traiter les varices gastro-œsophagiennes selon les mêmes modalités que chez les malades avec cirrhose (17). Comme l'élasticité hépatique est basse, cette mesure ne peut être utilisée pour le dépistage des varices gastro-œsophagiennes (29). En revanche, des données récentes suggèrent que l'association d'une dureté splénique par Fibroscan associée à un taux de bilirubine plasmatique basse (< 17 µmol/L) permet d'écarter des varices à risque de saignement (35).

Après l'hémorragie digestive, la TVP est l'évènement le plus fréquent, avec une incidence de 30 % à 5 ans. Les malades ayant une MVPS associée à une infection VIH ont un risque plus élevé de TVP (32). Une surveillance radiologique de la perméabilité de la veine porte est recommandée tous les 6 mois par échographie doppler hépatique. L'intérêt d'une anticoagulation en prophylaxie de la TVP est en cours d'évaluation (PHRC APIS). En revanche, le CHC est exceptionnel.

Radiologie interventionnelle

La mise en place d'un TIPS peut être envisagée pour les malades avec hémorragie digestive non contrôlée par les traitements médicaux et endoscopiques. Les résultats sont alors satisfaisants (34). Lorsqu'il existe une ascite réfractaire, la survie après TIPS est plus courte, surtout lorsque la créatininémie est supérieure à 100 µmol/L et/ou lorsqu'il y a des comorbidités importantes (34). Il est important de souligner que compte tenu de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, le score MELD n'est pas adapté pour sélectionner les bons candidats aux TIPS.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est une option pour les malades avec des complications de l'hypertension portale réfractaires au traitement médical. La survie à long terme rapportée après transplantation hépatique est bonne, avec une survie de 70 % à 5 ans (36). La récidive de la maladie initiale sur le greffon est rare. À l'inverse des lésions de MVPS ont été décrites chez près de 2 % des malades ayant eu une PBH après transplantation hépatique. Cependant, la survenue de manifestations cliniques d'hypertension portale est rare. La pathogénie de ces lésions est mal connue, elles pourraient être liées à un mécanisme de rejet humoral (37, 38).

Autres atteintes des petits vaisseaux du foie

Distension sinusoïdale

La distension sinusoïdale est une lésion histologique définie par une dilatation des sinusoïdes en l'absence d'obstruction des vaisseaux efférents du foie (39). Le diagnostic de distension sinusoïdale primitive ne peut être retenu qu'après avoir écarté un obstacle au retour veineux hépatique (comme une insuffisance cardiaque droite ou péricardite constrictive). Cette lésion est le plus souvent asymptomatique, elle peut être associée à une hépatomégalie. Les douleurs et la fièvre sont exceptionnels. La pathogénie de la distension sinusoïdale est peu claire. Elle a été associée à certains médicaments (en particulier les contraceptifs oraux), des pathologies dysimmunitaires et/ou une inflammation systémique (comme par exemple une infection bactérienne) (40). Même si la biopsie hépatique est l'examen de référence pour le diagnostic, l'aspect en mosaïque du parenchyme hépatique au temps artériel ou portal, qui s'atténue à la phase tardive à la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est fortement évocateur de dilatation sinusoïdale (40). En dehors du traitement étiologique, il n'existe pas de traitement spécifique de la distention sinusoïdale.

Syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS)

Le SOS, anciennement appelé maladie veino-occlusive (MVO), est la perte de l'intégrite´de la paroi sinusoïdale, caractérisée par l'obstruction concentrique, non thrombotique, des sinusoïdes et de la lumière des veinules hépatiques, en l'absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques. Le SOS est une complication bien connue des transplantations de cellules souches hématopoïétiques. Dans le contexte du SOS après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les symptômes majeurs du SOS sont la prise de poids (rétention hydro-sodée) avec ou sans ascite, l'hépatomégalie, l'hépatalgie et/ou l'ictère. Il s'agit d'une complication pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Le SOS peut également être lié à la toxicité de la chimiothérapie par oxaliplatine, surtout dans le contexte du traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal. Il est alors généralement pauci-symptomatique ou entraîne une thrombopénie et une splénomégalie. Cependant, la présence d'un SOS augmente la morbi-mortalité de la chirurgie hépatique (41).

Prise en charge globale des maladies vasculaires du foie

Choix et suivi du traitement anticoagulant

Le traitement par anticoagulant est fréquemment envisagé en cas de maladies vasculaires du foie. Cependant, les recommandations sont de faible niveau de preuve. Compte tenu de la rareté de ces maladies, une décision au cas par cas est indispensable. Elle doit prendre en compte les éléments suivants :

- Le type de maladie ;
- La présence d'un état pro-thrombotique sous-jacent ;
- Les comorbidités ;
- Le risque hémorragique.

L'indication du traitement anticoagulant et le rapport bénéfice/risque doit être réévaluée au moins annuellement.

La présence d'une hypertension portale sévère ne doit pas être considérée comme une contre-indication à un traitement par anticoagulants. En effet, les études suggèrent que lorsqu'une prophylaxie est mise en place, les anticoagulants n'augmentent pas le risque d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale (32, 42, 43). Dans une étude rétrospective portant sur 471 endoscopies chez des malades ayant une TVP

Tableau 3 : Principales spécificités des anticoagulants oraux

Antivitamines K	Rivaroxaban	Apixaban
Nécessité d'un monitoring biologique (INR entre 2 et 3)	1 prise par jour Pas de monitoring	2 prises par jour Pas de monitoring
Difficile à équilibrer en cas d'insuffisance hépatique	Contre-indiqué si insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B-C)	Prudence si d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C)
Peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale	Ne pas utiliser en cas de DFG < 30 ml/min	Ne pas utiliser en cas de DFG < 30 ml/min
	Données plus limitées, coût plus élevé Pharmacocinétique inconnue après TIPS Non recommandé en cas de syndrome des antiphospholipides	

TIPS : shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire

chronique non cirrhotique, le maintien des anticoagulants oraux (AVK) n'était pas associé à une augmentation du risque hémorragique (44).

En revanche, le traitement anticoagulant augmente le risque d'hémorragies non liées à l'hypertension portale, notamment avant un geste invasif au cours des maladies vasculaires du foie (42). Ainsi, lorsque cela est possible, un arrêt transitoire du traitement anticoagulant doit systématiquement être discutée avant un geste invasif.

Le traitement anticoagulant de première ligne repose généralement les héparines. Les HBPM doivent être privilégiées, et les héparines non fractionnées doivent être évitées, en raison du risque augmenté de thrombopénie induite à l'héparine, en particulier en cas de syndrome de Budd-Chiari (14). Le traitement est ensuite relayé par un anticoagulant oral. Les antivitamines K ont été largement utilisées dans ce contexte, et restent l'option classique. Compte tenu de leur simplicité, les AOD sont de plus en plus fréquemment prescrits au cours des maladies vasculaires du foie. L'expérience la plus importante avec les AOD concerne le rivaroxaban et l'apixaban. Les données, bien que limitées, suggèrent que les AOD ont une efficacité similaire aux AVK, sans augmentation du risque hémorragique, chez les patients atteints d'hépatopathie chronique (45). Le choix du traitement anticoagulant doit tenir compte de plusieurs facteurs, en particulier de la fonction hépatique, de la fonction rénale, du choix du patient (16). Les AOD ne sont actuellement pas recommandés chez les patients qui ont un SAPL car ils sont associés à un risque accru de thrombose artérielle récurrente (46). Les principales spécificités des anticoagulants oraux sont résumées dans le tableau 3.

Mesures associées

Éducation thérapeutique

L'ETP est conçue pour améliorer la qualite´de vie et optimiser le soin médical du patient, selon la Haute Autorite´de Santé (HAS). L'ETP vise a`aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Les maladies vasculaires du foie s'intègrent dans cette démarche par le caractère chronique de la pathologie, la prise en charge multidisciplinaire parfois lourde et le recours fréquent à une polymédication notamment les anticoagulants. L'ETP doit être associée à d'autres démarches dans le parcours de soin du patient incluant coordination et prise en compte des traitements concomitants.

Associations de malades

La qualité de vie est fréquemment altérée chez les patients atteints de maladie vasculaire du foie. Il est important d'informer les malades de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic, en l'occurrence l'association des malades des vaisseaux du foie (AMVF, https://www.amvf.asso.fr/). La décision d'entrer en relation avec une association reste le choix du patient. Les associations de patients jouent un rôle bénéfique dans le parcours de santé du patient. Elles contribuent a`l'accompagnement des malades et de leurs familles en leur apportant des informations sur la pathologie et sa prise en charge, et en luttant contre l'isolement. Elles favorisent les échanges entre les personnes malades et/ou leur famille et apportent un soutien et une aide morale. Leur intervention peut grandement favoriser la compréhension de la pathologie, du traitement et son observance et la communication avec l'équipe médicale.

Conclusion

Les maladies vasculaires du foie représentent un groupe hétérogène de maladies rares. Bien que le diagnostic reste difficile, celui-ci s'est largement amélioré grâce à une meilleure connaissance de ces maladies. Le diagnostic du syndrome de Budd-Chiari repose principalement sur l'imagerie, alors que le diagnostic des maladies des petits vaisseaux du foie nécessite dans la grande majorité des cas une ponction biopsie hépatique. Les maladies vasculaires du foie sont fréquemment associées à des maladies extra-hépatiques, qui doivent être systématiquement recherchées. La prise en charge de ces malades comporte la prise en charge des complications de l'hypertension portale, le traitement des maladies associées. L'organisation en réseau de centres experts (centre de compétence ou de référence maladies rare) a permis de structurer le parcours de soins de ces patients.

Références

1. Jones DEJ, Sturm E, Lohse AW. Access to care in rare liver diseases: New challenges and new opportunities. J Hepatol 2018;68:577–85. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.004.
2. Recommandations AFEF sur les maladies vasculaires du foie – AFEF n.d. https://afef.asso.fr/recommandation/recommandations-afef-sur-les-maladies-vasculaires-du-foie/ (accessed October 16, 2023).
3. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, *et al.* Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. Hepatology 2020;71:658–69. https://doi.org/10.1002/hep.30817.
4. Garcia-Pagán JC, Valla D-C. Primary Budd-Chiari Syndrome. N Engl J Med 2023;388:1307–16. https://doi.org/10.1056/NEJMra2207738.
5. Poisson J, Plessier A, Kiladjian J-J, Turon F, Cassinat B, Andreoli A, *et al.* Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. J Hepatol 2017;67:501–7. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.021.
6. Magaz M, Alvarez-Larrán A, Colomer D, López-Guerra M, García-Criado MÁ, Mezzano G, *et al.* Next-generation sequencing in the diagnosis of non-cirrhotic splanchnic vein thrombosis. J Hepatol 2021;74:89–95. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.045.
7. Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, *et al.* Management of splanchnic vein thrombosis. JHEP Rep 2023;5:100667. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100667.
8. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med 2009;151:167–75.
9. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derrode C, Goria O, *et al.* The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. Dig Liver Dis 2018;50:931–7. https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.004.
10. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger M-H, *et al.* Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. Hepatology 2006;44:1308–16. https://doi.org/10.1002/hep.21354.
11. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, *et al.* Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. Hepatology 2013;57:1962–8. https://doi.org/10.1002/hep.26306.
12. Plessier A, Esposito-Farèse M, Baiges A, Shukla A, Garcia Pagan JC, De Raucourt E, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and vascular liver disease: Eculizumab therapy decreases mortality and thrombotic complications. Am J Hematol 2022;97:431–9. https://doi.org/10.1002/ajh.26474.
13. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, *et al.* Behcet's disease in Budd-Chiari syndrome. Orphanet J Rare Dis 2014;9:104. https://doi.org/10.1186/s13023-014-0153-1.
14. Zaman S, Wiebe S, Bernal W, Wendon J, Czuprynska J, Auzinger G. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome: a retrospective analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:967–71. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000632.
15. Sharma S, Kumar R, Rout G, Gamanagatti SR, Shalimar null. Dabigatran as an oral anticoagulant in patients with Budd-Chiari syndrome post-percutaneous endovascular intervention. J Gastroenterol Hepatol 2020;35:654–62. https://doi.org/10.1111/jgh.14843.
16. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;73:366–413. https://doi.org/10.1002/hep.31646.
17. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, *et al.* BAVENO VII - RENEWING CONSENSUS IN PORTAL HYPERTENSION. Journal of Hepatology 2021:S0168827821022996. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
18. Wang Q, Li K, He C, Yuan X, Luo B, Qi X, *et al.* Angioplasty with *versus* without routine stent placement for Budd-Chiari syndrome: a randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:686–97. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30177-3.
19. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, *et al.* TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostics factors in 124 patients. Gastroenterology 2008;135:808–15. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.051.
20. Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, *et al.* Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. Radiology 2017;283:280–92. https://doi.org/10.1148/radiol.2016152641.
21. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR, *et al.* Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A national registry analysis. Liver Transplantation 2007;13:1285–94. https://doi.org/10.1002/lt.21220.
22. Moucari R, Rautou P-E, Cazals-Hatem D, Geara A, Bureau C, Consigny Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. Gut 2008;57:828–35. https://doi.org/10.1136/gut.2007.139477.
23. Van Wettere M, Paulatto L, Raynaud L, Bruno O, Payancé A, Plessier A, *et al.* Hepatobiliary MR contrast agents are useful to diagnose hepatocellular carcinoma in patients with Budd-Chiari syndrome. JHEP Rep 2020;2:100097. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100097.
24. De Gottardi A, Rautou P-E, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, *et al.* Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:399–411. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
25. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, *et al.* Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol 2011;54:455–61. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.038.
26. De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. J Hepatol 2022;77:1124–35. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.033.
27. Barge S, Grando V, Nault J-C, Broudin C, Beaugrand M, Ganne-Carrié N, *et al.* Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. Liver Int 2016;36:1059–66. https://doi.org/10.1111/liv.12974.
28. Guido M, Sarcognato S, Sonzogni A, Lucà MG, Senzolo M, Fagiuoli S, *et al.* Obliterative portal venopathy without portal hypertension: an underestimate condition. Liver Int 2015.
29. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, *et al.* Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. Hepatology 2021;74:364–78. https://doi.org/10.1002/hep.31688.
30. Valainathan SR, Sartoris R, Elkrief L, Magaz M, Betancourt F, Pellegrino S, *et al.* Contrast-enhanced CT and liver surface nodularity for the diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder: A case-control study. Hepatology 2022;76:418–28. https://doi.org/10.1002/hep.32367.
31. Wöran K, Semmler G, Jachs M, Simbrunner B, Maria Bauer DJ, Binter T, *et al.* Clinical Course of Porto-Sinusoidal Vascular Disease Is Distinct From Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. Clin Gastroenterol Hepatol 2020:S1542-3565(20)31629-3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.039.
32. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, *et al.* Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. Hepatology 2014;59:2276–85. https://doi.org/10.1002/hep.26904.

33. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, *et al.* Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1424–33. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05112.x.

34. Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, *et al*. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Hepatology 2016;64:224–31. https://doi.org/10.1002/hep.28547.

35. Moga L, Paradis V, Gudavalli K, Silva J, Colecchia A, Ravaioli F, *et al.* Performance of spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography to rule out high-risk varices in patients with porto-sinusoidal vascular disorder. Journal of Hepatology 2023;78:S91–2. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(23)00574-3.

36. Magaz M, Giudicelli-Lett H, Nicoară-Farcău O, Rajoriya N, Goel A, Raymenants K, *et al.* Liver Transplantation for Porto-sinusoidal Vascular Liver Disorder: Long-term Outcome. Transplantation 2023;107:1330–40. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004444.

37. Kounis I, Sebagh M, Evain M, Cailliez V, Roche B, De Martin E, *et al.* Nodular Regenerative Hyperplasia Is Not a Rare Condition After Liver Transplantation: Incidence, Predictive Factors, and Impact on Survival. Transplantation 2023;107:410–9. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004303.

38. Sebagh M, Yilmaz F, Kounis I, Saliba F, Feray C, Taupin J-L, *et al.* Evidence for Alloimmune Sinusoidal Injury in De Novo Nodular Regenerative Hyperplasia After Liver Transplantation. Transpl Int 2023;36:11306. https://doi.org/10.3389/ti.2023.11306.

39. Marzano C, Cazals-Hatem D, Rautou P-E, Valla D-C. The significance of nonobstructive sinusoidal dilatation of the liver: Impaired portal perfusion or inflammatory reaction syndrome. Hepatology 2015;62:956–63. https://doi.org/10.1002/hep.27747.

40. Ronot M, Kerbaol A, Rautou P-E, Brancatelli G, Bedossa P, Cazals-Hatem D, *et al.* Acute extrahepatic infectious or inflammatory diseases are a cause of transient mosaic pattern on CT and MR imaging related to sinusoidal dilatation of the liver. Eur Radiol 2016;26:3094–101. https://doi.org/10.1007/s00330-015-4124-2.

41. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, *et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2006;24:4983–90. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8156.

42. Rautou P-E, Douarin L, Denninger M-H, Escolano S, Lebrec D, Moreau R, *et al.* Bleeding in patients with Budd–Chiari syndrome. Journal of Hepatology 2011;54:56–63. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.019.

43. Plessier A, Goria O, Cervoni JP, Ollivier I, Bureau C, Poujol-Robert A, *et al.* Rivaroxaban Prophylaxis in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis. NEJM Evidence 2022;1. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200104.

44. Guillaume M, Christol C, Plessier A, Corbic M, Péron J-M, Sommet A, *et al.* Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:563–8. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001061.

45. Violi F, Vestri A, Menichelli D, Di Rocco A, Pastori D, Pignatelli P. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Liver Disease: An Exploratory Meta-Analysis. Hepatol Commun 2020;4:1034–40. https://doi.org/10.1002/hep4.1513.

46. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. Autoimmun Rev 2021;20:102711. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102711.

5

Les cinq points forts

- Les maladies vasculaires du foie sont des maladies rares nécessitant, le plus souvent, une prise en charge multidisciplinaire et un avis dans un centre expert.
- Un syndrome de Budd-Chiari doit être évoqué devant toute maladie aiguë ou chronique du foie et toujours être traité par anticoagulation à dose curative au long cours.
- Une maladie vasculaire porto-sinusoïdale doit être suspectée en cas d'hypertension portale contrastant avec une fonction hépatique conservée, une élasticité hépatique basse et l'absence de signes de cirrhose à l'imagerie en coupes. Le diagnostic de certitude repose sur une ponction biopsie hépatique.
- Au cours des maladies vasculaires du foie, le traitement des manifestations de l'hypertension portale se fait selon les mêmes modalités que dans la cirrhose.
- Les modalités du traitement anticoagulant dépendent du type d'atteinte, d'un état pro-thrombotique sous-jacent, des fonctions hépatique et rénale et du risque hémorragique. Les AVK sont le traitement de référence mais les anticoagulants oraux directs sont probablement une alternative.

Troubles de l'usage d'alcool : boîte à outils pour l'hépato-gastro-entérologue

Hélène DONNADIEU

Service d'addictologie INSERM U1058 - CHU de Montpellier - 191 av. du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier (France)
h-donnadieu_rigole@chu-montpellier.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir décrire un trouble lié à l'usage d'alcool : abus, usage nocif et/ou dépendance
- Connaître les outils diagnostiques simples de l'usage nocif et de la dépendance
- Savoir quand et comment proposer un parcours de soin addictologique
- Connaître les traitements médicamenteux disponibles, leurs indications et leurs modalités d'utilisation
- Connaître les bénéfices attendus d'une prise en charge addictologique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure n'a pas déclaré de conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Non communiqués

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

La consommation d'alcool en France est en constante baisse depuis les années 1960, elle se situait en 2022 à 10,76 équivalents litre d'alcool par an et par habitant de plus de 15 ans (1). Elle reste néanmoins parmi les plus élevées d'Europe (2). Les modalités de consommation et le type d'alcool consommé ont évolué, ainsi les jeunes de moins de 25 ans consomment plutôt sur le mode de l'alcoolisation ponctuelle importante (API) (nommée également « Binge Drinking »), 62 % d'entre eux au moins une fois par semaine (3). En population générale, 35 % des 18-75 ans consomment à eux seuls 91 % de l'alcool total bu en France.

Les repères de la consommation excessive d'alcool en France

Depuis 2017, de nouveaux repères de consommation excessive d'alcool sont utilisés en France suite à de nombreuses études sur l'association alcool/risque cancer (4) ; il est ainsi estimé que la consommation d'alcool devient excessive ou à risque à partir de plus de 10 portions d'alcool par semaine, et ce quel que soit le genre de la personne, avec les notions d'un maximum de 2 verres par occasion et celle de journées sans alcool. En résumé, Santé Publique France préconise « Pour votre santé, l'alcool, c'est maximum deux verres par jour et pas tous les jours » (5). En 2017, 24 % des personnes de 18-75 ans dépassaient ces seuils (hommes 33 % et femmes 14 %) en France, avec un continuum en fonction de l'âge ; les jeunes avaient tendance à dépasser le nombre de verres par occasion alors que les plus âgés ne respectaient pas la notion de journées sans alcool. Cette dernière enquête épidémiologique confirmait à nouveau l'association entre faible niveau de revenu et consommation d'alcool notamment chez les hommes (6).

Définition du trouble de l'usage d'alcool

Dans certaines situations la consommation d'alcool peut être en lien avec un trouble de l'usage d'alcool (TUA) ou addiction. Ce trouble est une maladie du cerveau (7), liée à une dysrégulation neurobiologique qui va le plus souvent

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

se mettre en place avant la maturation neurobiologique qui survient vers 25 ans. Le diagnostic et la prise en soins sont souvent retardés, d'au moins 15 à 20 ans, avec des conséquences sociale, sanitaire ou judiciaire majeures. Il s'agit d'une maladie dont la genèse est multifactorielle résultant de vulnérabilités croisées entre l'Individu, l'environnement et le produit rencontré. Ces 3 éléments interagissant de façon réciproque les uns avec les autres.

Cette maladie chronique se caractérise par la perte de contrôle de l'usage d'une substance ou d'un comportement qui engendre des conséquences néfastes pour l'individu concerné. L'addiction est définie par les classifications internationales des maladies ; le DSM V de l'Association Américaine de Psychiatrie (8) et la CIM 11 de l'Organisation Mondiale de la Santé (9) avec des approches diagnostiques légèrement différentes du trouble (Annexe 1). En effet, La CIM 11 propose une approche catégorielle et ontologique, permettant de différencier les différents mésusages d'alcool, puis avec des mécanismes de dépendances, elle est principalement utilisée en clinique pour le codage des maladies. Le DSM V propose une approche dimensionnelle qui prend en compte, certes les mécanismes de dépendance, mais également les conséquences personnelles et interpersonnelles de l'usage. Cette dernière classification est moins stigmatisante pour l'individu, plus réaliste, elle est également utilisée dans le cadre de la recherche.

Selon la CIM 11, il existe plusieurs catégories de mésusages d'alcool dont l'usage nocif correspondant à la présence de dommages liés à la consommation d'alcool sans mécanismes de dépendance, puis la dépendance. Pour le DSM V, le trouble de l'usage ou addiction correspond à la présence d'au moins 2 critères sur 11 de la classification depuis au moins douze mois chez un individu (Annexe 1). Ces critères correspondent à la description de la dépendance physique, psychologique (dont le *craving*), des mécanismes de tolérances et/ou des conséquences personnelles ou interpersonnelles. La sévérité de l'addiction est en lien avec le nombre de critères et peut évoluer tout au long de la vie de l'individu.

Que l'usage soit à risque (consommation excessive sans mécanisme de dépendance et sans dommages), nocif (consommation excessive avec dommages et sans mécanismes de dépendance) ou une maladie addictive, le repérage et la prise en soins doivent être systématiquement fait par l'ensemble des soignants.

Le repérage

Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève (RPIB) est recommandé par l'HAS (10) au moins une fois par an lors de l'entretien médical. Cette technique d'entretien peut être faite par un soignant et/ou un médecin, elle a prouvé largement son efficacité à moyen termes dans les situations où la personne concernée n'a pas une addiction sévère (11).

Ce repérage permet de quantifier de manière bienveillante et non jugeante la quantité d'alcool consommée, d'évaluer le risque et de proposer des actions favorables pour la santé, en fonction de la motivation de l'usager. L'évaluation du risque peut se faire par l'utilisation d'auto ou hétéro-questionnaires validés comme le FACE (10) ou l'AUDIT-C (Annexe 2).

Ces questionnaires simples, permettent d'identifier le type de consommation d'alcool (mésusage ou pas) et de proposer un accompagnement, une référence aux soins ou une information simple en fonction de la motivation de l'usager.

La référence aux soins addictologique peut être proposée en cas de demande exprimée par l'usager bien entendu mais doit également l'être de façon systématique en cas d'usage avec une dépendance probable. Dans ce dernier cas en effet, le RPIB est moins efficace et les risques liés à la consommation plus importants.

L'accompagnement

L'accompagnement d'une personne ayant une consommation excessive d'alcool doit être global. Médical, certes, mais psychologique et social, du moins la proposition doit être faite. L'approche et la posture médicales se doivent d'être bienveillantes, chaleureuses et empathiques, toujours en lien avec la motivation de l'usager, lui-même expert de ses difficultés. L'autodétermination de l'individu, à condition qu'il ait reçu des informations claires sur les risques encourus liés à sa consommation, doit être accueillie et respectée.

L'usager peut souhaiter une abstinence ou un contrôle de sa consommation ainsi des médicaments appropriés à chacune de ces indications existent.

Le sevrage en alcool

Celui-ci peut être proposé en ambulatoire ou en hospitalisation. Des contre-indications formelles existent au sevrage en ambulatoire ; la présence de signes physiques majeurs de manque en alcool, l'antécédent de *Délirium Tremens* ou de crise d'épilepsie liés au sevrage, la décompensation d'une maladie somatique grave, la présence d'une problématique en santé mentale décompensée. Dans tous les autres cas, l'accompagnement peut se faire à domicile.

Le traitement du sevrage en alcool repose sur l'association d'une benzodiazépine de longue demi-vie (le Diazepam) et de la thiamine (vitamine B1). La première a pour objectif de limiter les symptômes de manque physique à l'alcool, la deuxième de lutter contre l'apparition de l'encéphalopathie carentielle de Gayet-Wernicke.

Ces traitements doivent le plus souvent être proposés per os, le Diazepam doit être adapté à l'intensité des signes de manque calculés grâce à des échelles validées (Cushman ou CIWA-AR) (11, 12) et être arrêtés en 5 à 10 jours en fonction de ceux-là.

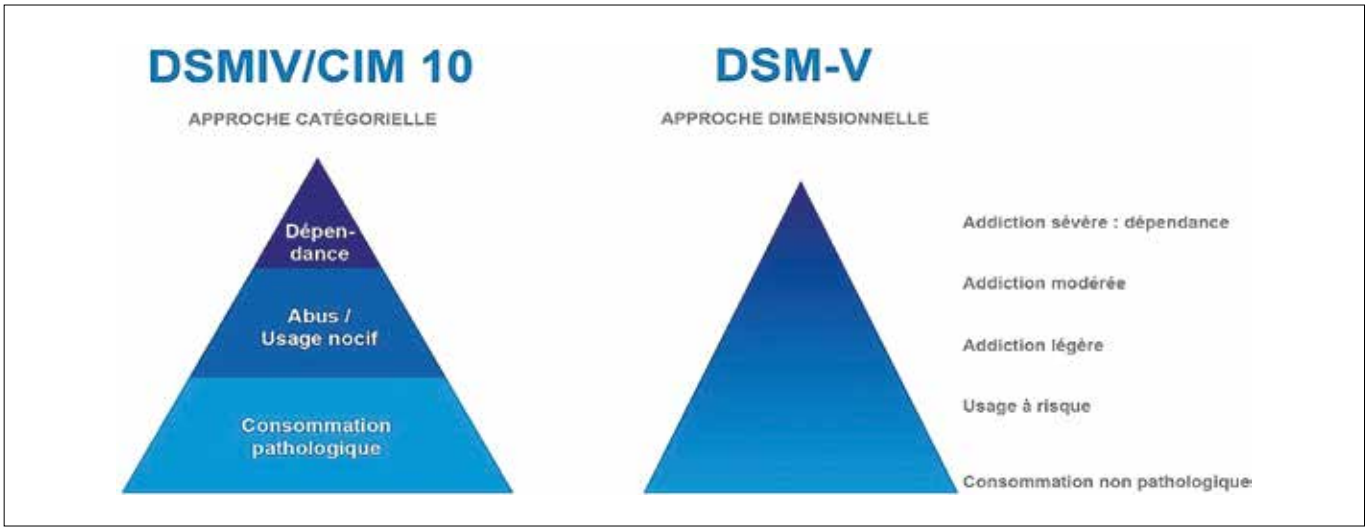
La thiamine n'est pas remboursée mais l'utilisation au moins sur les 10 premiers jours de sevrage est préférable, l'idéal étant de la prolonger si la personne présente des signes d'atteinte neurologique.

En cas de maladie du foie liée à l'alcool décompensée, l'utilisation de benzodiazépines doit être évaluée et surveillée de près, les recommandations préconisent des benzodiazépines de courte demi-vie (Oxazepam). Les modalités détaillées du sevrage sont facilement accessibles en page 28 des recommandations de l'association Française pour l'étude du foie pour la prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool (13).

Aide au maintien de l'abstinence

Des médicaments addictolytiques peuvent être prescrits en compléments de l'approche non médicamenteuse dans le suivi. Il en existe plusieurs ; l'Acamprosate, la Naltrexone en première intention, le Disulfiram et le Baclofène en deuxième intention. En cas de maladie du foie liée à l'alcool, les moda-

Annexe 1 : Les classifications de l'usage d'alcool



Approche catégorielle	
Dépendance	**Usage Nocif**
Description : La dépendance à l'alcool est un trouble du contrôle de la consommation d'alcool résultant d'une consommation répétée ou continue d'alcool. Elle se caractérise par une forte pulsion interne de consommer de l'alcool, qui se manifeste par une altération de la capacité à contrôler la consommation, une priorité croissante accordée à la consommation par rapport à d'autres activités et la persistance de la consommation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'envie ou de besoin impérieux de consommer de l'alcool. Les caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment la tolérance aux effets de l'alcool, les symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation d'alcool, ou la consommation répétée d'alcool ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. Les caractéristiques de la dépendance se manifestent généralement sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si la consommation d'alcool est continue (quotidienne ou quasi quotidienne) pendant au moins 3 mois.	**Description :** Schéma de consommation d'alcool qui a porté préjudice à la santé physique ou mentale d'une personne ou a entraîné un comportement portant atteinte à la santé d'autrui. Le schéma de consommation d'alcool est évident sur une période d'au moins 12 mois si la consommation de la substance est épisodique ou d'au moins un mois si la consommation est continue. Un préjudice est porté à la santé de l'individu pour une ou plusieurs des raisons suivantes : (1) comportement lié à une intoxication ; (2) effets toxiques directs ou secondaires sur les organes et systèmes du corps ; ou (3) voie d'administration nocive. L'atteinte à la santé d'autrui comprend toute forme de préjudice physique, y compris un traumatisme, ou un trouble mental directement attribuable à un comportement dû à une intoxication par l'alcool de la part de la personne concernée par le schéma nocif de consommation d'alcool.

Approche dimentionnelle - CM11
Les 11 critères diagnostics du DSM V de l'American Psychiatric Association
• Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance ou de jouer (craving) • Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu • Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu • Augmentation de la tolérance au produit addictif • Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu • Incapacité de remplir des obligations importantes • Usage même lorsqu'il y a un risque physique • Problèmes personnels ou sociaux • Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité • Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu • Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques
Ces critères permettent de caractériser le degré de sévérité de l'addiction
• Présence de 2 à 3 critères : addiction faible • Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée • Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Annexe 2 : AUDIT et AUDIT-C (AUDIT-C = les 3 premières questions)

		Score				
	Questions	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1	Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	1 fois/ mois ou moins	2 à 4 fois/ mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois/ semaine ou plus
2	Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	6 ou 6	7 â9	10 ou plus
3	Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
4	Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
6	Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a- t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
6	Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
7	Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
8	Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
9	Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10	Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Interprétation des scores : Mésusage d'alcool si score supérieur ou égal à 7 chez l'homme (4 pour l'AUDIT-C) et score supérieur ou égal à 6 chez la femme (3 pour l'AUDIT-C)						

lités thérapeutiques doivent être adaptées en fonction du niveau d'insuffisance hépato-cellulaire et de la tolérance médicamenteuse (14, 15).

L'Acamprosate a un effet sur l'amélioration de la dysrégulation neurobiologique liée à la maladie ainsi qu'une action de neuroprotection. Il a prouvé son efficacité dans l'aide au maintien de l'abstinence (16). Il peut être prescrit dès le début du sevrage à 4 ou 6 comprimés par jour en fonction du poids (< ou > à 60 kg), sa durée de prescription peut aller jusqu'à 12 à 18 mois de durée d'abstinence. Les principaux effets indésirables sont digestifs (diarrhées), la posologie peut être revue à la baisse dans ce cas avec maintien de la molécule.

La Naltrexone peut également être prescrite dès le début du sevrage, elle a une action principalement sur le craving et a prouvé son efficacité dans l'aide au maintien de l'abstinence (17). La posologie est de 1 comprimé par jour, cette molécule ne doit pas être associée à des médicaments antalgiques opioïdes faibles ou forts. Le Baclofène a largement été étudié en association ou pas avec une maladie du foie liée à l'alcool (18-20), il a principalement un effet anti craving, il est bien toléré même en cas de maladie du foie décompensée et semble avoir une efficacité sur le maintien de l'abstinence. Son efficacité n'a pas été comparée avec celle de la Naltrexone et/ou de l'Acamprosate. Il doit être introduit de façon progressive en commençant par de petites posologies (5 mg X 3 par jour) et être augmenté progressivement dans le but d'obtenir un désintérêt vis à vis de l'alcool. L'apparition d'effets indésirables (digestifs, neuropsychologiques) doivent amener à une réduction de la posologie au pallier antérieur. La Disulfiram est un médicament antabuse qui bloque le métabolisme de l'alcool et provoque ainsi une sensation de malaise avec flush, et tachycardie en cas d'association avec l'alcool. Il ne peut être utilisé qu'en deuxième intention à distance du sevrage. La posologie est de 0,5 à 1 comprimé par jour, il est contre indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire. Il est essentiellement utilisé par les addictologues.

La consommation contrôlée

Si la personne souhaite une consommation contrôlée, le Nalméfène ou le Baclofène peuvent être prescrits après échec de mesures d'accompagnement non médicamenteuses. Le Nalméfène doit être prescrit à 1 comprimé par jour et permettre une réduction de la consommation d'alcool. En cas d'inefficacité de ce traitement associé à l'accompagnement global, il doit être arrêté après 12 semaines. Au même titre que la Naltrexone, il ne doit pas être associé à des antal-

Annexe 3 : Les portions d'alcool (INPES)

Chaque verre correspond à une même quantité d'alcool. Tous les alcools sont potentiellement nocifs

giques opioïdes faibles ou forts. Ses principaux effets indésirables sont des sensations vertigineuses et des nausées.

Le suivi

L'efficacité de l'accompagnement à l'arrêt ou à la réduction d'alcool se base sur plusieurs critères. Tout d'abord, la consommation déclarée d'alcool, sous la forme déclarative simple en consultation ou en utilisant un calendrier des consommations de type TLFB (21). Un TLFB n'est rien d'autre qu'un calendrier de sa consommation d'alcool journalière tenu par la personne concernée. Afin de le réaliser au mieux, il faut avant tout avoir expliqué à la personne ce que représente une portion d'alcool (Annexe 3).

Ensuite, sur l'amélioration de la qualité de vie (relations familiales, activités sociales et professionnelles, bien être, humeur, etc.) et par des tests biologiques hépatiques. Ces derniers ne sont pas recommandés mais peuvent être utilisés à visées motivationnelles ou de suivi d'une maladie du foie. Les marqueurs biologiques directs d'alcoolisation ne sont pas validés dans cette indication de suivi de la consommation d'alcool et ne sont utilisés actuellement que dans le cadre de la transplantation hépatique et le plus souvent en recherche.

Conclusion

La consommation excessive d'alcool concerne un grand nombre de personnes en France, elle est responsable de graves conséquences en termes de morbi-mortalité. Il est recommandé de systématiquement la repérer et de proposer un accompagnement ou une référence aux soins.

Références

1. https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur
2. https://apps.who.int/gho/data/node.main-euro.A1039?lang=en&showonly=GISAH
3. Le Borgès E, Quatremère G, Andler R, Arwidson P, Nguyen-Thanh V, Spilka S et Obradovic I. *Consommation de substances psychoactives chez les jeunes en France et dans certains pays à revenus élevés. État des lieux des modes et niveaux de consommation, et facteurs associés.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 44 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
4. Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2019, n°5-6 : p. 97-108.
5. https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/documents/article/de-nouveaux-reperes-de-consommation-d-alcool-pour-limiter-les-risques-sur-sa-sante
6. Andler R, Richard JB, Cogordan C, Deschamps V, Escalon H, Nguyen-Than V, et le groupe baromètre de santé publique France 2017. Nouveau repère de consommation d'alcool et usage : Résultats du baromètre de santé publique France 2017. BEH 2019, n°10-11, p. 180-186.
7. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. N Engl J Med. 2016;374(4):363-71
8. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American psychiatric association, New-York. 2013
9. https://icd.who.int/fr
10. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/reco403_fiche_outil_2021_alcool_cannabis_tabac_cd_2021_02_11_v0.pdf
11. Cushman P Jr, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcohol Clin Exp Res. 1985 Mar-Apr;9(2):103-8.
12. Nuss MA, Elnicki DM, Dunsworth TS, Makela EH. Utilizing CIWA-Ar to assess use of benzodiazepines in patients vulnerable to alcohol withdrawal syndrome. W V Med J. 2004 Jan-Feb ;100(1):21-5.
13. https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/AFEF_Prise-en-charge-de-la-maladie-du-foie-liee-a-lacool.pdf
14. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Mahoney J, *et al*. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients with Alcohol Use Disorder. Am J Psychiatry. 2018 Jan 1 ;175(1) :86-90.
15. Arab JP, Addolorato G, Mathurin P, Thursz MR. Alcohol-Associated Liver Disease: Integrated Management with Alcohol Use Disorder. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(8):2124-2134.
16. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9)
17. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018 Aug 28 ;320(8) :815-824.
18. Agabio R, Saulle R, Rösner S, Minozzi S. Baclofen for alcohol use disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 13 ;1(1)
19. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, *et al*. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 Dec 8 ;370(9603):1915-22.
20. Barrault C, Alqallaf S, Lison H, Lamote-Chaouche I, Bourcier V, Laugier J, Thevenot T, *et al.* Baclofen Combined with Psychosocial Care is Useful and Safe in Alcohol-Related Cirrhosis Patients: A Real-Life Multicenter Study. Alcohol Alcohol. 2023 Mar 10;58(2):117-124.
21. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB. The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. Drug Alcohol Depend. 1996 Sep ;42(1):49-54.

5

Les cinq points forts

- L'addiction à l'alcool est une maladie cérébrale chronique dont les premiers signes apparaissent le plus souvent avant la fin de la maturation neurobiologique (vers l'âge de 25 ans).
- La consommation d'alcool est la seconde cause de décès évitables en France, 45 000 décès par an, et le facteur causal principal de plus de 400 pathologies différentes.
- Pour tout patient, un repérage d'une consommation excessive d'alcool et une éventuelle intervention brève doivent être systématiques et répétés.
- La prise en soins d'une addiction à l'alcool doit être pluriprofessionnelle, bienveillante et adaptée à la motivation de la personne.
- Le traitement médicamenteux du sevrage en alcool repose sur l'association benzodiazépine de longue demi-vie et vitamine B1.

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)

→ Lésions obstétricales des sphincters de l'anus (LOSA) : prévention, pronostic et traitement

Aurélien VENARA (Angers)

Question 1

1 seule réponse exacte

Après une première LOSA :

- ❍ A. La césarienne est recommandée systématiquement.
- ❍ B. Il faut imposer la voie d'accouchement à la femme.
- ❍ C. Le risque d'incontinence anale augmente à distance en cas de récidive d'une LOSA.
- ❍ D. Le risque d'incontinence anale n'est pas lié au degré de la LOSA.
- ❍ E. La consultation proctologique systématique n'est d'aucune utilité.

Question 2

1 seule réponse fausse

A propos de l'incontinence anale après LOSA :

- ❍ A. L'incontinence résolutive dans les 12 mois suivant l'accouchement est un facteur favorable sur le long terme.
- ❍ B. L'incontinence anale fait souvent partie des plaintes des patientes lors de consultations
- ❍ C. Un traitement par sphinctérorraphie est inutile.
- ❍ D. La prévalence diminue lorsqu'on s'éloigne de l'accouchement et de la LOSA.
- ❍ E. La neuromodulation est une option efficace même s'il existe un défect sphinctérien.

Question 3

1 seule réponse exacte

La prise en charge des fistules ano-vaginales après LOSA :

- ❍ A. Nécessite toujours une stomie de décharge.
- ❍ B. Se fait toujours en consultation.
- ❍ C. Ne nécessite pas d'examen complémentaire préalable.
- ❍ D. Doit se faire selon la technique de Musset.
- ❍ E. Dépend de l'intensité des symptômes et du degré d'atteinte des sphincters anaux.

➔ Prise en charge des sténoses ano-rectales

Damien SOUDAN (St Herblain)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la cause la plus fréquente de sténose anorectale ?

- ❍ A. La maladie de Crohn anale.
- ❍ B. Les séquelles de radiothérapie pelvienne.
- ❍ C. La chirurgie hémorroïdaire.
- ❍ D. L'ano-rectite à Chlamydia trachomatis.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le risque de sténose anale à distance d'un traitement des hémorroïdes par chirurgie mini invasive ?

- ❍ A. < 1%.
- ❍ B. 4 %.
- ❍ C. 8 %.
- ❍ D. > 10%.

Question 3

1 seule réponse exacte

Une sténose anale de maladie de Crohn traitée est réversible à deux ans dans :

- ❍ A. 15% des cas.
- ❍ B. 25% des cas.
- ❍ C. 45 % des cas.
- ❍ D. 75 % des cas.

➔ Troubles colorectaux des patients neurologiques

Véronique VITTON (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la physiopathologie des troubles colorectaux d'origine neurologique :

- ❍ A. Leurs mécanismes sont exclusivement liés à une anomalie de fonctionnement ano-rectal.
- ❍ B. Leurs mécanismes sont généralement liés à un ralentissement du transit colique et à une anomalie de fonctionnement ano-rectal.
- ❍ C. La sensibilité rectale est toujours altérée.
- ❍ D. Chez les blessés médullaires, l'atteinte est stable dans le temps.
- ❍ E. L'hypertonie sphinctérienne est fréquente en cas de spina bifida.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les explorations des troubles colorectaux d'origine neurologique :

- ❍ A. Ils doivent systématiquement être explorés afin de préciser le mécanisme prédominant.
- ❍ B. Seule la manométrie ano-rectale a un intérêt dans ce contexte.
- ❍ C. La réalisation d'un EMG doit être systématique.
- ❍ D. La réalisation d'une coloscopie est le plus souvent contre-indiquée.
- ❍ E. Le plus souvent la réalisation d'explorations fonctionnelles n'est pas nécessaire.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement des troubles colorectaux d'origine neurologique :

- ❍ A. Les laxatifs n'ont pas leur place.
- ❍ B. L'utilisation de suppositoires et micro-lavements doit rester exceptionnelle.
- ❍ C. La rééducation abdomino-périnéale est le traitement de choix.
- ❍ D. Les irrigations transanales sont le traitement de première intention de choix.
- ❍ E. En cas d'incontinence fécale, la réalisation d'une colostomie améliore souvent la qualité de vie.

➔ Les cancers non épidermoïdes de l'anus : diagnostic et prise en charge

Vincent DE PARADES (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Les manifestations proctologiques des hémopathies malignes :

- ❍ A. Sont fréquentes.
- ❍ B. Se caractérisent par l'absence de pus en cas d'abcès.
- ❍ C. Ont un aspect clinique caractéristique et univoque sur le plan diagnostique.
- ❍ D. Sont toujours dues à une surinfection.
- ❍ E. Relèvent le plus souvent d'un traitement chirurgical.

Question 2

1 seule réponse exacte

Les adénocarcinomes primitifs de l'anus :

- ❍ A. Sont souvent liés aux papillomavirus oncogènes.
- ❍ B. Sont fréquents.
- ❍ C. Peuvent compliquer une fistule anale de la maladie de Crohn.
- ❍ D. Relèvent toujours de la radiochimiothérapie exclusive.
- ❍ E. Sont de bon pronostic.

Question 3

1 seule réponse exacte

Le mélanome de l'anus :

- ❍ A. Est particulièrement fréquent en cas de pratique du nudisme.
- ❍ B. Est la deuxième localisation après l'atteinte de la peau.
- ❍ C. Est plus fréquent chez l'homme de la trentaine.
- ❍ D. A toujours un aspect pigmenté caractéristique.
- ❍ E. A récemment bénéficié de progrès thérapeutiques qui ont permis d'augmenter la survie des patients.

➔ Tout savoir sur le kyste pilonidal

Lucas SPINDLER (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant l'épidémiologie et le diagnostic du kyste pilonidal :

- ❍ A. Le kyste pilonidal infecté est une pathologie rare.
- ❍ B. Le kyste pilonidal infecté concerne le plus souvent les hommes jeunes.
- ❍ C. La dénutrition est un facteur de risque de kyste pilonidal.
- ❍ D. Le diagnostic de kyste pilonidal repose sur l'imagerie.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les complications et la prise en charge du kyste pilonidal :

- ❍ A. Il siège le plus souvent au niveau du périnée antérieur.
- ❍ B. L'abcès est une complication rare.
- ❍ C. Le traitement du kyste pilonidal infecté est chirurgical.
- ❍ D. L'antibiothérapie est systématiquement associée au drainage de l'abcès.
- ❍ E. En l'absence d'infection, la chirurgie est indiquée à but préventif.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le traitement du sinus pilonidal infecté :

- ❍ A. La chirurgie d'exérèse est considérée comme le traitement de référence.
- ❍ B. Les techniques chirurgicales mini-invasives du kyste pilonidal sont progressivement abandonnées.
- ❍ C. La durée de cicatrisation après traitement laser ou endoscopique est similaire à celle après exérèse chirurgicale et cicatrisation dirigée.
- ❍ D. L'épilation laser est recommandée en première intention en cas de kyste pilonidal infecté.
- ❍ E. Le traitement de l'abcès repose sur l'antibiothérapie.

Lésions obstétricales des sphincters de l'anus (LOSA) : prévention, pronostic et traitement

Aurélien VENARA

Service de chirurgie digestive et endocrinienne CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9 (France)
auvenara@yahoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition et les facteurs de risque
- Connaître leur évolution à moyen et à long terme
- Savoir orienter les modalités de l'accouchement en fonction des facteurs de risque de LOSA
- Connaître les spécificités en cas de maladie de Crohn
- Connaître les principes de prise en charge en post-partum immédiat et à distance

LIENS D'INTÉRÊT

Takeda : Conférence d'expert
Sanofi-Aventis : Conférence d'expert
Thermofisher : Conférence d'expert

MOTS-CLÉS

Lésion obstétricale du sphincter anal, Prévention, Incontinence, Fistule

ABRÉVIATIONS

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
IMC : Indice de Masse Corporelle
LOSA : Lésion obstétricale du sphincter anal
OR : Odds Ratio

Introduction / Anatomie du périnée

Le périnée correspond à l'ensemble des parties molles qui forment le bas du bassin. Il est composé de plusieurs couches musculaires, aponévrotiques et tendineuses qui rendent sa distension limitée et donc à risque de déchirure lors de l'accouchement.

On lui décrit trois plans anatomiques :

- Le plan superficiel composé du sphincter anal en postérieur et de l'aponévrose périnéale superficielle en antérieur. Le sphincter anal externe est lui-même séparé en 3 parties (profonde à superficielle), dont la partie postérieure est reliée au ligament ano-coccygien et la partie antérieure au noyau tendineux du périnée.
- Le plan moyen ou diaphragme uro-génital
- Le plan profond formé des muscles élévateurs de l'anus (dont les branches pubo-rectales qui se prolongent par le faisceau profond du sphincter externe) et du muscle coccygien.

Le vagin et l'anus sont séparés par une distance d'environ 4 cm au sein de laquelle se trouve le noyau fibreux du périnée. L'anus et le canal anal sont entourés par les sphincters anaux dont le sphincter anal externe (muscle strié contrôlé par la volonté), prolongement du muscle puborectal, et le sphincter anal interne (muscle lisse / innervation autonome), prolongement de la musculeuse lisse du rectum. Le sphincter anal interne a une épaisseur de 0,5 cm et une hauteur de 3 cm, le sphincter anal externe a une épaisseur moyenne de 1 cm.

Le canal anal mesure en moyenne 3 cm (2 à 4 cm) et est séparé du rectum par la ligne pectinée dont un des rôles est la discrimination gaz/selle.

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

Le nerf pudendal est un nerf moteur, sensitif et végétatif qui innerve la région périnéale. Il chemine vers le haut et vers l'avant le long de la fosse ischio-anale. Il pourrait de fait avoir un rôle dans les impériosités fécales (1).

À la lumière de l'anatomie du périnée et notamment en constatant la présence de nombreux éléments tendineux et fibreux autorisant une distension limitée, on comprend mieux pourquoi on peut observer des déchirures du périnée lors d'un accouchement simple ou nécessitant des manœuvres instrumentales. La complexité de la région avec la proximité de formations tendineuses, aponévrotiques, musculaires et nerveuses, dont un des rôles est d'assurer la continence, permet également de mieux appréhender les conséquences précoces et tardives des lésions obstétricales du sphincter anal (LOSA).

Connaître la définition et les facteurs de risque

Définition

Les déchirures du périnée faisant suite à un accouchement sont classées en 4 stades (tableau 1). Les déchirures périnéales de grade 1 et 2 n'atteignent que l'épithélium vaginal ou le noyau central du périnée. Leur fréquence a augmenté entre 2016 et 2021 (51,3 % *vs.* 58,8 %) (2).

Les LOSA correspondent aux déchirures périnéales de grade 3 et 4 et sont encore appelées «périnée complet» ou «périnée complet compliqué». Elles atteignent les muscles sphinctériens anaux (grade 3a-c) et/ou la muqueuse anale (grade 4) (Images 1). Les LOSA sont des complications rares de l'accouchement dont la fréquence a été décrite récemment entre 0,5 et 4,5 % en Europe selon les pays, dans une enquête parue en 2016 (5). En France, l'incidence semble légèrement augmenter dans les dernières années. En effet, l'Enquête Nationale de Périnatalité (ENP) rapportait un taux de LOSA de 0,8 % en 2016 contre 1,1 % en 2021 en France (2).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de LOSA ont été bien documentés (tableau 2). Les différentes études récentes, et notamment le travail du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF) (3), rapportent que certaines caractéristiques maternelles, du nouveau-né ou de l'accouchement sont associées à un risque de LOSA.

Le lien de causalité entre épisiotomie et LOSA fait aujourd'hui débat. En effet, on observe, parallèlement à la diminution du nombre d'épisiotomies (20,1 % en 2016 *vs.* 8,3 % en 2021) (2), une petite augmentation de la fréquence de LOSA depuis la modification des recommandations souhaitant que l'épisiotomie ne soit réalisée qu'en cas de nécessité (9,10). Gachon B *et al.* (11) n'ont pas mis en évidence d'association entre les LOSA et les épisiotomies dans une cohorte française alors que d'autres équipes rapportaient que la réalisation d'une épisiotomie médio-latérale protégeait contre l'apparition d'une LOSA chez les primipares, quel que soit le mode d'accouchement (12). Une récente méta-analyse apportait des conclusions similaires, puisqu'elle retrouvait que l'épisiotomie médio-latérale ou latérale pourrait réduire le risque de LOSA avec un odds-ratio (OR) de 0,6 [IC95 % :0,42-0,84] dans la population générale et surtout chez la femme primipare nécessitant un accouchement instrumental par ventouse ou forceps (respectivement OR=0,51 [IC95 % :0,42-0,84] et 0,32 [IC95 % :0,29-0,61] (13).

Certaines études rapportent un lien entre une première LOSA et un risque de récidive

Images 1

Tableau 1 : Classification des déchirures du périnée

	Classification CNGOF (3)	Classification de Sultan (4)	
Atteinte cutanée	Périnée superficiel	Degré 1	Déchirure du périnée
Atteinte musculaire/ noyau central du périnée	Périnée simple	Degré 2	
Atteinte < 50 % du sphincter externe	Périnée complet	Degré 3a	Lésion obstétricale du sphincter anal
Atteinte ≥ 50 % du sphincter externe		Degré 3b	
Atteinte sphincter interne		Degré 3c	
Atteinte muqueuse rectale	Périnée complet compliqué	Degré 4	

Tableau 2 : Facteurs de risque de LOSA (3,6,7) (8)

Facteurs maternels	Origine africaine
	Origine asiatique
	Primiparité
	Âge maternel ≥ 39 ans
	Indice de masse corporel faible
	Non fumeur
	Antécédent de LOSA
	Maladie de Crohn avec atteinte périnéale
Facteurs liés à l'accouchement	Durée de la seconde partie du travail
	Analgésie péridurale
	Présentation occipitale postérieure
	Épisiotomie médiane
	Épisiotomie (quel que soit le type)
	Accouchement avec ventouses
	Forceps
	Accouchement instrumental (quel que soit le type)
	Accouchement dans l'eau
Facteurs liés à l'enfant	Poids de l'enfant à la naissance
	Poids de l'enfant à la naissance ≥ 3 500 g
	Poids de l'enfant à la naissance ≥ 4 000 g je ne comprends pas ? la ligne du dessus ne suffit pas ?
	Dystocie des épaules

(14) tandis qu'une méta-analyse de 2016 conclut que le taux de récidive de LOSA est similaire au taux de LOSA « primitive » ? (15). Après une première LOSA, le risque de récidive au cours d'un futur accouchement est estimé entre 5,4 et 10,2 % (16,17) (14). Certains facteurs tels qu'un poids du bébé ≥ 4 000 g ou une durée de 2e partie d'accouchement ≥ 30 min pourraient être associés à une récidive de LOSA alors que l'épisiotomie protégerait contre une récidive de LOSA (16).

La maladie de Crohn périnéale semble associée à un sur-risque de LOSA alors qu'elle n'est pas associée à ce sur-risque en l'absence de lésion périnéale active (3). Ce point sera discuté dans un prochain chapitre.

Connaître leur évolution à moyen et à long terme

Nous ne traiterons dans ce chapitre que les complications digestives mais il est important de souligner que les complications des LOSA peuvent atteindre également la sphère urinaire (incontinence urinaire, pollakiurie…), la sphère génitale (dyspareunies, troubles de la lubrification…) et la sphère pelvi-périnéale avec une possible augmentation du risque de prolapsus pelviens.

Sur le plan digestif, l'évolution à moyen et à long terme est marquée par un risque d'apparition de fistule ano-recto-vaginale (1 à 2 % des LOSA) (18) ou d'incontinence anale. Ces 2 complications doivent faire l'objet de questions précises auprès des patientes lors d'un interrogatoire dédié car il n'est pas rare que la femme ne se plaigne pas des symptômes soit par honte, soit par méconnaissance de la possibilité d'un traitement, alors même que cela entraine une diminution de la qualité de vie. La réalisation systématique d'une consultation proctologique dédiée après LOSA est donc encouragée dans la mesure où elle est acceptable et permet de dépister précocement les troubles (19).

La découverte d'une fistule ano-recto-vaginale peut se faire soit fortuitement au cours d'une consultation systématique, soit devant une consultation pour perte de gaz par le vagin. La consultation peut avoir lieu tardivement après l'accouchement, au décours d'un épisode aigu de diarrhée responsable d'une acutisation de la symptomatologie avec apparition de matières par voie vaginale.

L'évolution de l'incontinence anale, souvent présente initialement est aléatoire. Elle répond à plusieurs facteurs nerveux et musculaires. Notamment, la neuropathie pudendale, secondaire à l'étirement du nerf contribue certainement en partie à l'incontinence et régresse généralement spontanément dans les 6 à 9 mois suivant l'accouchement (7). Ceci permet

Tableau 3 : Prévalence de l'incontinence anale selon le délai par rapport à l'accouchement (20,23–27).

Délai par rapport à l'accouchement	Populations concernées	Prévalence de l'incontinence anale
Fin de grossesse	Toutes femmes	5,1 % -33 %
à 2 mois de l'accouchement	LOSA	45,50 %
à 6 mois de l'accouchement	Toutes femmes	14,2 %
à 1 an de l'accouchement	Toutes femmes	13,3-17,3 %
	LOSA	14-33 %
à 4 ans de l'accouchement	Toutes femmes	7,10 %
à 6 ans de l'accouchement	Toutes femmes	13,7-21 %
	LOSA	> 20 %
> 10 ans de l'accouchement	LOSA	38-61 %

d'observer une amélioration des fonctions sphinctériennes à 6 mois de l'accouchement chez les patientes présentant une incontinence anale initiale. Cette incontinence anale initiale, si elle persiste après 9-12 mois de l'accouchement est un facteur de risque de réapparition ou d'aggravation de l'incontinence (20) (21).

La prévalence de l'incontinence anale après un accouchement est rapportée dans le tableau 3. Une récente revue de la littérature rapporte un taux d'incontinence anale après LOSA de 38 % sans préciser spécifiquement le recul (22). Même sans LOSA, la prévalence de l'incontinence anale après une grossesse n'est pas nulle.

La LOSA est elle-même un facteur de risque reconnu d'incontinence anale après un accouchement par voie vaginale (OR=3 à 8,6) (26)(20)(28)(29). En dehors de la LOSA, certaines études rapportent qu'un âge < 23 et ≥ 34 ans, une MICI, des difficultés d'évacuation (dyschésie) ou un premier accouchement instrumental sont des facteurs de risque d'incontinence anale chez toute femme ayant accouché (20,26).

Chez les patientes spécifiquement ayant eu une LOSA, un âge élevé, un IMC élevé et l'utilisation de forceps sont des facteurs de risque d'incontinence anale à long terme (30). La prévalence de l'incontinence anale augmente significativement après la ménopause dans ce contexte (25). La présence d'une incontinence anale à moyen ou long terme dépend également du grade de la LOSA puisqu'il a été récemment montré que plus la LOSA est sévère, plus le risque d'incontinence anale est important (de 22,4 à 28,6 % du grade 3a au grade 4) (31). Par ailleurs, une répétition – plutôt qu'accumulation ? – de LOSA au cours des accouchements successifs augmenterait le risque d'incontinence anale à long terme (32). En effet, une étude de cohorte récente a montré que, à 20 ans de deux accouchements par voie vaginale (je ne comprends pas ?), la probabilité d'avoir une incontinence anale aux selles solides était de 3,3 % chez les femmes n'ayant pas eu de LOSA, 10,4 % chez les femmes ayant eu une LOSA et de 16,5 % chez les femmes ayant eu 2 LOSA (32). Cette probabilité était encore augmentée lorsqu'il s'agissait d'incontinence aux selles liquides (32).

La présence d'une LOSA suturée est un facteur de risque d'incontinence anale non seulement du fait de la LOSA mais également du fait du risque de LOSA résiduel après suture (55 %).

Savoir orienter les modalités de l'accouchement en fonction des facteurs de risque de LOSA

Il n'y a actuellement pas de modèle reproductible permettant de prédire l'apparition d'une LOSA et le CNGOF ne recommande pas leur utilisation (accord d'expert) (10). Trois situations doivent cependant retenir l'attention du gynécologue-obstétricien et du proctologue : l'antécédent de LOSA, la maladie de Crohn et la présence de mutilations génitales. Les deux premières causes peuvent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire avec le gastroentérologue, le proctologue ou le chirurgien digestif. Le cas de la maladie de Crohn sera développé dans le point suivant. Nous aborderons donc uniquement le cas d'une première LOSA dans ce chapitre.

Bien que la littérature actuelle ne permette pas de faire de recommandation stricte (33), l'orientation des modalités de l'accouchement est à diriger en fonction de l'estimation du risque de la femme de présenter une incontinence anale à distance de l'accouchement et en fonction du souhait de la femme elle-même en ce qui concerne l'accouchement. En effet, concernant ce dernier point, une étude de 2013 a évalué les suites d'un accouchement par voie vaginale chez les femmes ayant eu une première LOSA mais ne souhaitant pas de césarienne (34). Dans cette étude, les auteurs mettaient en évidence un taux d'incontinence anale de 39,4 % dans la population (34). Malgré cela, seules 9 % des femmes ayant une incontinence anale et 13 % des femmes ayant une incontinence anale regrettaient leur choix de ne pas avoir réalisé de césarienne (34).

Concernant le risque d'incontinence anale à plus ou moins long terme en cas de récidive de LOSA, la littérature commence à se développer. Une récente étude randomisée contrôlée française rapporte que l'accouchement par césarienne ne protège pas du risque d'incontinence anale à 6 mois de l'accouchement par rapport à un accouchement par voie vaginale (35). Ces conclusions sont étayées par d'autres études observationnelles qui concluent que le risque d'incontinence anale n'est pas impacté par le mode d'accouchement (17) (33). Il reste toutefois important d'expliquer à la femme que lors d'un accouchement par voie vaginale, il existe un risque de

récidive de la déchirure qui est elle-même un facteur de risque d'incontinence anale à long terme (36).

Le CNGOF ne recommande donc pas systématiquement la réalisation d'une césarienne après LOSA, mais uniquement en cas de séquelles fonctionnelles (10).

Connaître les spécificités en cas de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn étant en elle-même un facteur de risque d'incontinence fécale et de LOSA, l'accouchement des femmes atteintes de cette maladie doit probablement être traité de manière spécifique. En effet, dans une étude de cohorte monocentrique française, Mégier *et al.* rapportent que l'accouchement par voie vaginale est en lui-même un facteur de risque d'incontinence anale à long terme chez la femme atteinte par une maladie de Crohn (37). Une autre étude de cohorte française rapporte que 25 % des patientes porteuses d'une maladie de Crohn accouchent par césarienne en raison de lésions ano-périnéales actives, d'un antécédent de chirurgie anale ou en raison d'un antécédent de LOSA (38).

Bien que les informations de la littérature restent trop limitées pour émettre des recommandations, une revue systématique de la littérature suggère que la césarienne soit systématiquement proposée aux patientes ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en cas de maladie de Crohn périnéale active ou avec une anastomose iléo-anale (39). Par ailleurs, le CNGOF publie dans ses recommandations que la maladie de Crohn sans lésion périnéale active n'est pas un facteur de risque de LOSA alors que la présence de lésions périanales est associée avec une augmentation du risque de LOSA de grade 4 (10). Le CNGOF ne recommande donc pas de césarienne systématique pour les femmes porteuses d'une maladie de Crohn mais uniquement dans le cas où il existe des lésions périnéales actives (10).

Connaître les principes de prise en charge en post-partum immédiat et à distance

Prise en charge initiale

La prise en charge initiale des LOSA fait l'objet de consensus nationaux bien établis. Les recommandations sont généralement similaires en fonction des sociétés nationales (7). Ainsi, lorsque la LOSA est diagnostiquée, il est recommandé de réaliser la suture dans des conditions de bloc opératoire. Cette suture doit être effectuée le plus rapidement possible mais il est possible de décaler de 8-12 heures la chirurgie pour avoir une équipe chirurgicale expérimentée, sans que cela n'impacte le pronostic fonctionnel. Aucune technique chirurgicale n'a montré sa supériorité (bout-à-bout *vs.* paletot) mais il est préférable de réaliser électivement une suture plan par plan, sans oublier le sphincter interne, élément principal de la continence passive. Le geste chirurgical devrait être encadré par une antibioprophylaxie (Céphalosporine de 2e génération en dose unique) (40). Le recours à une stomie n'est pas indiqué en première intention (41).

Dans le postpartum immédiat, la mise en place d'un traitement laxatif est recommandée par la majorité des sociétés savantes. Toutefois, la qualité de l'agent à utiliser n'est pas définie (42). Dans une récente étude portant sur l'observation de 356 femmes après un accouchement compliqué d'une LOSA, les auteurs rapportent que la présence d'une incontinence anale n'est pas liée au type, à la dose ou la fréquence de prise du laxatif (43).

En raison de l'absence de preuves dans la littérature lors de la réalisation des recommandations, le CNGOF ne recommandait pas la réalisation d'une rééducation abdominopérinéale systématique après LOSA. Depuis la publication des recommandations, au moins 2 études randomisées contrôlées ont montré le rôle de la rééducation abdominopérinéale pour réduire le risque d'incontinence anale ou les symptômes pelvi-périnéaux du postpartum (44,45).

À court terme, il n'y a aucune recommandation concernant la réalisation d'une consultation spécialisée en proctologie à 3-6 mois d'une LOSA mais cette consultation est faisable et acceptable (19). Elle pourrait permettre, outre d'assurer une information sur les risques à long terme à distance de l'accouchement où les informations sont moins nombreuses, de dépister précocement les femmes ayant une altération de leur qualité de vie en lien avec une incontinence ou une fistule. La qualité de l'information est importante car elle pourrait conditionner la consultation des femmes pour un motif d'incontinence.

Prise en charge à distance

Pour les femmes asymptomatiques, il n'y a pas de prise en charge spécifique recommandée. Une consultation spécifique de proctologie pourrait être proposée à 3-6 mois. La réalisation d'examens morphologiques systématiques ne permet pas de prédire une éventuelle complication, ni d'entrainer une prise en charge dans l'état actuel de nos connaissances. Si certains auteurs commencent à discuter la réalisation systématique d'une échographie anale et d'une manométrie anorectale afin de prédire les risques de complication après une éventuelle nouvelle grossesse (46), aucune recommandation de réaliser ces examens systématiquement n'a été émise.

Par ailleurs, en cas de réalisation d'une échographie anale systématique, le risque de découvrir une LOSA résiduelle est d'environ de 64 à 86 % (47) mais il n'y a, à ce jour, aucune indication de réparation prophylactique chez la femme asymptomatique. De plus, l'imagerie systématique semble conclure à un sur-diagnostic de lésion sphinctérienne, avec, de plus, une faible corrélation entre la présence d'une lésion sphinctérienne résiduelle et une symptomatologie clinique (47).

À distance, il est important de rappeler que le symptôme doit être recherché systématiquement au cours de consultation non dédiée car il donne rarement lieu à une plainte ou une consultation spécifique. La prise en charge est ensuite guidée par l'importance des symptômes et le retentissement sur la vie quotidienne.

Pour les femmes présentant des symptômes, une consultation spécialisée est recommandée, qu'il s'agisse de perte de

matières et/ou de gaz par l'anus et/ou le vagin en lien avec une incontinence ou en lien avec une fistule ano-vaginale.

La prise en charge initiale des deux complications est identique quel que soit le diagnostic évoqué. Ainsi, une consultation spécialisée avec un interrogatoire complet doit être réalisée. Il est important de bien préciser les troubles et leur retentissement dans la vie quotidienne. Le praticien peut s'aider des scores d'incontinence de type score de Saint Mark et des scores de qualité de vie de type Fecal Incontinence quality of Life score (48) pour évaluer le retentissement sur la vie quotidienne et l'évolution en fonction de la prise en charge. L'examen clinique œuvrera à éliminer un trouble de la statique pelvienne qui pourrait être corrigé s'il est établi qu'il est en lien avec les symptômes.

En cas de perte de gaz et/ou de selles par le vagin, il peut être nécessaire d'effectuer un examen au bloc opératoire car l'examen en consultation peut être faussement négatif.

À la suite de l'examen clinique du périnée, des examens complémentaires peuvent être demandés avant d'envisager une prise en charge, selon le diagnostic évoqué.

Fistule ano-recto-vaginale

En cas de suspicion de fistule ano-vaginale, les examens d'imagerie peuvent être pris à défaut en raison du trajet qui est court et direct (49). Dans ces conditions, l'examen clinique sous anesthésie générale reste à privilégier. En cas de découverte d'une fistule ano-recto-vaginale, un traitement chirurgical est généralement recommandé à distance de l'épisode aigu. Le meilleur délai n'a pas été évalué dans la littérature mais, en l'absence de sepsis, il semble raisonnable de proposer une surveillance de 6 à 9 mois en vue d'une cicatrisation spontanée.

En l'absence de cicatrisation spontanée, il est recommandé d'effectuer une échographie des sphincters anaux (voie périnéale ou voie transanale). En cas de persistance d'une lésion sphinctérienne significative, l'intervention de Musset avec reconstruction sphinctérienne est recommandée. En l'absence de lésion sphinctérienne significative, un lambeau d'abaissement muqueux rectal peut être recommandé (50). L'échec du traitement chirurgical initial doit faire discuter la réalisation d'un lambeau de Martius (50). La stomie n'est pas recommandée car elle n'augmente pas les chances de cicatrisation de la fistule. En revanche, elle doit être discutée avec la patiente car elle peut améliorer certains symptômes en postopératoire (douleurs, suppuration, pertes de matières…) (50).

Incontinence anale

Il n'y a pas de recommandation spécifique à la prise en charge de l'incontinence anale du postpartum. Les principes sont les mêmes que dans la prise en charge de l'incontinence anale tout venant, à la différence que le diagnostic est à ce moment-là posé précocement, et donc chez une femme jeune, généralement insérée dans la vie active. La prise en charge doit donc viser dans un premier temps l'amélioration des symptômes.

En cas d'incontinence anale, la première étape consiste à améliorer la consistance des selles (laxatifs de lest) et de favoriser la vidange rectale par un laxatif par voie rectale. Ce traitement peut être prescrit parallèlement à la demande d'examens complémentaires tels qu'une manométrie ano-rectale permettant d'envisager la réalisation d'une rééducation abdominopérinéale spécifique guidée par les résultats de la manométrie, et qu'une échographie du sphincter anal à la recherche d'une lésion significative du sphincter anal.

Dans le cas de l'incontinence anale après LOSA, la sphinctéroplastie garde une place de choix, notamment chez les patientes ayant une incontinence fécale (51). Les résultats à court terme sont satisfaisants, la sphinctéroplastie permettant de diminuer le score de Cleveland de moitié (52). L'efficacité sur le long terme semble diminuer mais la qualité de vie des femmes se maintient au cours du temps, malgré l'accentuation des symptômes (52).

L'alternative à la sphinctéroplastie dans le cadre de l'incontinence après LOSA est l'utilisation de la neuromodulation sacrée qui permet d'obtenir de bons résultats à court terme avec un taux d'implantation de 89 % (53).

La neuromodulation, comme la sphinctéroplastie ayant une efficacité semblant limitée dans le temps (52 % à 7 ans) (54), il semble toutefois légitime, de proposer dans un premier temps une sphinctéroplastie en cas de lésion sphinctérienne significative qui pourra assurer une qualité de vie convenable pendant près de 10 ans avant d'envisager une seconde ligne de traitement, de type neuromodulation qui aura également une efficacité limitée dans le temps.

Références (Vancouver)

1. van Meegdenburg MM, Heineman E, Broens PMA. Pudendal Neuropathy Alone Results in Urge Incontinence Rather Than in Complete Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum. déc 2015;58(12):1186-93.
2. Enquête Nationale périnatale. Rapport 2021. - Octobre 2022. Accès site internet: https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/10/rapport-2022-v5.pdf
3. Thubert T, Cardaillac C, Fritel X, Winer N, Dochez V. [Definition, epidemiology and risk factors of obstetric anal sphincter injuries: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018;46(12):913-21.
4. Sultan AH. Editorial: Obstetrical Perineal Injury and Anal Incontinence. Clin Risk. 1 nov 1999;5(6):193-6.
5. Blondel B, Alexander S, Bjarnadóttir RI, Gissler M, Langhoff-Roos J, Novak-Antolič Ž, *et al.* Variations in rates of severe perineal tears and episiotomies in 20 European countries: a study based on routine national data in Euro-Peristat Project. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;95(7):746-54.

6. Okeahialam NA, Sultan AH, Thakar R. The prevention of perineal trauma during vaginal birth. Am J Obstet Gynecol. 11 août 2023;S0002-9378(22)00464-1.

7. Viannay P, de la Codre F, Brochard C, Thubert T, Meurette G, Legendre G, *et al.* Management and consequences of obstetrical anal sphincter injuries: Review. J Visc Surg. 13 janv 2021;

8. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Pappa K, Vlachos G. Risk factors for severe perineal lacerations during childbirth. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. avr 2014;125(1):6-14.

9. Laine K, Yli BM, Cole V, Schwarz C, Kwee A, Ayres-de-Campos D, *et al.* European guidelines on perinatal care- Peripartum care Episiotomy. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. déc 2022;35(25):8797-802.

10. Ducarme G, Pizzoferrato AC, de Tayrac R, Schantz C, Thubert T, Le Ray C, *et al.* Perineal prevention and protection in obstetrics: CNGOF clinical practice guidelines. J Gynecol Obstet Hum Reprod. sept 2019;48(7):455-60.

11. Gachon B, Fritel X, Rivière O, Pereira B, Vendittelli F. French guidelines for restrictive episiotomy during instrumental delivery were not followed by an increase in obstetric anal sphincter injury. Sci Rep. 15 avr 2022;12(1):6330.

12. Shani U, Klein L, Greenbaum H, Eisenberg VH. Re-evaluation of modifiable risk factors for obstetric anal sphincter injury in a real-world setting. Int Urogynecology J. 12 juill 2023;

13. Okeahialam NA, Wong KW, Jha S, Sultan AH, Thakar R. Mediolateral/lateral episiotomy with operative vaginal delivery and the risk reduction of obstetric anal sphincter injury (OASI): A systematic review and meta-analysis. Int Urogynecology J. juin 2022;33(6):1393-405.

14. D'Souza JC, Monga A, Tincello DG, Sultan AH, Thakar R, Hillard TC, *et al*. Maternal outcomes in subsequent delivery after previous obstetric anal sphincter injury (OASI): a multicentre retrospective cohort study. Int Urogynecology J. mars 2020;31(3):627-33.

15. Jha S, Parker V. Risk factors for recurrent obstetric anal sphincter injury (rOASI): a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecology J. juin 2016;27(6):849-57.

16. van Bavel J, Ravelli A, Abu-Hanna A, Roovers J, Mol BW, de Leeuw JW. Risk factors for the recurrence of obstetrical anal sphincter injury and the role of a mediolateral episiotomy: an analysis of a national registry. BJOG Int J Obstet Gynaecol. juill 2020;127(8):951-6.

17. Young R, Bates L, The S, King J. Mode of delivery following obstetric anal sphincter injury: a 7-year retrospective review and follow-up cohort survey. Int Urogynecology J. déc 2022;33(12):3365-9.

18. Saclarides TJ. Rectovaginal fistula. Surg Clin North Am. déc 2002;82(6):1261-72.

19. Corbière L, Legendre G, Gaborieau L, Bedouet A, Corroënne R, Venara A. [Acceptability and results of postpartum proctological consultation for women who have had an obstetric injury of the anal sphincter]. Gynecol Obstet Fertil Senol. avr 2022;50(4):291-7.

20. Johannessen HH, Mørkved S, Stordahl A, Wibe A, Falk RS. Evolution and risk factors of anal incontinence during the first 6 years after first delivery: a prospective cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. nov 2020;127(12):1499-506.

21. Pollack J, Nordenstam J, Brismar S, Lopez A, Altman D, Zetterstrom J. Anal incontinence after vaginal delivery: a five-year prospective cohort study. Obstet Gynecol. déc 2004;104(6):1397-402.

22. Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, Arroyo-Manzano D, Zamora J, Jha S, *et al.* Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. sept 2020;252:303-12.

23. Ménard S, Poupon C, Bourguignon J, Théau A, Goffinet F, Le Ray C. [Predictive factors of 2-month postpartum anal incontinence among patients with an obstetrical anal sphincter injury]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). oct 2016;45(8):900-7.

24. Gommesen D, Nohr EA, Qvist N, Rasch V. Obstetric perineal ruptures-risk of anal incontinence among primiparous women 12 months postpartum: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. févr 2020;222(2):165.e1-165.e11.

25. Mous M, Muller SA, de Leeuw JW. Long-term effects of anal sphincter rupture during vaginal delivery: faecal incontinence and sexual complaints. BJOG Int J Obstet Gynaecol. janv 2008;115(2):234-8.

26. Johannessen HH, Stafne SN, Falk RS, Stordahl A, Wibe A, Mørkved S. Prevalence and predictors of anal incontinence 6 years after first delivery. Neurourol Urodyn. janv 2019;38(1):310-9.

27. Gartland D, MacArthur C, Woolhouse H, McDonald E, Brown SJ. Frequency, severity and risk factors for urinary and faecal incontinence at 4 years postpartum: a prospective cohort. BJOG Int J Obstet Gynaecol. juin 2016;123(7):1203-11.

28. Halle TK, Salvesen KÅ, Volløyhaug I. Obstetric anal sphincter injury and incontinence 15-23 years after vaginal delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. août 2016;95(8):941-7.

29. Levaillant M, Legendre G, Rebmann E, Hamel JF, Venara A. Obstetrical anal sphincter injury and unnecessary episiotomy are both associated with anal incontinence 8 years after childbirth: A nationwide database analysis. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 19 janv 2022;

30. Joris F, Hoesli I, Kind A, Ries JJ, Kavvadias T. Obstetrical and epidemiological factors influence the severity of anal incontinence after obstetric anal sphincter injury. BMC Pregnancy Childbirth. 14 mars 2019;19(1):94.

31. Okeahialam NA, Taithongchai A, Thakar R, Sultan AH. The incidence of anal incontinence following obstetric anal sphincter injury graded using the Sultan classification: a network meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. juin 2023;228(6):675-688.e13.

32. Nilsson IEK, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Severity and impact of accidental bowel leakage two decades after no, one, or two sphincter injuries. Am J Obstet Gynecol. avr 2023;228(4):447.e1-447.e19.

33. Webb SS, Yates D, Manresa M, Parsons M, MacArthur C, Ismail KMK. Impact of subsequent birth and delivery mode for women with previous OASIS: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecology J. avr 2017;28(4):507-14.

34. Huebner M, Gramlich NK, Rothmund R, Nappi L, Abele H, Becker S. Fecal incontinence after obstetric anal sphincter injuries. Int J Gynecol Obstet. 1 avr 2013;121(1):74-7.

35. Abramowitz L, Mandelbrot L, Bourgeois Moine A, Tohic AL, Carne Carnavalet C, Poujade O, *et al*. Caesarean section in the second delivery to prevent anal incontinence after asymptomatic obstetric anal sphincter injury: the EPIC multicentre randomised trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. mars 2021;128(4):685-93.

36. Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthøj S, Sakse A. Recurrent obstetric anal sphincter injury and the risk of long-term anal incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(6):610.e1-610.e8.

37. Mégier C, Bourbao-Tournois C, Perrotin F, Merle P, Ouaissi M, Diguisto C. Long-term evaluation of the impact of delivery modalities on anal continence in women with Crohn's disease. J Visc Surg. oct 2022;159(5):353-61.

38. Payet L, Peyronnet V, Thouny C, Coffin B, Ceccaldi PF, M'Barek IB, *et al.* Impact of Crohn's disease on obstetrical management. J Gynecol Obstet Hum Reprod. déc 2022;51(10):102480.

39. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, *et al*. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Inflamm Bowel Dis. mai 2017;23(5):712-20.

40. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev. 7 oct 2014;2014(10):CD005125.

41. Kropshofer S, Aigmüller T, Beilecke K, Frudinger A, Kröglер-Halpern K, Hanzal E, *et al.* Management of Third and Fourth-Degree Perineal Tears After Vaginal Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/079, December 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd. févr 2023;83(2):165-83.

42. Tucker J, Hassam T, Juszczyk K, Briley A, Parange A, Murphy EMA. Post-repair laxative management in obstetric anal sphincter injury guidelines: A narrative review. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 12 août 2022;

43. Do JE, Tucker J, Parange A, Hoang VM, Juszczyk K, Murphy EMA. Are we using best practice to guide laxative use in post-partum patients with obstetric anal sphincter injuries - A retrospective review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. sept 2023;288:78-82.

44. Johannessen HH, Wibe A, Stordahl A, Sandvik L, Mørkved S. Do pelvic floor muscle exercises reduce postpartum anal incontinence? A randomised controlled trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. mars 2017;124(4):686-94.

45. Von Bargen E, Haviland MJ, Chang OH, McKinney J, Hacker MR, Elkadry E. Evaluation of Postpartum Pelvic Floor Physical Therapy on Obstetrical Anal Sphincter Injury: A Randomized Controlled Trial. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 1 mai 2021;27(5):315-21.

46. Badri H, Fowler G, Lane S. Follow up of women after obstetric anal sphincter injuries (OASI)-What is the role of anorectal testing? Neurourol Urodyn. août 2023;42(6):1374-80.

47. Giroux M, Naqvi N, Alarab M. Correlation of anorectal symptoms and endoanal ultrasound findings after obstetric anal sphincter injuries (OASIS). Int Urogynecology J. sept 2023;34(9):2241-7.

48. Rullier E, Zerbib F, Marrel A, Amouretti M, Lehur PA. Validation of the French version of the Fecal Incontinence Quality-of-Life (FIQL) scale. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28(6-7 Pt 1):562-8.

49. Balcı S, Onur MR, Karaosmanoğlu AD, Karçaaltıncaba M, Akata D, Konan A, *et al.* MRI evaluation of anal and perianal diseases. Diagn Interv Radiol Ank Turk. janv 2019;25(1):21-7.

50. Venara A, Trilling B, Ngoma M, Brochard C, Duchalais E, Siproudhis L, *et al.* Ano-rectovaginal fistula after obstetrical anal sphincter injury: Diverting stoma does not improve the surgical results. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. nov 2022;24(11):1371-8.

51. Mongardini FM, Cozzolino G, Karpathiotakis M, Cacciatore C, Docimo L. Short- and long-term outcomes of sphincteroplasty for anal incontinence related to obstetric injury: a systematic review. Updat Surg. sept 2023;75(6):1423-30.

52. Pla-Martí V, Martín-Arévalo J, Martí-Fernández R, Moro-Valdezate D, García-Botello S, Espí-Macías A, *et al.* Long-term evolution of continence and quality of life after sphincteroplasty for obstetrical fecal incontinence Ann Coloproctology. 28 févr 2022;38(1):13-9.

53. Rydningen MB, Dehli T, Wilsgaard T, Lindsetmo RO, Kumle M, Stedenfeldt M, *et al.* Sacral neuromodulation for faecal incontinence following obstetric sphincter injury - outcome of percutaneous nerve evaluation. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mars 2017;19(3):274-82.

54. Janssen PTJ, Kuiper SZ, Stassen LPS, Bouvy ND, Breukink SO, Melenhorst J. Fecal incontinence treated by sacral neuromodulation: Long-term follow-up of 325 patients. Surgery. avr 2017;161(4):1040-8.

Remerciements

Un grand merci à Maëlig Poitevin pour sa contribution dans la bibliographie nécessaire à la rédaction de cette FMC.

5

Les cinq points forts

- En France, les LOSA surviennent dans 1 % des accouchements dont deux tiers se compliquent d'une incontinence anale et 1 à 2 % d'une fistule ano-vaginale.
- L'incontinence anale et la fistule ano-vaginale sont rarement évoquées par les femmes et doivent donc être recherchées systématiquement en post partum.
- Après une première LOSA, les femmes asymptomatiques et sans lésion périnéale visible lors de l'examen peuvent accoucher par voie basse sans sur-risque d'incontinence anale à court terme.
- Après une première LOSA, la césarienne ne protège pas du risque d'incontinence anale.
- La maladie de Crohn avec lésions périnéales actives doit faire recommander un accouchement par césarienne.

Prise en charge des sténoses ano-rectales

Damien SOUDAN

Cabinet de Proctologie de Nantes - Clinique Jules Verne - 2-3 route de Paris - 44300 Nantes (France)
damien.soudan@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les causes des sténoses anorectales
- Connaître les modalités de la prise en charge médicale
- Connaître la prise en charge endoscopique et ses indications
- Connaître les principes et les indications des traitements chirurgicaux

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Sténose
Dilatation
Plastie

ABRÉVIATIONS

LGV : lymphogranulomatose vénérienne
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
TAMIS : Trans anal mini invasive surgery
TEM : transanal endoscopic microsurgery

Introduction – Position du problème

La sténose anorectale est une affection peu fréquente résultant le plus souvent d'une complication tardive d'un geste chirurgical sur le canal anal et la jonction anorectale. Il s'agit d'une pathologie pouvant avoir différents modes d'expression selon la hauteur, l'étendue et le diamètre de cette sténose. L'existence d'une sténose est affirmée cliniquement par la présence d'un rétrécissement permanent du canal anal ou du rectum pouvant empêcher le toucher rectal, le passage de l'anuscope ou de l'endoscope. Les symptômes chroniques induits par une sténose anorectale sont fréquemment à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie. Son traitement est un véritable challenge et dépend de sa cause, de son anatomie et de son retentissement. L'enjeu de la prise en charge est de prévenir la récidive tout en préservant la continence et la qualité de vie du patient.

Étiologies

Il est habituel de classer les sténoses anorectales selon qu'elles sont congénitales, primaires ou secondaires. Les principales étiologies sont résumées dans le tableau 1.

Les sténoses congénitales sont liées à des atrésies canalaires ou résultent d'imperforations anales. Elles ne sont pas le sujet de cette mise au point.

La sténose anale ou canalaire est principalement causée par le remplacement de la muqueuse canalaire normalement souple, élastique et sensible par un tissu cicatriciel fibreux, scléreux et rétractile. Elle survient dans 90 % des cas à distance d'une chirurgie hémorroïdaire (image 1) (1). La survenue d'une sténose est observée dans 1 à 7,5 % de cas après hémorroïdectomie pédiculaire (2,3). Toutes les chirurgies de résection muqueuse ou anodermique du canal anal peuvent aboutir à une sténose, par exemple à distance de la résection d'une condylomatose extensive, d'une lésion de néoplasie intra épithéliale, d'un traumatisme anorectal, de la prise en charge de suppurations chroniques (image 2).

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

Tableau 1 : Étiologie des sténoses anorectales

Iatrogènes	
	Suppositoires de Paracetamol (11)
	Kayexalate Lavement (12)
	Lavements traumatiques (13)
	Suppositoires retirés du marché en France : Suppositoires de dextropropoxyphène, Ergotamine, Acide Acétyl Salycilique, Prométhazine, Codéine (14).
Infectieuses	
	IST (LGV +++)
	Tuberculose, Actinomycose
	Suppuration anale complexe
Inflammatoires	
	Maladie de Crohn anopérinéale
	RCH
Vasculaires	
	Ischémie rectale
	Ulcère solitaire du rectum
Postopératoires (cause la plus fréquente)	
	Hémorroïdectomie pédiculaire (+++++)
	Anastomose iléo-anale ou colo-anale (cause la plus fréquente de sténose rectale pure)
	Suppuration anopérinéale
	Résection muqueuse extensive (maladie de Bowen…)
	Condylomatose extensive
	Dissection sous muqueuse circonférencielle
Post-radiques	
Néoplasiques	
	Adénocarcinome
	Carcinome épidermoïde
	Linite rectale primaire ou secondaire (15)
Endométriose	
Fonctionnelles	Spasme (réversible)
Congénitales	Malformation, Atrésie, imperforation

Image 1 : Aspect de sténose anale posthémorroïdectomie (Photo Dr F. Pigot - Talence)

Image 2 : Aspect de bride sténosante postopératoire du pôle postérieur de l'anus. (Photo Dr F. Pigot - Talence)

Image 3 : Aspect de sténose anale post-radique

Les inflammations chroniques non chirurgicales constituent une autre cause de sténose anale comme la maladie de Crohn anopérineale (très volontiers associée à une suppuration), une lymphogranulomatose vénérienne (LGV), une tuberculose. Il existe enfin des causes iatrogènes comme la sténose post radiothérapie (image 3), ou certains médicaments (tableau 1).

Les sténoses anastomotiques sont la cause la plus fréquente **des sténoses rectales bénignes**. Elles surviennent le plus souvent après proctectomie pour cancer et anastomose colo-anale ou colo-rectale. Leur fréquence est estimée entre 3 et 30 % (4,5). Les facteurs de risque de survenue de sténoses rectales anastomotiques sont : une anastomose mécanique (6), la radiothérapie postopératoire, une fistule anastomotique, l'obésité, une anastomose bas située ou une dérivation prolongée du flux fécal (7). Les autres causes classiques de sténoses rectales comprennent les MICI, l'ischémie rectale, les rectites infectieuses sexuellement transmissibles (LGV), les séquelles de radiothérapie, l'endométriose, certains traitements topiques. La survenue d'une sténose lors d'un syndrome de l'ulcère solitaire du rectum n'est pas décrit dans les grandes séries (8) mais est décrite dans des cas cliniques. Quelques cas de sténoses ont été rapportés après une dissection endoscopique sous-muqueuse circonférentielle (9).

La survenue d'une sténose anale ou rectale primaire doit faire redouter un processus tumoral anal, rectal ou locorégional.

Symptômes – Diagnostic

Les patients souffrant de sténoses anorectales présentent souvent une constipation terminale avec une lourde altération de la qualité de vie et nécessitant l'utilisation fréquente et prolongée de laxatifs oraux et distaux (paraffine, lavements).

Les symptômes associent en proportion variable une obstruction au passage de la selle avec dyschésie pouvant nécessiter le recours à des manœuvres digitales, une douleur à la défécation (défécation traumatique), un ténesme, une rétention de matières pouvant aboutir à une incontinence anale passive. Des signes digestifs sont fréquemment associés lié à cette obstruction telles que des douleurs abdominales ou une distension abdominale.

L'examen clinique doit être mené avec prudence afin d'éviter toute douleur liée au soin. L'inspection permettra de mettre en évidence un rétrécissement de l'orifice anal, d'identifier des cicatrices ou une lésion bourgeonnante. Le toucher rectal doit être prudent et permettra d'éliminer un spasme sphinctérien réversible, d'apprécier la hauteur de la sténose ainsi que son caractère circonférentiel ou localisé. Dans certains cas, un examen sous anesthésie peut être nécessaire en raison de la douleur pour éliminer une hypertonie anale sans sténose organique (spasme sphinctérien) et/ou réaliser des biopsies en cas de suspicion de lésion tumorale. Les imageries en coupe ne permettent le plus souvent pas d'apprécier le caractère sténosant d'une lésion anale.

Différents auteurs ont proposé des classifications de ces sténoses anorectales (1) (tableau 2). Ces classifications sont anciennes, pragmatiques, faciles à utiliser mais ne tiennent pas compte du retentissement symptomatique des patients et ne sont donc pas suffisantes pour guider la prise en charge thérapeutique. La classification de Cardiff est utilisée pour les sténose anales crohniennes (16) (tableau 3).

Tableau 2 : classification des sténoses anales d'après Mislom *et al.* (1)

Classification du rétrécissement	
Minime	Rétrécissement permettant le passage de l'index et de l'anuscope
Modéré	Franchissement avec ressaut de l'index ou d'un anuscope medium
Sévère	Sténose infranchissable cliniquement

Classification de la hauteur de la sténose	
Basse	> 0,5 cm sous la ligne pectinée
Moyenne	-0,5 cm à + 0,5 cm de la ligne pectinée
Haute	0,5 cm au-dessus de la ligne pectinée
Extension	
Localisée	Siégeant < 25 % de la circonférence et/ou de la hauteur
Etendue	Siégeant sur plus de 25 % de la circonférence et/ou de la hauteur
Circonférencielle	Siégeant sur 100 % de la circonférence, ou sur toute la hauteur

Tableau 3 : Classification de Cardiff pour les sténoses anales de Crohn d'après Hughes (16)

U : Ulcérations	F : Fistule/Abcès	S : Sténoses
0 absence	**0 absence**	**0 absence**
1 fissure superficielle a) antérieure ou postérieure b) latérale c) pseudomarisque	**1 basse/superficielle** a) périnéale b) anovulvaire/scrotale c) intersphinctérienne d) anovaginale	**1 sténose réversible** a) spasme du canal anal b) diaphragme du bas rectum a) spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
2 ulcère profond a) canal anal b) bas rectum c) avec extension périnéale	**2 haute** a) borgne, supralévatorienne b) haute directe c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	**2 sténose irréversible** a) sténose anale b) fibrose sténosante extra rectale

Prise en charge

Le traitement des sténoses anorectales doit être guidé par les symptômes. Il convient de distinguer les sténoses anales basses et courtes, de meilleur pronostic, des sténoses canalaires hautes et étendues ou rectales pures, plus difficiles à soulager.

Le cas particulier des sténoses anales de maladie de Crohn

La survenue d'une sténose anorectale liée à la maladie de Crohn est un tournant dans l'évolution de la maladie, sa présence doublant le risque de suppuration associée, elle doit faire redouter la survenue de dysplasie et de cancer anal (17). L'IRM est l'examen de choix pour dépister et cartographier une éventuelle suppuration associée.

Il est classique de distinguer une sténose inflammatoire (ou plutôt à prédominance d'inflammation) (S1), potentiellement réversible, d'une sténose fibreuse (ou plutôt à prédominance de lésion fibreuse) (S2) dite irréversible, mais en pratique nous savons que l'inflammation et la fibrose évoluent de façon simultanée et progressive en proportion variable. Dans les deux cas, il convient de proposer un traitement médical de la dyschésie et/ou des douleurs associées.

La prise en charge d'une sténose S1 repose sur un traitement médical, discuté en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée si cela est possible, associant un anti-TNF +/- immunosuppresseur (18). Une étude française sur le devenir des sténoses anorectales de la maladie de Crohn sous biothérapie décrit une régression dans 55 % des cas à trois ans sous biothérapie. Le drainage d'une suppuration associée doit être systématique. La prise en charge des sténoses irréversibles S2 est médico-chirurgicale associant combo thérapie et dilatation anale.

En pratique nous retenons que la dilatation d'une sténose anorectale de Crohn peut être proposée :

- pour les sténoses symptomatiques
- de préférence courtes (< 5 cm)
- lorsqu'elle rend impossible la surveillance endoscopique ou le drainage d'une suppuration.

La dilatation permet dans un certain nombre de cas de retarder la stomie de dérivation et la coloproctectomie. La dilatation simple est souvent d'efficacité limitée dans le temps et peut compromettre la continence. Pour les sténoses réfractaires, le recours aux plasties est exceptionnel, impliquant un parfait contrôle de l'inflammation et le risque de stomie de dérivation est important. Les taux de rétablissement de continuité sont faibles en raison du caractère fibreux, souvent irréversible de ces lésions et d'une inflammation non contrôlée (19).

L'effet de l'utilisation des injections de cellules souches allogéniques dans la prise en charge des sténoses anopérinéales de Crohn n'est pas encore connu.

Cas des sténoses anales et anorectales non crohniennes

Le traitement conservateur

Le traitement médical des sténoses anorectales repose sur un traitement symptomatique de la dyschésie avec la prise de laxatifs osmotiques. Les traitements distaux tels que les suppositoires exonérateurs ou les lavements peuvent également être utiles (mais parfois mal tolérés). L'objectif est d'obtenir une consistance des selles suffisamment souple pour permettre une défécation facile et sans symptômes obstructifs. Ce traitement s'avère le plus souvent suffisant chez les patients souffrant de sténose minime au prix d'une adhésion thérapeutique au long cours.

La dilatation anale est un geste régulièrement prescrit dans le cadre de sténoses fibreuses postopératoires. Elle peut être réalisée en consultation sur des sténoses peu serrées ou bien sous anesthésie générale ou rachianesthésie pour des sténoses plus serrées (au doigt ou à la bougie de Hegar). Cette première dilatation peut ensuite être suivie d'auto-dilatations au doigt ou à l'aide de dilatateurs (anuscopes à usage unique, bougies de Hegar, dispositif Dilatan®). Il n'existe pas de protocole d'autodilatation évalué dans la littérature. La dilatation anale est cependant souvent mal tolérée, nécessite des procédures répétées et peut être à l'origine de traumatismes itératifs responsables d'une possible aggravation de la sténose par phénomènes fibreux et cicatriciels.

Des incisions radiaires aussi appelées « fentes » réalisées sous anesthésie permettent fréquemment de rétablir un diamètre normal lors d'une sténose courte. Elles sont volontiers réalisées en cas de bride scléreuse symptomatique

Image 4 : Sténose post-hémorroïdectomie traitée par incision radiaire des brides fibreuses. (Photo Dr P. Hemery - Nantes)

localisée non circonférencielle (image 2). Ces incisions n'intéressent que la portion scléreuse et cicatricielle de l'épithélium en respectant les fibres musculaires sous-jacentes (image 4). Les taux de récidive peuvent être importants (20). Certains auteurs préconisent la sphinctérotomie pour ce type de lésion mais cette pratique est à éviter afin de limiter les dégâts sur l'appareil sphinctérien.

Le traitement chirurgical

L'enjeu du traitement chirurgical des sténoses anorectales est de remplacer le tissu cicatriciel, fibreux par du tissu sain, cutané ou rectal, souple, sensible le plus souvent, au moyen d'une plastie tout en préservant la continence anale.

Les plasties anales sont particulièrement indiquées pour des sténoses courtes, bas situées sur le canal anal, moyennement ou très symptomatiques malgré un traitement conservateur.

Plasties anales d'avancement

La plastie anale la plus pratique en France est l'anoplastie muqueuse. Il s'agit d'une intervention relativement simple, consistant à reséquer le tissu fibreux cicatriciel, au moyen d'une fissurectomie et de recouvrir partiellement la partie supérieure de la plaie par de la muqueuse rectale fixée au sphincter interne par des points séparés de fils résorbables. L'efficacité dans cette indication est évaluée à 80 % dans une étude ancienne (21). (Image 5).

Image 5 : Aspect en fin d'anoplastie muqueuse (muqueuse rectale amarrée au sphincter interne par points séparés)

La plastie Y-V est une plastie représentée en image 5. La forme en pointe de ce lambeau ne permet pas une excision large des tissus scléreux sténosant, et majore le risque de nécrose de la pointe en cas de tension importante ou de mobilisation trop faible.

Plasties anales de transfert

La plastie anale en V-Y (image 6) est un transfert d'un îlot de peau de la marge anale et d'une couche de graisse sous cutanée. La vascularisation de cet îlot n'est assurée que par les vaisseaux issus de la graisse sous cutanée, son épaisseur doit être donc suffisante pour réduire le risque de nécrose. Cette plastie a montré de bons résultats pour des sténoses basses sévères, associées ou non à un ectropion localisé (1).

Image 6 : aspect de double plastie en V-Y. (Dr F. Pigot - Talence)

Les autres plasties de transfert décrites dans la littérature sont les Diamonds Flap, House Flap, U- Flap ou Rectangular Flap selon la forme de l'îlot (image 7)

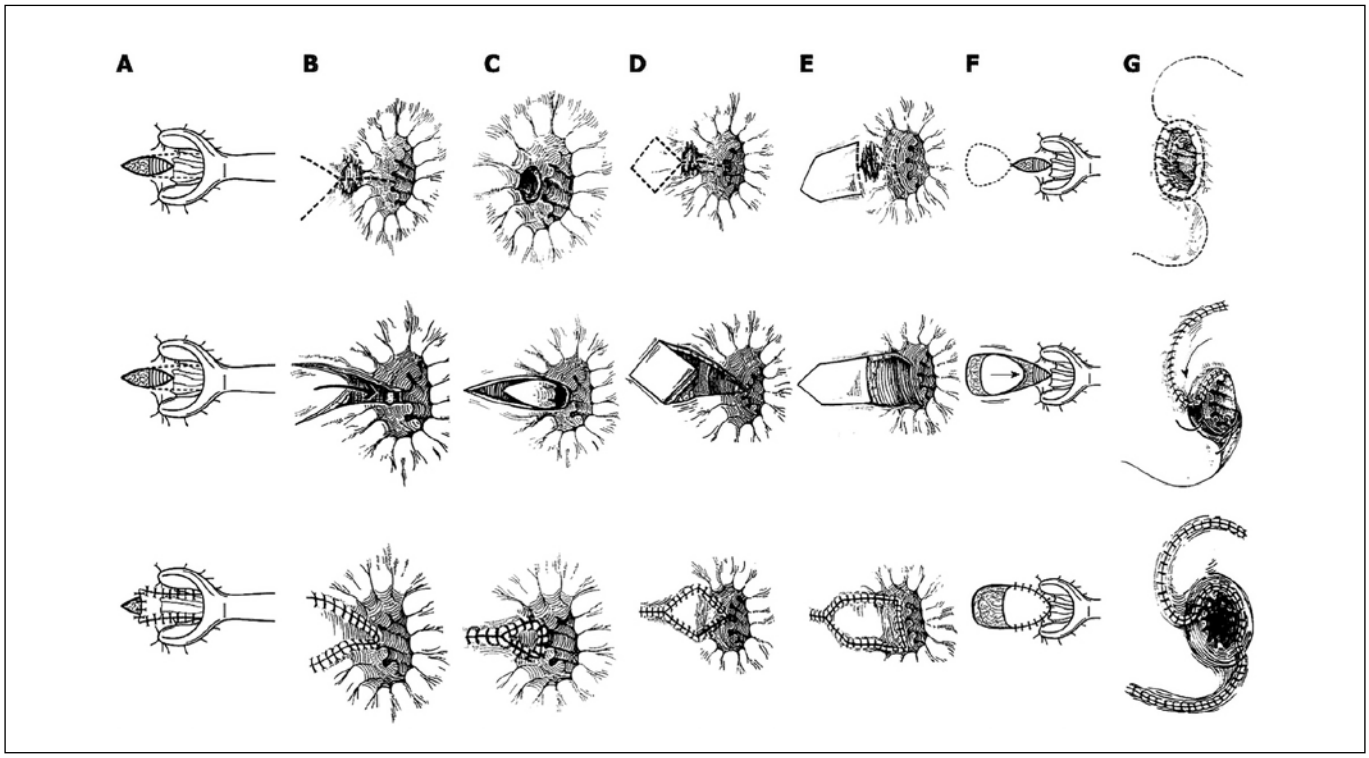
Les plasties anales de rotation

Il s'agit de plasties essentiellement développées pour corriger les conséquences de sténoses circonférentielles et avec ectropion faisant suites aux hémorroïdectomies de Whitehead ou après résections circonférentielles de lésion de maladie néoplasique intraépithéliale. Elle est à réserver à des mains expertes, pour des sténoses complexes.

Le choix des procédures

Le choix de la procédure dépend des caractéristiques de la sténose (diamètre, localisation, étendue) et du patient (importance des symptômes, présence d'une diarrhée...). Un algorithme est proposé dans le tableau 4.

Image 7 : Plasties anales pour sténoses



A : Anoplastie muqueuse. **B :** Plastie en Y-V. **C :** Plastie en V-Y, **D :** Diamond flap, **E :** House Flap, **F :** U-Flap, **G :** Plastie en S. [d'après Brisinda *et al.* 2009 (22)]

Tableau 4 : Application des différents types de plasties anales en fonction des caractéristiques de la sténose d'après Liberman *et al.* (20)

Type de plastie	Caractéristique de la sténose d'après Liberman *et al.*									
	Hauteur			Intensité de la sténose			Étendue de la sténose			Ectropion associé
	Basse	Moyenne	Haute	Minime	Moyennement serrée	Sévère	Localisée	Étendue	Circonférencielle	
Anoplastie muqueuse	x	x	x	x			x			
Y-V flap	x			x			x			
V-Y flap		x	x	x	x	x	x			x
Diamond Flap		x			x	x	x	x		x
U Flap		x	x		x	x	x	x		x
House Flap		x	x		x	x		x	x	x
S Flap		x	x		x	x		x	x	x

Le traitement préventif

Quatre-vingt-dix pour cent des sténoses anales surviennent après une hémorroïdectomie chirurgicale. Il apparaît donc capital de questionner nos habitudes afin d'identifier quels sont les facteurs de risque de cicatrisation sténosante et comment les éviter.

Le meilleur moyen de prévenir la survenue de sténose post opératoire est de bien mesurer l'indication d'une hémorroïdectomie chirurgicale. Depuis plusieurs années maintenant et l'avènement des techniques dites mini invasive (ligature artérielle sous contrôle Doppler avec mucopexie, radiofréquence, Hémorroïdoplastie Laser...) l'indication d'une hémorroïdectomie tend à devenir moins fréquente. Les taux de sténose post-opératoire sont de 1 % à 12 mois pour la ligature artérielle sous contrôle Doppler avec mucopexie (23), nulle ou < 1 % pour la radiofréquence (24,25,26). Dans une méta-analyse récente comparant l'hémorroïdoplastie Laser à l'hémorroïdectomie conventionnelle, le risque de développer une sténose anale après hémorroïdoplastie Laser est très

inférieur au risque lié à une hémorroïdectomie conventionnelle (HR : 0,07 IC : 0,02-0,31 ; p= 0,0004) (27).

Privilégier les techniques mini invasives est donc un bon moyen de prévention primaire de la survenue de sténose. En cas d'indication d'hémorroïdectomie conventionnelle, la limitation de la résection aux paquets pathologiques ou la réalisation de techniques mixtes (associant résection mono-pédiculaire à des mucopexies ou des ablations par radiofréquence sur les autres paquets par exemple) sont autant de moyens limitant la surface des plaies muqueuses ou anodermiques et le risque de sténose cicatricielle. De façon générale, la préservation de ponts cutanéo-muqueux larges, bien vascularisés, et la bonne réalisation des soins post opératoires si besoin avec la réalisation de toucher rectaux sont les piliers de la prévention de ce type d'évolution.

Cas des sténoses rectales pures (hors cancer)

Les sténoses rectales pures peuvent bénéficier d'une dilatation mécanique à la bougie ou préférentiellement par voie endoscopique (dilatation hydraulique sous contrôle scopique) qui permet le plus souvent de retrouver un calibre suffisant pour obtenir un soulagement symptomatique. La dilatation hydraulique expose au risque de perforation, saignement et translocation bactérienne. Une méta-analyse retrouve une amélioration des symptômes dans plus de 70 % des cas avec une très faible mortalité (28). Les taux de récidive peuvent atteindre 60 % après une première dilatation, plusieurs séances pouvant s'avérer nécessaires (29,30). Le recours aux stents couverts peut être utile pour des sténoses réfractaires à la dilatation avec un taux de succès dans la littérature autour de 60 % dans plusieurs séries de cas. Enfin quelques cas de chirurgie par TAMIS (31) (Trans Anal Mini Invasive Surgery), par TEM (32) (Transanal Endoscopic Microsurgery) ou cœlioscopique décrivent des techniques de stricturoplastie rectale. En cas d'échec, une réfection de l'anastomose ou la mise en place d'une dérivation est à discuter.

Conclusion

La sténose anorectale est une pathologie peu fréquente mais très invalidante. Si les sténoses peu serrées, basses et localisées sont de plutôt bon pronostic, les sténoses hautes, serrées et étendues restent de véritables challenges thérapeutiques pouvant conduire à une stomie de dérivation. La prise en charge doit essentiellement être guidée par les symptômes et requiert une collaboration médicochirurgicale.

Références

1. Milsom JW, Mazier WP. Classification and management of postsurgical anal stenosis. Surg Gynecol Obstet 1986;163:60–64.
2. Katdare MV, Ricciardi R. Anal Stenosis. Surgical Clinics of North America 2010;90:137–145.
3. Kunitake H, Poylin V. Complications Following Anorectal Surgery. Clinics in Colon and Rectal Surgery 2016;29:014–021.
4. Nepal P, Mori S, Kita Y, *et al*. Radial incision and cutting method using a transanal approach for treatment of anastomotic strictures following rectal cancer surgery: a case report. World J Surg Onc 2019;17:48.
5. Suchan KL, Muldner A, Manegold BC. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. Surgical Endoscopy 2003;17:1110–1113.
6. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: A meta-analysis. Diseases of the Colon & Rectum 1998;41:180–189.
7. Waxman BP, Ramsay AH. The effect of stapler diameter and proximal colostomy on narrowing at experimental circular stapled large bowel anastomoses. ANZ J Surg 1986;56:797–801.
8. Abid S, Khawaja A, Bhimani SA, *et al*. The clinical, endoscopic and histological spectrum of the solitary rectal ulcer syndrome: a single-center experience of 116 cases. BMC Gastroenterology 2012;12. Available at: https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-12-72 [Accessed September 21, 2020].

9. Gruber M, Füglistaler I, Zettel A, *et al*. An Unusual Cause of Rectal Stenosis. Case Rep Gastroenterol 2016;10:406–409.
10. Ozgur I, Lee GC, Gorgun E. Management of Rectal Stricture After En-Bloc Endoscopic Submucosal Dissection for a Circumferential Lateral Spreading Tumor. Diseases of the Colon & Rectum 2023;66:e168–e168.
11. Streit E, Gholam P, Hadaschik E, *et al.* Anorectal necrosis after paracetamol abuse. Br J Dermatol 2014;170:217–218.
12. Krishnamurthy P, Agrawal S. Kayexalate-induced colitis and rectal stricture. BMJ Case Rep 2020;13:e234991.
13. Kye B-H, Kim H-J, Lee KM, *et al*. Intractable rectal stricture caused by hot water enema. J Korean Surg Soc 2011;81:350.
14. V. de Parades. Effets secondaires anorectaux des topiques, des suppositoires, des lavements… Act Méd Int - Gastroentérologie 1998.
15. Soudan D, Philonenko S, Dallongeville A, *et al.* Une cause inhabituelle de sténose anale. Colon Rectum 2018;12:108–110.
16. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1992;35:928–932.
17. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, *et al*. High Risk of Anal and Rectal Cancer in Patients With Anal and/or Perianal Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018;16:892-899.e2.
18. Brochard C, Siproudhis L, Wallenhorst T, *et al.* Anorectal stricture in 102 patients with Crohn's disease: natural history in the era of biologics. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:796–803.
19. Lightner AL, Click B, Yamamoto T, *et al.* Management of Isolated Anal Strictures in Crohn's Disease. Diseases of the Colon & Rectum 2020;63:1639–1647.
20. Liberman H, Thorson AG. Anal stenosis. The American Journal of Surgery 2000;179:325–329.
21. Khubchandani IT. Anal Stenosis. Surgical Clinics of North America 1994;74:1353–1360.
22. Brisinda G, Vanella S, Cadeddu F, *et al*. Surgical treatment of anal stenosis. WJG 2009;15:1921.
23. Roka S, Gold D, Walega P, *et al.* DG-RAR for the treatment of symptomatic grade III and grade IV haemorrhoids: a 12-month multi-centre, prospective observational study. Eur Surg 2013;45:26–30.
24. Didelot J-M, Raux B, Didelot R, *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. Available at: http://www.coloproctol.org/journal/view.php?doi=10.3393/ac.2022.00311.0044 [Accessed November 28, 2023].
25. Laurain A, Bouchard D, Rouillon J-M, *et al.* French multicentre prospective evaluation of radiofrequency ablation in the management of haemorrhoidal disease. Tech Coloproctol 2023. Available at: https://link.springer.com/10.1007/s10151-023-02787-1 [Accessed August 28, 2023].
26. Tolksdorf S, Tübergen D, Vivaldi C, *et al.* Early and midterm results of radiofrequency ablation (Rafaelo® procedure) for third-degree haemorrhoids: a prospective, two-centre study. Tech Coloproctol 2022;26:479–487.
27. Wee IJY, Koo CH, Seow-En I, *et al.* Laser hemorrhoidoplasty versus conventional hemorrhoidectomy for grade II/III hemorrhoids: a systematic review and meta-analysis. Ann Coloproctol 2023;39:3–10.
28. Ragg J, Garimella V, Cast J, *et al.* Balloon Dilatation of Benign Rectal Anastomotic Strictures A Review. Dig Surg 2012;29:287–291.
29. Barker JA, Hill J. Incidence, treatment and outcome of rectal stenosis following transanal endoscopic microsurgery. Tech Coloproctol 2011;15:281–284.
30. Di Giorgio P, De Luca L, Rivellini G, *et al.* Endoscopic dilation of benign colorectal anastomotic stricture after low anterior resection: a prospective comparison study of two balloon types. Gastrointestinal Endoscopy 2004;60:347–350.
31. Valdés-Hernández J, Del Rio FJ, Gómez-Rosado JC, *et al.* TAMIS repair of a rectal stenosis not treatable by endoscopy. Tech Coloproctol 2018;22:891–891.
32. Gomes Da Silva R, Hanan B, Fonseca LM. Treatment of Anastomotic Stricture of a Handsewn Coloanal Anastomosis With Transanal Approach. Diseases of the Colon & Rectum 2017;60:755–755.

5.

Les cinq points forts

- Plus de 80 % des sténoses anorectales sont postopératoires.
- Le recours à des techniques mini invasives pour la chirurgie hémorroïdaire est un moyen de prévention de la survenue de sténose postopératoire.
- Toute sténose *de novo* doit être biopsiée.
- La prise en charge des sténoses anorectales bénignes doit être guidée par l'intensité des symptômes.
- En cas d'échec d'un traitement médical, le recours à des dilatations répétées améliore la qualité de vie des patients.

Troubles colorectaux des patients neurologiques

Véronique VITTON

Hôpital NORD, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (France)
Veronique.VITTON@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les troubles du transit et leurs mécanismes en fonction de la pathologie neurologique
- Connaître les examens complémentaires utiles
- Connaître les principes de prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

Coloplast

MOTS-CLÉS

Troubles colo-rectaux ; neurologie ; constipation ; incontinence anale

ABRÉVIATIONS

N/A

Introduction et épidémiologie

Les atteintes du système nerveux central sont particulièrement fréquentes et en augmentation régulière à travers le monde. Elles regroupent différentes pathologies de mécanismes variés. Les lésions de la moelle épinière, traumatiques ou non, ont une prévalence estimée à plus de 2,5 millions de personnes (1). Selon un registre européen, le spina bifida, ou dysraphisme spinal, concerne 0,5 naissances/1 000 avec des degrés d'atteinte variables (2). La sclérose en plaques (SEP), qui est la maladie neurologique invalidante la plus fréquente chez les jeunes adultes, et la maladie de Parkinson, qui est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, touchent respectivement plus de 1,5 million et 3 millions de personnes (3). Les accidents vasculaires cérébraux, certaines démences et l'infirmité motrice cérébrale font également partie des atteintes neurologiques centrales pouvant être à l'origine de troubles colorectaux. Il est important de noter que des neuropathies périphériques comme le diabète peuvent également être à l'origine de troubles colorectaux invalidants.

Dans la plupart des cas, c'est la constipation qui est le symptôme le plus fréquent. Néanmoins, une incontinence anale est souvent associée, ce qui peut compliquer la prise en charge thérapeutique. La fréquence des troubles varie, entre autres, en fonction du type de pathologie neurologique. Chez les patients atteints de lésion médullaire, les fréquences respectives de la constipation et de l'incontinence anale sont de 95 et 75 % (4). Dans la SEP, les troubles colorectaux (constipation, incontinence anale, ou association des deux) concernent plus d'un malade sur deux (5). Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, la constipation est particulièrement fréquente, à la fois de transit et d'évacuation, puisqu'elle peut concerner jusqu'à 80 % des patients (6). Enfin, la constipation peut concerner 60 % des patients diabétiques, une incontinence anale étant décrite dans 20 % des cas (7).

Le plus souvent, quelle que soit la pathologie concernée, la sévérité des troubles est liée à celle de la maladie et à son ancienneté avec une aggravation dans le temps. De plus, les troubles colorectaux de ces patients sont souvent aggravés par les prises médicamenteuses associées (anticholinergiques notamment), la perte de mobilité, la réduction volontaire de l'hydratation pour éviter la pollakiurie et l'âge du patient.

En cas de maladie neurologique, les troubles colorectaux ont un impact négatif considérable sur la qualité de vie, l'intégration sociale et l'indépendance (8). Leur impact est si lourd que les patients atteints de lésions médullaires déclarent que les troubles colorectaux sont plus problématiques que les troubles vésicaux, les troubles sexuels, la douleur, la fatigue ou la perception de l'image corporelle (9). Enfin, ils ont un

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

impact négatif majeur sur l'évolution des maladies neurologiques en raison d'une réduction des activités physiques, de la vie sociale (incluant des séances de rééducation), et de l'impact psychologique.

Rappels physiologiques

L'innervation colorectale et anale est à la fois intrinsèque et extrinsèque.

L'innervation intrinsèque (système nerveux entérique) est constituée des plexus myentériques et sous-muqueux reliés entre eux par des fibres sensitives et motrices. L'innervation extrinsèque comprend un système supra-spinal de contrôle et de coordination (cortex cérébral, tronc cérébral, hypothalamus, système limbique) et des nerfs périphériques. Des centres nerveux végétatifs et cortico-spinaux sont répartis dans la moelle et le tronc cérébral.

La stimulation du contingent extrinsèque parasympathique entraîne une augmentation de l'activité des fibres musculaires lisses du côlon et une relaxation du sphincter anal interne, alors que la stimulation du contingent extrinsèque sympathique entraine une réduction de l'activité colique et une contraction du sphincter anal interne. La commande du sphincter anal externe est volontaire.

La continence fécale repose sur trois systèmes : un système capacitif représenté par l'organe réservoir qu'est le rectum, un système résistif représenté par l'appareil sphinctérien et un système sensitif permettant l'analyse discriminative du contenu rectal. L'arrivée de matières fécales dans l'ampoule rectale induit une distension à l'origine de la stimulation de mécanorécepteurs. Leur stimulation entraîne d'une part une sensation de besoin et, d'autre part, le réflexe d'échantillonnage. Celui-ci est caractérisé par une séquence motrice qui comprend contraction rectale, relâchement du sphincter anal interne (réflexe recto-anal inhibiteur [RRAI]), contraction du sphincter anal externe et du muscle pubo-rectal. Le relâchement du sphincter anal interne et la contraction rectale permettent aux matières d'atteindre la partie haute du canal anal. Durant cette période, la continence anale est préservée par la contraction du sphincter anal externe et du muscle pubo-rectal. En fonction du résultat de l'analyse du contenu rectal par les terminaisons sensitives et des conditions environnementales sociales, la défécation sera alors déclenchée ou différée. Si elle est différée, la contraction du sphincter anal externe et du muscle pubo-rectal permet au rectum d'adapter son volume à son contenu (c'est la compliance rectale) et de cesser la stimulation des mécanorécepteurs. Lorsque la défécation est déclenchée, l'évacuation du contenu rectal est facilitée par l'augmentation de la pression abdominale et par la position assise ou accroupie qui diminue l'angle ano-rectal. A la fin de la défécation, le sphincter anal externe et le muscle pubo-rectal se contractent brutalement. L'angle ano-rectal est reconstitué. C'est le réflexe de fermeture.

En pratique, le fonctionnement colorectal a une composante végétative (côlon, rectum, sphincter anal interne) et somatique (sphincter anal externe, pubo-rectal). En revanche, si l'exonération peut être totalement réflexe, comme cela est observé chez le paraplégique, sa régulation est sous la dépendance du système nerveux central qui permet la régulation de cette fonction. Ainsi, toute atteinte du système nerveux central peut désorganiser les fonctions colique et ano-rectale.

Physiopathologie

Le principal mécanisme commun chez les « patients neurologiques » est la perte, complète ou non, du contrôle supra-spinal de la fonction colorectale.

Lésion médullaire

Le type de troubles colorectaux varie en fonction de l'étendue et du niveau de l'atteinte médullaire et leur fréquence augmente avec le temps. Il s'agit le plus souvent d'une constipation, pouvant se compliquer de fécalome, associée à des épisodes d'incontinence anale. Les mécanismes de ces troubles du transit sont généralement mixtes, liés à un ralentissement du transit colique et une anomalie de fonctionnement ano-rectal. En cas de lésion spinale, il y a généralement une disparition de la régulation corticale et seuls les réflexes spinaux et intra-muraux (comme le RRAI) persistent. Ainsi, les patients atteints de lésion médullaire n'ont plus de sensation de plénitude rectale et il leur est impossible d'initier consciemment la défécation, d'où l'intérêt, chez ces patients, de « planifier » les défécations. Néanmoins la situation pourra varier en fonction de la localisation de la lésion médullaire, de son caractère complet ou non, et de la présence d'autres atteintes (atteinte des membres supérieurs, atteinte cognitive etc...) (4, 9).

Sclérose en plaques (SEP)

Dans la SEP, la constipation peut être liée à la fois à un ralentissement du transit colique et/ou un trouble de l'évacuation. En effet, il a été démontré d'une part une réduction de l'activité colique avec un réflexe gastro-colique absent, et d'autre part une réduction de la sensibilité rectale avec augmentation de la compliance rectale et hypertonie du releveur de l'anus et du sphincter anal externe à l'origine d'une asynergie abdomino-périnéale.

L'incontinence anale observée au cours de la SEP est liée à la fois à une atteinte rectale et sphinctérienne. En effet, l'altération de la sensibilité rectale entraîne initialement une constipation qui, en induisant une neuropathie d'étirement par efforts de poussée répétés, va favoriser l'incontinence anale. De plus, il existe également une diminution du tonus du sphincter anal interne et une réduction de la contraction volontaire. Enfin, les troubles cognitifs vont favoriser la survenue d'une incontinence anale (10).

Maladie de Parkinson

Au cours de la maladie de Parkinson, on observe aussi une constipation mixte, de transit et d'évacuation. La constipation de transit est liée à la fois à une atteinte centrale (hypothalamus, noyau de locus cœruleus, noyau dorsal du vague) et à une atteinte périphérique (atteinte des plexus nerveux sous-muqueux et myentériques avec présence de corps de Lewy) (11). La constipation d'évacuation est favorisée par une réduction des contractions rectales, une poussée abdominale inefficace et une contraction paradoxale du sphincter anal externe lors de l'effort de poussée.

Dans le cadre particulier de la maladie de Parkinson, une question récurrente est la possibilité de prédire l'apparition de la maladie à partir de biopsies coliques et de signes cliniques. En effet, la présence de corps de Lewy a été mise en évidence dans des biopsies coliques de patients atteints de maladie de Parkinson (présence dans 72 % des cas chez les patients atteints contre 0 % dans le groupe contrôle) (12). Une méta-analyse a par ailleurs démontré que l'apparition d'une maladie de Parkinson était plus fréquente chez des patients souffrant de constipation et que ces symptômes digestifs pouvaient précéder d'une dizaine d'années l'apparition de troubles neurologiques (13). Chez des sujets âgés de plus de 60 ans, la constipation serait plus fréquente chez des patients atteints de maladie de Parkinson et l'échec des traitements usuels serait un point d'appel en faveur d'une maladie neurologique. Néanmoins, à ce stade des connaissances, non seulement il n'est pas possible d'identifier clairement des signes digestifs spécifiques qui pourraient être prédictifs de l'apparition d'une maladie de Parkinson. De plus, dans la mesure où il n'existe pas de traitement préventif, l'intérêt de cette démarche reste malheureusement limité.

Spina bifida

Le spina bifida fait partie des anomalies de fermeture du tube neural dont il existe de nombreuses variantes. Les patients atteints d'un spina bifida présentent des déficits qui concernent généralement des fonctions situées sous la lésion et donc le plus souvent au niveau du cône terminal. On observe ainsi le plus souvent une perte de contraction et de sensibilité rectale associée à une hypotonie sphinctérienne mais l'atteinte peut varier d'un patient à l'autre (14).

Diabète

Au cours du diabète ont été rapportées des anomalies du système nerveux extrinsèque et notamment un dysfonctionnement du nerf vague. Chez ces patients, la constipation serait principalement due à une réponse colique au repas réduite voire abolie (15). L'incontinence anale est favorisée par les épisodes de diarrhées fréquents chez le diabétique (pullulation microbienne, effets indésirables des traitements) mais il existe également, comme dans la SEP, des troubles de la sensibilité rectale et une altération de la pression de repos et de la contraction volontaire sphinctérienne (16).

Évaluation clinique

Une anamnèse précise des troubles colorectaux doit être recueillie, incluant la description de la fonction digestive avant la survenue de la lésion ou de la maladie. Dans ce contexte neurologique, l'obtention d'un calendrier des selles est particulièrement utile. Ce calendrier devra être le plus précis possible et inclure notamment : la qualité des selles (échelle de Bristol), les épisodes d'incontinence anale associés, les manœuvres nécessaires à la gestion des selles (stimulation anorectale digitale ou évacuation digitale), le temps passé aux toilettes, les épisodes d'impaction fécale, l'utilisation de laxatifs ou d'anti-diarrhéiques, le besoin de protections ou de tampons et les limitations d'activités engendrées par les symptômes intestinaux.

La prise en compte du mode de vie, le degré de handicap et de dépendance qui influenceront le choix du traitement sont importants à considérer.

Il est également important de rechercher systématiquement la présence d'une comorbidité associée comme les infections urinaires répétées (fréquentes dans ces contextes neurologiques), une pathologie hémorroïdaire ou fissuraire, un prolapsus rectal, des douleurs abdominales et une dysréflexie autonome.

Enfin, comme pour tout patient, la présence de signes d'alarme (altération de l'état général, modification récente et inexpliquée du transit, antécédents familiaux de cancer colo-rectal, rectorragies, etc.) devra être systématiquement recherchée.

L'utilisation de scores peut être utile pour évaluer l'efficacité de la prise en charge au cours du suivi. Des instruments standards tels que le score de constipation de Cleveland et le score d'incontinence du St Mark's peuvent être utilisés en fonction des symptômes dominants (17, 18). Néanmoins, un score spécifique des troubles colorectaux d'origine neurologique, le NBD (Neurological Bowel Dysfunction) score a été élaboré et peut être utilisé facilement. Ce score est entièrement dédié à l'évaluation fonctionnelle des malades souffrant des séquelles ano-rectales d'une maladie neurologique. Les malades rapportant un score modéré ont trois fois sur quatre un retentissement sur la qualité de vie et ceux rapportant un score important ont un retentissement plus de neuf fois sur dix. En revanche, s'il est validé pour l'évaluation des patients blessés médullaires, atteints de spina bifida ou de SEP, il ne l'est pas pour l'évaluation de la maladie de Parkinson (*Cf.* Tableau 1) (19-21).

Le toucher rectal est un élément essentiel de l'évaluation pour apprécier le tonus de repos, la contraction sphinctérienne et la présence de matières dans l'ampoule rectale. L'examen clinique recherchera également la présence de complications de la constipation chronique, telles qu'une fissure anale, une pathologie hémorroïdaire, un prolapsus. La sensibilité périnéale peut être examinée par piqûre d'épingle. L'examen de l'abdomen est souvent peu contributif en raison des troubles de la sensibilité mais pourra apprécier l'importance d'un météorisme associé.

Explorations

Comme pour les patients non atteints de pathologies neurologiques, un dépistage du cancer colo-rectal doit être réalisé en présence de tout symptôme d'alarme (22). La préparation colique peut être plus complexe et nécessiter une optimisation et une hospitalisation mais ne doit pas faire limiter les examens ni réduire le dépistage chez ces patients.

En revanche, la place des examens fonctionnels (manométrie ano-rectale, examen électrophysiologique, mesure du temps de transit colique) ou d'imagerie (échographie endo-anale, IRM pelvienne) n'est pas établie de manière consensuelle. En effet, l'objectif des explorations étant d'orienter la prise en charge thérapeutique en fonction des mécanismes mis en évidence, chez le blessé médullaire les examens seront *a*

Tableau 1 : Score NBD (Neurogenic Bowel Dysfunction)

Question	Réponse	Score
Avec quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Chaque jour 2 à 6 fois par semaine Moins d'une fois par semaine	0 1 6
Quel temps passé vous en moyenne aux toilettes à chaque fois ?	Moins de 30 minutes De 30 à 60 minutes Plus d'une heure	0 3 7
Ressentez-vous une sensation de malaise, mal à la tête ou transpirez-vous au moment de la défécation ?	Non Oui	0 2
Prenez-vous des médicaments en comprimés pour la constipation ?	Non Oui	0 2
Prenez-vous des médicaments en sachets pour la constipation ?	Non Oui	0 2
Avez-vous besoin de mettre le doigt dans l'anus pour aller à la selle ?	Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine	0 6
Avez-vous des pertes incontrôlées de selles par l'anus ?	Moins d'une fois par mois 1 à 4 fois par mois 1 à 6 fois par semaine Quotidiennes au moins	0 6 7 13
Prenez-vous des médicaments pour l'incontinence ?	Non Oui	0 4
Avez-vous des pertes incontrôlées de gaz ?	Non Oui	0 2
Avez-vous des problèmes de peau autour de votre anus ?	Non Oui	0 3
	Total	0-47

Interprétation du score NBD :	
0 à 6	Atteinte très minime
7 à 9	Atteinte minime
10 à 13	Atteinte modérée
14 et plus	Atteinte sévère

priori peu utiles. Ils pourront être réalisés en cas de contexte médico-légal pour les examens électrophysiologiques) (8, 23).

La prescription d'examens complémentaires sera donc à adapter à chaque cas. Par exemple, chez les patientes jeunes, notamment atteintes de SEP, et aux antécédents obstétricaux récents, une manométrie ano-rectale et une échographie endo-anale pourront être proposées pour identifier les mécanismes des troubles colorectaux avec, par exemple, une réparation sphinctérienne en cas d'incontinence anale en lien avec une rupture post-obstétricale du sphincter anal externe. De manière plus générale, la prescription d'une manométrie ano-rectale aura un intérêt pour identifier le ou les mécanismes en cause dans les symptômes présentés par les patients. Néanmoins, dans tous les cas, l'objectif est d'orienter le traitement et notamment le type de rééducation abdomino-périnéale. Cela sous-entend donc que les capacités physiques du patient lui permettent d'accéder à ce type de prise en charge.

En pratique, la prescription d'examens complémentaires a souvent peu d'intérêt dans les contextes neurologiques. Il faut donc les limiter dans la mesure du possible pour ne pas rajouter des examens inutiles à des patients souvent déjà « surmédicalisés » et parfois « fragiles » sur le plan physique et psychologique.

Traitement

Comme pour tous les patients pris en charge pour le traitement de troubles colorectaux, la stratégie débute par une approche conservatrice (règles hygiéno-diététiques, traitement médical) avec néanmoins une évolution régulière vers des mesures plus « invasives ». En effet, une étude longitudinale a suggéré que ces patients ont besoin d'options de traitement de plus en plus intrusives pour maintenir leur qualité de vie (24). En pratique, les outils de prise en charge des troubles colorectaux des patients « neurologiques » ne diffèrent pas de ceux des patients « non neurologiques » mais la manière de les utiliser ou de les associer entre eux peut varier, notamment en raison de la coexistence fréquente d'une constipation avec des troubles de la continence anale.

Traitement conservateur

Un des objectifs du traitement est de réduire le temps passé à l'exonération, afin de limiter le retentissement sur la qualité de vie. Pour cela peuvent être mis en place un régime alimentaire, une routine intestinale, un traitement médicamenteux, des irrigations coliques, de la rééducation. Dans tous les cas, l'éducation et la formation du patient sont essentielles au succès thérapeutique (25). Il est également important de lister les traitements des patients car, dans ce contexte, il s'agit souvent d'anti-cholinergiques et d'antalgiques opiacés ou non pouvant avoir un retentissement significatif sur le transit.

Le régime alimentaire sera adapté au symptôme prédominant dans la mesure du possible. L'utilisation de fibres peut être utile en cas de constipation comme en cas d'incontinence anale. Néanmoins, en raison du ralentissement colique marqué dans le contexte neurologique, la consommation de fibres peut être mal tolérée et induire des ballonnements et des flatulences. De plus, en raison du caractère « mécanique » des troubles, le régime alimentaire a une efficacité souvent limitée en pratique. La ration hydrique doit être celle habituellement conseillée (1 à 1,5 litre par jour). Elle est souvent réduite spontanément par les patients neurologiques afin de limiter les épisodes d'incontinence urinaire ou le recours trop fréquent aux auto-sondages.

En revanche, il est important de rappeler au patient que, quel que soit le régime alimentaire, la prise de repas à heures régulières est importante (8). En effet, la mise en place d'une « routine intestinale » est fondamentale. Ainsi, il faut recommander aux patients de programmer les défécations tous les jours (ou 1 jour sur 2 selon les habitudes personnelles), à la même heure et idéalement le matin ou après les repas, c'est-à-dire au moment de l'activité colique maximale. De plus, si la position assise est possible, elle doit être conseillée et optimisée en utilisant un marchepied (8). Une adaptation ergonomique du domicile et notamment de salle bain et des WC est idéale mais souvent limitée pour des raisons économiques.

Si leur réalisation est possible, d'autres « techniques adjuvantes » telles que le massage abdominal ou la manœuvre de Valsalva peuvent être une aide supplémentaire (26).

La stimulation digitale rectale est une manœuvre classique et particulièrement utile qui permet la stimulation du réflexe recto-colique. Elle consiste à introduire un doigt ganté et lubrifié dans l'anus et à effectuer des mouvements circulaires pendant 20 à 30 secondes. L'efficacité de cette manœuvre peut être optimisée par l'utilisation de suppositoires (tartrate de potassium, glycérine, bisacodyl) et micro-lavements (Microlax®, lavements à la poire à l'eau, Normacol®) à la demande et en fonction de chaque patient. Cette stimulation ano-rectale a un intérêt non seulement dans le traitement de la constipation en favorisant l'activité colique, mais elle permet aussi de limiter les fuites anales passives en favorisant l'évacuation de selles résiduelles rectales.

L'utilisation de suppositoires peut être particulièrement utile en cas de rectum plein avec difficulté d'évacuation digitale. Différents types de suppositoires peuvent être utilisés : glycérine, bisacodyl, tartrate de potassium. Des micro-lavements peuvent également être utilisés.

L'utilisation d'obturateurs anaux, particulièrement utile en cas de fuite de matières et de gaz, n'est, à l'heure de cette publication, plus possible en France en raison de l'arrêt de leur commercialisation.

L'utilisation de laxatifs doit être prudente dans les contextes neurologiques en raison des risques majorés d'incontinence anale. Les patients doivent être sensibilisés à l'évolution de la qualité des selles lors de la mise en place du traitement.

Toutes les catégories de laxatifs peuvent être utilisées mais il faut les utiliser au cas par cas en connaissant bien leur mécanisme d'action. Il faudra ainsi éviter de fortes doses de laxatifs osmotiques souvent mal tolérés en cas de transit très ralenti. L'utilisation des mucilages devra être prudente pour la même raison mais également en raison de possibles troubles de la déglutition ou de gastroparésie associée. Les laxatifs huileux seront à limiter non seulement pour les troubles de la déglutition mais également en raison de possibles fuites anales « huileuses ». En revanche, l'utilisation de laxatifs stimulants et colokinétiques est possible et souvent adaptée chez ces patients et bien tolérée, le principal effet secondaire étant la survenue d'une diarrhée, contrairement aux idées reçues concernant ce type de laxatifs (27).

La prescription d'une rééducation abdomino-périnéale ne pourra pas être proposée à tous les patients et devra être adaptée au type de pathologie, à la sévérité de la maladie neurologique, aux « sensations persistantes », à la capacité à réaliser cette rééducation et, dans ce cas-là, la réalisation d'une manométrie ano-rectale sera utile pour analyser précisément les troubles et adapter au mieux la technique de rééducation. En pratique, ce n'est pas une stratégie thérapeutique couramment utilisée dans les contextes neurologiques.

La stimulation du nerf tibial postérieur peut être proposée chez certains patients en cas d'incontinence anale active, au cas par cas, malgré un niveau de preuve faible alors que de nombreuses données de la littérature rapportent une efficacité de cette technique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients atteints de SEP.

L'irrigation transanale est un dispositif visant à prévenir et à traiter la constipation et l'incontinence anale. Il comprend une unité centrale (réservoir d'eau), une tubulure avec un système de pompe et une sonde rectale qui comporte un ballonnet que l'on gonfle après son introduction. Il a initialement été indiqué pour le traitement des troubles colorectaux d'origine neurologique pour lesquels le traitement médical conventionnel est insuffisant et qui passent un temps exagérément long aux procédures d'exonération (> 30 min). Il peut être proposé en deuxième intention en cas d'échec des traitements conservateurs. La mise en place peut être réalisée en externe avec un prestataire dédié, en hôpital de jour ou au cours d'une hospitalisation mais dans tous les cas l'éducation du patient et son encadrement, notamment lors des quatre premières semaines, est fondamentale pour une bonne pratique de l'irrigation et pour l'adhésion au traitement. Les volumes d'irrigation varient de 500 à 1 000 ml avec un rythme d'une irrigation tous les 2 à 3 jours (28). Dans la mesure où ce traitement vise à améliorer l'autonomie du patient, il est important d'évaluer sa dextérité et sa motivation à utiliser ce dispositif. Si sa mise en place ne nécessite pas la réalisation d'examens complémentaires préalables, il est nécessaire de réaliser un examen procto-

logique initial et de vérifier l'absence de fécalome qui devra être évacué avant de débuter le traitement. Il est également impératif de connaître les contre-indications absolues et relatives des irrigations transanales (*cf.* tableau 2). Les irrigations transanales ont démontré une efficacité supérieure au traitement conservateur avec une réduction significative des infections urinaires et une amélioration significative de la qualité de vie avec une réduction des coûts liés à la prise en charge de ces troubles (29). De plus, il a été démontré qu'à long terme environ 60 % des patients continuent le traitement avec des taux plus faibles de recours à la stomie (30).

La stimulation abdominale par courant interférentiel a initialement été décrite chez des enfants atteints de constipation sévère avec un taux de succès intéressant (31). Le niveau de preuve scientifique est actuellement insuffisant chez l'adulte mais son utilisation peut être proposée chez le patient neurologique en raison de son caractère non invasif, non médicamenteux et sans effets indésirables (32).

Traitement mini-invasif et traitement chirurgical

La neuromodulation des racines sacrées (NMS) est un traitement peu utilisé dans les contextes de pathologies neurologiques en dehors de la SEP pour laquelle il y a plusieurs publications notamment pour le traitement des troubles vésico-sphinctériens (33). En effet, malgré quelques travaux intéressants, la complexité technique, le coût et le caractère invasif de la méthode chez ces patients font qu'elle est peu répandue chez les « patients neurologiques » (34).

La cœcostomie chirurgicale (intervention de Malone) est une stratégie régulièrement proposée chez les patients atteints de troubles colorectaux d'origine neurologique. Elle permet de réaliser des irrigations antérogrades, le plus souvent un jour sur deux avec un taux de succès élevé (40-80 %) à la fois sur la constipation et sur l'incontinence anale qui se maintient au long cours après plusieurs années d'utilisation (35-38). Elles peuvent être réalisées par le patient lui-même ou grâce à l'aide d'une tierce personne. La morbidité, de l'ordre de 15 à 30 %, est représentée par des infections locales, une sténose possible et des reflux par l'orifice. Elle est proposée en cas d'échec des traitements conservateurs dont les irrigations transanales. Cette technique peut également être réalisée par voie endoscopique et a un taux de succès similaire dans le traitement de l'incontinence anale et de la constipation. Elle nécessite alors la mise en place d'une sonde qui reste en place (comme dans le cas d'une gastrostomie) et nécessite son changement tous les six mois environ (39, 40).

Le recours à la stomie survient le plus souvent en dernière intention car c'est une méthode invasive et « non réversible » avec de nombreuses idées reçues péjoratives. Néanmoins, il s'agit le plus souvent d'une intervention extrêmement efficace notamment pour les patients ayant un bon usage de leurs membres supérieurs et lorsque l'incontinence fécale domine (8). La réalisation d'une stomie est associée à une amélioration de la qualité de vie et à une réduction du temps consacré à la gestion des intestins (41).

Tableau 2 : Contre-indications absolues et relatives des irrigations trans-anales

Contre-indications absolues
• Antécédent connu de sténose anale ou rectale
• Cancer colo-rectal
• Atteinte inflammatoire de l'intestin aigüe ou chronique active
• Diverticulite aiguë
• Antécédent de chirurgie anale ou colorectale au cours des trois derniers mois
• Antécédent de polypectomie endoscopique au cours des quatre dernières semaines
• Colite ischémique

Contre-indications relatives ou précautions d'emploi
• Antécédent de diverticulose sévère ou d'abcès diverticulaire
• Antécédent de prise de stéroïdes au long cours
• Antécédent de radiothérapie pelvienne
• Antécédent de chirurgie rectale
• Impaction fécale
• Douleur anale
• Grossesse en cours ou planifiée
• Traitement anti-coagulant
• Hyperréflexie autonome sévère

Conclusion

Les troubles colorectaux sont fréquents chez les patients atteints de pathologies neurologiques qui sont elles-mêmes en constante augmentation. Si la constipation est le symptôme le plus fréquent, une incontinence anale est souvent associée. L'évaluation clinique devra prendre en compte le mode de vie, le degré de dépendance mais le handicap ne devra pas limiter le dépistage du cancer colorectal. Les traitements seront le plus souvent conservateurs non spécifiques mais la manière de les utiliser ou de les associer entre eux peut varier avec également la nécessité de mise en place d'une routine intestinale. En cas d'échec, la cæcostomie ou la stomie pourront être proposées, l'objectif principal de la prise en charge étant d'améliorer au mieux la qualité de vie et de favoriser l'autonomie.

Bibliographie

1. Saunders LL, Selassie AW, Hill EG, *et al*. Traumatic spinal cord injury mortality, 1981–1998. *J Trauma.* 2009;66(1):184–90
2. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986.EUROCAT Working Group. Journal of Epidemiology and Community Health 1991; 45: 52-58
3. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1044–53
4. Krogh K, Nielsen J, Djurhuus JC, *et al*. Colorectal function in patients with spinal cord lesions. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(10):1233–9.
5. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology.* 1990;98(6):1538–42
6. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2003 ; 2 (2) :107-116).
7. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1983; 98(3):378-84
8. Emmanuel A. Managing neurogenic bowel dysfunction. *Clin Rehabil.* 2010;24(6):483–8
9. Glickman S, Kamm MA. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet.* 1996;347(9016):1651–3
10. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. Gastroenterology 1990 ; 98(6) : 1538-42
11. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. Neurology 1987; 37: 1253-5
12. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, *et al*. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. PLoS One. 2010 Sep 14;5(9):e12728
13. Kerala L Adams-Carr, Jonathan P Bestwick, Samuel Shribman, Andrew Lees, Anette Schrag, Alastair J Noyce. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:710-6
14. Marte A, Cotrufo AM, Di Iorio G, *et al*. Electromyographic and manometric anorectal evaluation in children affected by neuropathic bladder secondary to myelomeningocele. Minerva Pediatr.2001; 53: 171-6
15. Battle WM, Cohen JD, Snape WJ Jr. Disorders of colonic motility in patients with diabete mellitus. Yale J Biol Med 1983; 56: 277-83
16. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabete mellitus: evidence for internal anal sphincter dysfunction. N Engl J Med 1982; 307:1666-71
17. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:681–5
18. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999;4:77–80
19. Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord.* 2006; 44:625–31
20. Kelly MS, Hannan M, Cassidy B, Hidas G, Selby B, Khoury AE, McLorie G. Development, reliability and validation of a neurogenic bowel dysfunction score in pediatric patients with spina bifida. *Neurourol Urodyn* 2016;35:212–7
21. Preziosi G, Raptis DA, Storrie J, Raeburn A, Fowler CJ, Emmanuel A. Bowel Biofeedback Treatment in Patients With Multiple Sclerosis and Bowel Symptoms. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1114–21

22. Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:417–23

23. Stone JM, Nino-Murcia M, Wolfe VA, Perkash I. Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: A prospective analysis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1114–9

24. Nielsen SD, Faaborg PM, Finnerup NB, *et al*. Ageing with neurogenic bowel dysfunction. *Spinal Cord.* 2017;55:769–773

25. Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, *et al.* Neurogenic bowel dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn.* 2018;37:46–538

26. Mc Clurg D, Hagen S, Hawkins S, Lowestrong A. Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis : a randomized controlled feasibility study. Mult Scler 2011 ; 17 : 223-33

27. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. Neurogastroenterol Motil. 2021;33:e14123

28. Emmanuel AV, Krogh K, Bazzocchi G, *et al*. Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord* 2013;51:732–8

29. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hulting C, Krogh K, Media S, *et al*. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. Gastroenterology 2006 ; 131 : 738-47

30. Emmanuel A, Kumar G, Christensen P, *et al*. Long-Term Cost-Effectiveness of Transanal Irrigation in Patients with Neurogenic Bowel Dysfunction. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159394

31. Chase J, Rloberston VJ, Southwell B, Hutson J, Gibb S. Pilot study using transcutaneous electrical stimulation (interferential current) to treat chronic treatment-resistant constipation and soiling in children. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1054-61

32. Vitton V, Mion F, Leroi AM, Brochard C, Coffin B, Zerbib F, Damon H, *et al*. Interferential therapy for chronic constipation in adults: The CON-COUR randomizedcontrolled trial. United European Gastroenterol J. 2023;11:337

33. Puccini F, Bhide A, Elneil S, Digesu GA. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. Int Urogynecol 2016; 27:347-54

34. Creasey GH, Grill JH, Korsten M, *et al*. An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: A multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001; 82: 1512–9

35. Brinas P, Zalay N, Philis A, Casten-Lacanal E, Barrieu M, Portier G. Use of Malone antegrade continence enemas in neurologic bowel dysfunction. J Visc Surg 2020; 157: 453-459

36. Teichman JM, Harris JM, Currie DM, Barber DB. Malone antegrade continence enema for adults with neurogenic bowel disease. J Urol. 1998;160:1278-81

37. Krogh K, Laurberg S. Malone antegrade continence enema for faecal incontinence and constipation in adults. Br J Surg. 1998; 85:974-7

38. Sturkenboom R, van der Wilt AA, van Kuijk SMJ, Ahmad A, Janssen PT, Stassen LPS, Melenhorst J, Breukink SO. Long-term outcomes of a Malone antegrade continence enema (MACE) for the treatment of fecal incontinence or constipation in adults. Int J Colorectal Dis. 2018 Oct;33(10):1341-1348

39. Duchalais E, Meurette G, Mantoo SK, Le Rhun M, Varannes SB, Lehur PA, Coron E. Percutaneous endoscopic caecostomy for severe constipation in adults : feasibility, durability, functional and quality of life results at 1 year follow-up. Surg Endosc. 2015; 29:620-6

40. Ricard J, Quénéhervé L, Lefevre C, Le Rhun M, Chabrun E, Duchalais-Dassonneville E, Meurette G, *et al.* Anterograde colonic irrigations by percutaneous endoscopic caecostomy in refractory colorectal functional disorders. Int J Colorectal Dis. 2019; 34:169-175

41. Branagan G, Tromans A, Finnis D. Effect of stoma formation on bowel care and quality of life in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2003;41: 680–3

5

Les cinq points forts

- Les troubles colorectaux sont fréquents chez les patients « neurologiques » avec un impact majeur sur leur qualité de vie et leur maladie.
- Les troubles colo rectaux neurologiques ont des mécanismes variés, potentiellement aggravés par les traitements et les comorbidités.
- Les explorations complémentaires fonctionnelles ne sont le plus souvent pas nécessaires.
- Les traitements conservateurs (laxatifs par voie orale et rectale, massages abdominaux) sont souvent efficaces, les irrigations transanales pouvant être proposées en deuxième intention.
- En cas d'incontinence fécale et d'échec des différents traitements, le recours à une colostomie est efficace sur les symptômes et la qualité de vie.

Les cancers non épidermoïdes de l'anus : diagnostic et prise en charge

Vincent de PARADES

Service de Proctologie Médico-Chirurgicale - Institut Léopold Bellan - Hôpital Saint-Joseph - 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris (France)

lhafit@ghpsj.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les manifestations proctologiques des hémopathies
- Savoir reconnaître les lésions anales métastatiques
- Savoir identifier les cancers rares de l'anus et connaître les principes de prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Hémopathie – Métastase – Adénocarcinome – Mélanome – Carcinome basocellulaire

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

On considère qu'environ 85 % des cancers de l'anus sont des carcinomes épidermoïdes. Les cancers non épidermoïdes de l'anus sont donc rares. De surcroît, ils recouvrent des pathologies très diverses. Dans cette mise au point, nous aborderons les hémopathies malignes, les métastases, les adénocarcinomes primitifs, les carcinomes basocellulaires, les mélanomes malins ainsi que les tumeurs mésenchymateuses et les tumeurs neuro-endocrines.

Hémopathies malignes

Les manifestations proctologiques des hémopathies malignes sont relativement fréquentes. Les hémopathies en cause sont diverses (tableau 1). Les patients atteints ont la particularité d'être souvent immuno-déprimés en raison de l'hémopathie elle-même, de l'hématotoxicité des divers traitements et/ou du contexte pathologique (infection par le VIH notamment ou maladie de Crohn sous traitement immuno-suppresseur) (1).

Tableau 1 : Principales hémopathies malignes pouvant se manifester par des signes proctologiques

- Leucémies aiguës et chroniques
- Lymphomes (le plus souvent non hodgkiniens)
- Myélome multiple
- Syndromes myélodysplasiques

Les lésions cliniques se caractérisent par leur polymorphisme et donc leurs nombreux diagnostics différentiels. En effet, il peut s'agir :

- d'atteintes spécifiques :

Il s'agit de localisations anales de l'hémopathie qui se présentent alors de façon diverse : ulcération, infiltration, masse... (figures 1 et 2) (1-4).

- d'atteintes non spécifiques de surinfection :

Leur présentation est également variable : abcès, fistule, cellulite... (1, 5-7). Elles sont fréquentes avec une prévalence oscillant entre 5 et 10 % (7-9). Elles seraient favorisées par un antécédent d'infection, une pathologie hémorroïdaire, une constipation et/ou une diarrhée persistante (7). Les germes en cause sont nombreux : cocci à Gram positif et négatif, anaérobies, *Candida albicans*... (8). Elles sont volontiers sévères avec un sur-risque de cellulite nécrosante et de septicémie (1, 5, 8, 10, 11).

- d'atteintes non spécifiques liées aux éventuels troubles du transit et/ou à l'immuno-suppression :

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

Figure n°1 : Atteinte anale d'une leucémie aiguë myélobastique

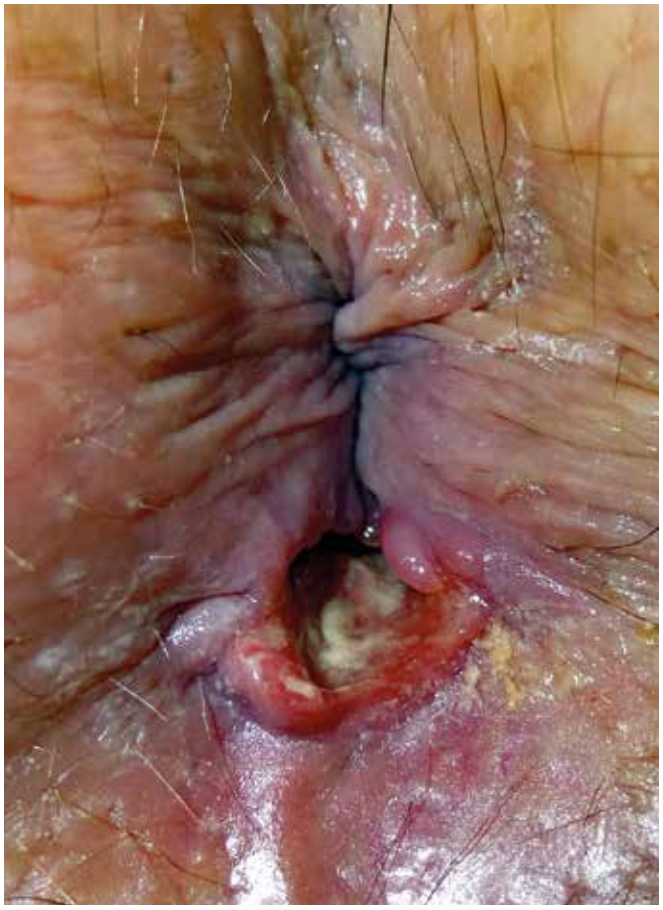


Figure n°2 : Atteinte ano-périnéale d'un lymphome (Coll. Benoît Mory)

Il peut s'agit de fissure, de pathologie hémorroïdaire, de condylomes, d'infection herpétique... (5, 7).

Le diagnostic des atteintes spécifiques repose sur l'histologie. Le diagnostic des autres lésions est clinique. Cependant, la présentation des suppurations peut être trompeuse en cas d'aplasie en raison de l'absence de pus franc (10). L'IRM peut être utile pour le bilan topographique des trajets fistuleux et des collections (12).

Le traitement de fond dépend habituellement du type d'hémopathie maligne et repose notamment sur la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux et/ou la radiothérapie. En cas de suppuration, l'indication chirurgicale n'est pas facile à poser dans ce contexte de patients souvent fragiles en raison de l'âge, de l'immuno-dépression et/ou de la pancytopénie fréquente (5, 7, 10). Ceci étant dit, la chirurgie est souvent nécessaire en cas d'abcès (5), utile (10, 11) et relativement bien tolérée (9).

Métastases

Les métastases anales sont exceptionnelles.

Elles peuvent se présenter sous la forme d'une masse anale ou péri-anale, cutanée et/ou muqueuse, bourgeonnante ou non, ulcérée ou non (Figure 3). Les cancers primitifs en cause concernent surtout le rectum et le côlon ainsi que le poumon,

Figure n°3 : Métastase anale d'un adénocarcinome du sigmoïde

le sein, le rein et le pancréas. La dissémination se fait par voie hématogène (13-15).

Les métastases anales peuvent aussi se présenter sous la forme d'une fistule. Cette forme a été largement décrite dans la littérature. Les cancers en cause sont pour l'essentiel ceux du rectum, du sigmoïde et du côlon gauche. La dissémination semble se faire par voie endoluminale, des cellules exfoliées venant s'implanter dans des zones d'effractions muqueuses pathologiques (fissure, fistule…) ou post-chirurgicales. Les patients sont en général des hommes dont l'âge moyen est de 60 ans (16-18).

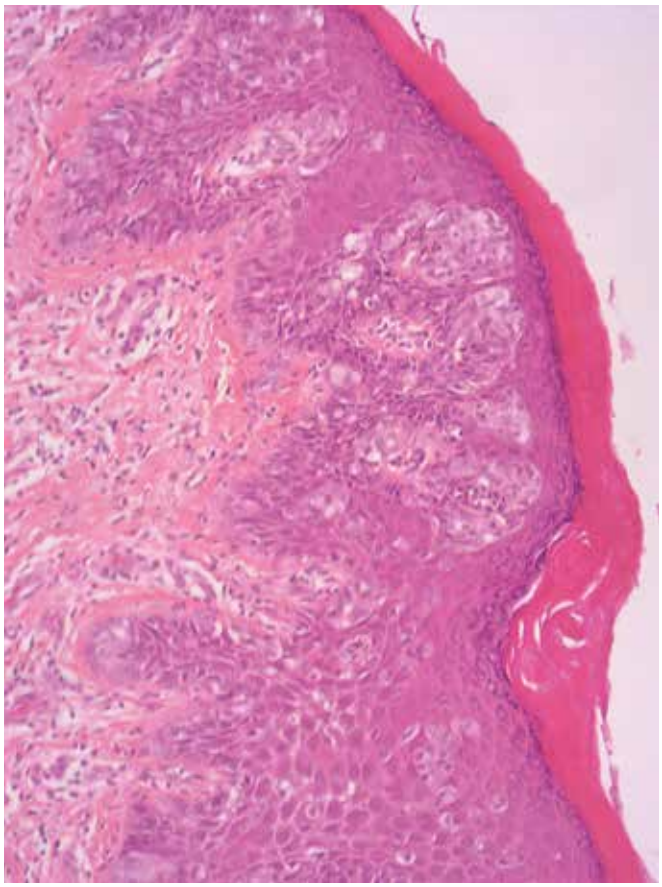
La maladie de Paget anale dans sa forme secondaire est un cas particulier clinico-histologique. Sa présentation clinique est polymorphe sous la forme de plaques érythémateuses planes, plus ou moins étendues, parfois suintantes, ulcérées, hypertrophiques et/ou lichénifiées par endroits, voire infiltrées, au niveau de la marge et de la peau péri-anale (Figure 4). Les diagnostics différentiels sont nombreux (Tableau 2) et des prélèvements à visée histologique sont indispensables au moindre doute, notamment en cas de « dermatose chronique » rebelle aux divers topiques. Sur le plan histologique, il s'agit d'un adénocarcinome intra-épithélial avec de multiples cellules arrondies, de grande taille, dotées d'un cytoplasme pâle abondant PAS+ et d'un noyau volumineux anisocaryotique (cellules de Paget) (Figure 5). C'est une affection rare, avec moins de 200 cas publiés dans la littérature. La localisation anale et péri-anale de la maladie de Paget correspondrait à moins de 20 % de ses formes extra-mammaires mais en représenterait la localisation la plus fréquente. Elle résulterait soit de l'extension de contiguïté d'un carcinome du canal anal ou de la vulve, soit de la propagation à l'anus d'un cancer viscéral synchrone ou métachrone distant, notamment colorectal, uro-génital ou mammaire. Elle survient surtout après l'âge de 50 ans (19, 20).

Figure n°4 : Maladie de Paget péri-anale secondaire

Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Paget

- Psoriasis
- Eczéma
- Maladie de Bowen
- Lichen plan
- Lichen scléreux
- Carcinome basocellulaire
- Dermites infectieuses (bactériennes, mycosiques, virales…)
- Pemphigus bénin familial
- Maladie de Crohn
- Hidradénite suppurative

Figure n°5 : Aspect histologique d'une maladie de Paget



Dans tous les cas, les signes cliniques sont variables et non spécifiques : douleurs, prurit, saignements ou masse palpable.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique. L'étude immuno-histochimique (marqueurs CK7, CK20…) peut orienter vers l'origine secondaire et aider à évoquer le cancer primitif en cause.

Le traitement dépend de la tumeur primitive en cause, de son histologie, de l'extension par ailleurs. Il repose sur la chirurgie (amputation abdomino-périnéale notamment), la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ou une combinaison de ces diverses approches. Le pronostic dépend du contexte. Il peut être meilleur en cas de maladie de Paget car l'évolution est en général plus lente, même si les récidives sont fréquentes et qu'il y a risque de cancer viscéral métachrone. À l'inverse, les métastases issues de cancers colo-rectaux semblent être plus agressives (16-20).

Adénocarcinomes primitifs

Les adénocarcinomes de l'anus représentent moins de 10 % des cancers de l'anus. En général, ils ne sont pas liés aux papillomavirus oncogènes.

L'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une classification des adénocarcinomes primitifs de l'anus (Tableau 3) (21). En pratique clinique, on voit surtout des adénocarcinomes de la muqueuse et/ou des glandes, les fistules dégénérées en adénocarcinome et la maladie de Paget primitive. Les adénocarcinomes de la muqueuse sont issus de l'épithélium glandulaire lieberkühnien de la partie haute du canal anal, voire d'îlots épithéliaux situés à distance, notamment dans la zone anale transitionnelle. Le phénotype peut être mucineux (anciennement colloïde muqueux) ou non mucineux. Les adénocarcinomes des glandes, non mucineux, sont issus des glandes de Hermann et Desfosses. L'âge moyen de ces patients est de 70 ans. La tumeur se présente le plus souvent sous la forme d'une masse plus ou moins ulcérée (Figure 6) (22, 23).

Tableau 3 : Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé des adénocarcinomes primitifs de l'anus

- Origine muqueuse : tumeurs provenant de la muqueuse luminale, siégeant souvent à la partie haute du canal anal (parfois difficile à distinguer d'un adénocarcinome du bas rectum)
- Origine extra-muqueuse : tumeurs :
  - issues de glandes anales
  ou
  - développées sur une fistule anale préexistante
- Origine glandulaire ne correspondant pas aux deux catégories précédentes
- Origine des annexes cutanées
- Maladie de Paget primitive extra-mammaire

Figure n°6 : Adénocarcinome glandulaire primitif de l'anus (Coll. Eric Safa Far)

Les adénocarcinomes liés aux fistules anales (souvent mucineux) surviennent en cas de suppuration évoluant depuis plus de 10 ans, chez des patients de la cinquantaine, souvent atteints de maladie de Crohn. L'inflammation chronique semble en cause, possiblement favorisée par la prise de traitements immuno-suppresseurs. L'aspect clinique est souvent celui d'une fistule d'allure banale (Figure 7) (24-26).

La maladie de Paget a été précédemment évoquée. Dans le cas particulier, il s'agit de sa forme primitive (Figure 8). Les cellules de Paget semblent se développer à partir des cellules souches indifférenciées et pluripotentes de l'épiderme ou des annexes. La maladie de Paget primitive semble survenir plutôt après l'âge de 60 ans (19, 20).

Figure n°7 : Fistule anale dégénérée en adénocarcinome d'une maladie de Crohn

Figure n°8 : Maladie de Paget péri-anale primitive

Dans tous les cas, le diagnostic repose sur l'analyse histologique. L'immuno-histochimie (cytokératines) permet la recherche de l'épithélium d'origine.

En l'absence de grandes séries, le traitement n'est pas consensuel et il y a une grande variabilité dans la littérature. Le traitement par chimio-radiothérapie néo adjuvante suivi d'une chirurgie radicale d'amputation abdomino-périnéale semble être l'approche la plus efficace, donnant les meilleurs résultats en termes de survie (23, 27). Concernant la maladie de Paget, l'exérèse locale, parfois complétée par des plasties cutanées de recouvrement, est suffisante dans la plupart des cas (28). Cependant, elle n'est pas toujours possible lorsque les lésions sont étendues et/ou que le terrain se prête peu à une exérèse large. Certains proposent alors des applications d'imiquimod ou de 5-fluorouracil, voire de la photothérapie dynamique, mais les données publiées sont pauvres. Dans tous les cas, le suivi est impératif en raison du risque élevé de récidives (29, 30).

Le pronostic est mauvais. Il dépend bien sûr du terrain, de la taille, de l'extension et du degré de différenciation de la tumeur (31). Cependant, l'adénocarcinome primitif de l'anus est plus agressif que le carcinome épidermoïde de l'anus (32) et peut-être aussi que l'adénocarcinome du rectum (33). Le pronostic est également altéré en cas de fistule dégénérée dans le contexte d'une maladie de Crohn, sans doute en raison du diagnostic souvent tardif et de la prise de traitements immuno-suppresseurs (34). En revanche, le pronostic de la maladie de Paget primitive est meilleur, avec une survie globale et sans récidive d'environ 60 % à 5 ans, même si la localisation péri-anale semble avoir le moins bon pronostic des formes extra-mammaires de cette maladie (35).

Mélanome malin

Le mélanome malin est une tumeur issue des mélanocytes. Il représente environ 1 % des tumeurs anales. Cette localisation est au troisième rang après la peau et l'œil, mais elle représente moins de 3 % de la totalité des mélanomes malins.

Il est favorisé par l'exposition aux rayons ultraviolets au niveau de la peau mais ça n'est pas un facteur de risque au niveau ano-rectal (36). En revanche, le risque de mélanome est augmenté chez les patients atteints de MICI et traités par thiopurine et anti-TNF (37).

Le mélanome survient à tout âge avec un pic de fréquence à la sixième décennie, avec une prédominance féminine.

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques : saignements, douleurs, sensation de tuméfaction, etc. À l'examen, le diagnostic peut être suspecté en cas de lésion pigmentée (Figure 9) mais une petite tumeur peut ressembler à une banale thrombose hémorroïdaire externe et induire en erreur. De même, il y a 20 à 30 % de formes achromiques qui sont trompeuses.

En pratique, le diagnostic est donc souvent tardif. Le diagnostic formel repose sur l'histologie et l'immuno-histochimie. Le bilan d'extension par IRM pelvienne, scanner thoraco-abdomino-pelvien et TEP-scan permet de classer la tumeur (Tableau 4) (36).

Figure n°9 : Mélanome malin de l'anus

Tableau 4 : Classification des mélanomes malins

• Stade 1	atteinte locale isolée
• Stade 2	atteinte ganglionnaire loco-régionale
• Stade 3	atteinte métastatique à distance (foie, poumons, os, cerveau…)

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont indiqués dans le Tableau 5 (38).

Tableau 5 : Principaux facteurs de mauvais pronostic d'un mélanome malin

- Longue durée des symptômes (plus de 3 mois)
- Taille de la tumeur
- Stade avancé de la tumeur
- Atteinte des ganglions lymphatiques inguinaux
- Mélanome achromique

Le traitement de première intention est, si possible, chirurgical. Cependant, il y a un débat non tranché entre l'exérèse locale et l'amputation abdomino-périnéale. Cette dernière est souvent envisagée car elle permet une exérèse loco-régionale complète mais sa pertinence est de plus en plus remise en question pour les raisons suivantes :

- il n'y a pas de différence claire en termes de survie *versus* l'exérèse locale
- l'extension ganglionnaire est davantage inguinale que mésorectale

- la morbidité du geste est importante et cela pose l'inconvénient de la stomie en termes de qualité de vie.

L'exérèse locale élargie est donc souvent réalisée mais il n'y a pas de consensus sur l'importance de la marge (39).

La radiothérapie adjuvante, avec ou sans chimiothérapie, n'a pas non plus démontré son intérêt formel en termes de survie. En revanche, la prise en charge du mélanome malin cutané a progressé au cours de la dernière décennie avec les nouvelles thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF et de MEK) et l'immunothérapie (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab...) qui semblent avoir un impact significatif sur la survie (40).

Le pronostic est souvent péjoratif, en raison de l'extension ganglionnaire et métastatique rapide et fréquente dès lors que la lésion mesure plus de 3 mm de diamètre, ce qui est le plus souvent le cas pour les mélanomes ano-rectaux. La survie sans récidive à 5 ans des formes opérées est de moins de 25 % (36, 38).

Carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire se développe à partir des cellules de la couche basale de l'épiderme. Il ne touche pas les muqueuses.

Son incidence augmente avec l'âge (âge moyen de 70 ans) avec une prédominance masculine. C'est une des tumeurs malignes les plus fréquentes de la peau et il siège le plus souvent au niveau du visage, du cou et du cuir chevelu. En revanche, la localisation anale ou péri-anale est exceptionnelle. Elle représente moins de 1 % de l'ensemble des carcinomes basocellulaires et environ 0,2 % de l'ensemble des cancers de l'anus avec environ 200 cas publiés, pour la plupart sous forme de cas cliniques.

Il est favorisé par l'exposition solaire prolongée. Un antécédent de radiothérapie, des antécédents familiaux, une immuno-suppression seraient également des facteurs de risque (41-44). De même, le risque de carcinome basocellulaire avant un diagnostic de RCH est plus élevé que chez les témoins non RCH et les traitements à base de thiopurine et d'anti-TNF augmenteraient le risque chez les patients atteints de MICI (37). En revanche, il ne semble pas y avoir de lien avec les papillomavirus oncogènes.

Les signes cliniques sont minimes, voire inexistants, en raison de la croissance lente et de l'absence de douleur. Le diagnostic est donc souvent fortuit.

La tumeur se présente sous la forme d'un nodule et/ou d'une papule, plus ou moins étendue en surface, souvent mal limité, parfois ulcéré, de couleur rosée ou grisâtre, voire pigmenté (Figure 10). Elle siège au niveau de la marge et de la peau péri-anale. L'extension canalaire est très rare. Les diagnostics différentiels sont nombreux (Tableau 6). L'aspect translucide perlé des bords et la présence de fines télangiectasies sont évocateurs. Il faut rechercher d'autres lésions concomitantes car elles seraient présentes chez 25 % des patients.

Le diagnostic formel repose sur l'analyse histologique. L'immuno-histochimie est utile dans les cas difficiles, notamment de diagnostic différentiel avec le carcinome épidermoïde.

Figure n°10 : Carcinome basocellulaire de la marge anale

Tableau 6 : Principaux diagnostics différentiels du carcinome basocellulaire

- Thrombose hémorroïdaire
- Naevus
- Mélanome
- Carcinome épidermoïde
- Adénocarcinome
- Maladie de Bowen
- Maladie de Paget
- Kératose séborrhéique

Le bilan d'extension est inutile car le carcinome basocellulaire a une malignité locale et son potentiel métastatique est extrêmement faible.

La chirurgie d'exérèse locale est le traitement de référence. La chirurgie plastique peut être utile en cas d'exérèse étendue. Les autres traitements relèvent de l'exception : radiothérapie, photothérapie dynamique, cryothérapie, coagulation, applications d'imiquimod ou de 5-fluorouracil, etc.

Les récidives sont rares. En revanche, la surveillance est conseillée en raison de la possible survenue de nouvelles lésions. Le pronostic est excellent dans la plupart des cas en raison de l'exceptionnel envahissement en profondeur (41-44).

Tumeurs mésenchymateuses

Les tumeurs mésenchymateuses de l'anus sont exceptionnelles. La littérature est quasi exclusivement composée de cas cliniques (Tableau 7).

Figure n°11 : Léïomyome de la marge anale (Coll. Lucas Spindler)

Tableau 7 : Principales tumeurs mésenchymateuses de l'anus publiées

- GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) (45)
- Léïomyome (46)
- Schwannome (47)
- Lymphangiome (48)
- Lipome (49)
- Neurofibrome (50)

Elles se présentent sous la forme d'une masse sous-cutanée et/ou sous-muqueuse, parfois ulcérée (Figure 11).

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique et immuno-histochimique pour différencier les tumeurs mésenchymateuses entre elles. L'imagerie est indispensable pour le bilan d'extension locale avant traitement (51).

Étant donné la rareté de la pathologie, il n'y a pas de standard de traitement. Il repose le plus souvent sur l'exérèse chirurgicale qui doit se faire sans effraction de la tumeur. Cette exérèse peut être purement locale ou élargie pouvant alors aller jusqu'à l'amputation abdomino-périnéale. Un traitement néoadjuvant par inhibiteurs de tyrosine kinase peut également être proposé afin de réduire le volume tumoral d'une GIST.

La surveillance est nécessaire en raison du risque de récidive locale. Le pronostic est meilleur en cas de tumeur de petite taille (< 2 cm) et d'un nombre de mitoses ≤ 5 par champ (52, 53).

Tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines de l'anus sont également exceptionnelles. Là encore, la littérature est pour l'essentiel constituée de cas cliniques (54-56). Il semblerait que leur incidence augmente, possiblement en raison de la généralisation du dépistage du cancer colo-rectal et une meilleure connaissance de la pathologie (57, 58).

Elles proviennent probablement des cellules neuroendocrines situées dans la muqueuse de type glandulaire du haut canal anal, voire dans la muqueuse transitionnelle. On distingue classiquement les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (59).

Elles se présentent sous la forme d'une masse de taille variable, enfouie sous la peau et/ou la muqueuse (Figure 12).

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique. Les colorations immuno-histochimiques sont utiles en cas de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs malignes.

Elles sont le plus souvent localisées au moment du diagnostic et les formes métastatiques représentent moins de 15 % des cas (60). Le risque métastatique est plus élevé en cas de grande taille, d'envahissement de la musculeuse, d'invasion lympho-vasculaire et d'un taux élevé de mitoses.

Le traitement est proposé par assimilation à celui des tumeurs à localisation rectale. Les lésions de moins de 1 cm de diamètre, sans aucun facteur de mauvais pronostic, peuvent être réséquées par exérèse chirurgicale simple ou par voie endoscopique. Les lésions de plus de 2 cm relèvent d'un bilan d'extension et d'une prise en charge chirurgicale carcinologique. La prise en charge des lésions entre 1 et 2 cm n'est pas consensuelle (60-62).

Le taux de survie global à 5 ans pour toutes les tumeurs carcinoïdes, quel que soit le site, est d'environ 70 % mais le pronostic serait meilleur au niveau ano-rectal (57).

Figure n°12 : Tumeur neuro-endocrine de la marge anale (quadran antéro-droit) (Coll. Elise Pommaret)

Références

1. Badgwell BD, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, *et al*. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 2752-8.
2. Nagra NS, Lozano E, Soilleux E, Mullerat P. A perianal presentation of myeloid sarcoma. BMJ Case Rep 2015 ; 2015 : bcr2015209832.
3. Diamantopoulos P, Dryllis G, Tsourouflis G, *et al*. A Unique Case of Primary Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Anal Canal. Acta Haematol 2019 ; 142 : 87-91.
4. Perez FM, Valdez GL, Wu P, Bajwa M, Jukaku F. A Rare Case of Primary Anorectal Hodgkin Lymphoma in an HIV-Positive Patient: A Case Report and Literature Review. Cureus 2023 ; 15 : e38796.
5. Grewal H, Guillem JG, Quan SH, Enker WE, Cohen AM. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 1095-9.
6. Baker B, Al-Salman M, Daoud F. Management of acute perianal sepsis in neutropenic patients with hematological malignancy. Tech Coloproctol 2014 ; 18 : 327-33.
7. Wang Y, Luo Y, Leng Y, Yang M, Liang T, Niu T. Construction and validation of a risk prediction model for perianal infection in patients with haematological malignancies during chemotherapy: a prospective study in a tertiary hospital in China. BMJ Open 2023 ; 13 : e074196.
8. Chen CY, Cheng A, Huang SY, *et al*. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. PLoS One 2013 ; 8 : e60624.
9. Chang H, Kuo MC, Tang TC, *et al*. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Acta Haematol 2017 ; 138 : 10-3.
10. Büyükaşik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, *et al*. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. Dis Colon Rectum 1998 ; 41 : 81-5.
11. Ohzu M, Takazawa H, Furukawa S, Komeno Y. Anorectal Abscess in a Patient with Neutropenia and Refractory Acute Myeloid Leukemia: To Operate or not to Operate? Am J Case Rep 2021 ; 22:e931589.
12. Plumb AA, Halligan S, Bhatnagar G, Taylor SA. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients. Radiology 2015 ; 276 : 147-55.
13. Haberstich R, Tuech JJ, Wilt M, Rodier JF. Anal localization as first manifestation of metastatic ductal breast carcinoma. Tech Coloproctol 2005 ; 9 : 237-8.
14. Fathallah N, Somsouk C, Morcelet MC, Prévot S, de Parades V. Métastase anale d'un adénocarcinome du sigmoïde, il fallait y penser ! Presse Med 2018 ; 47 : 829-31.
15. Camus M, de Parades V, Fléjou JF, Atienza P, Zeitoun JD. Synchronous perianal metastasis of lung adenocarcinoma: report of a case. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013 ; 37 : e143-4.
16. Pai VD, Jatal S, Engineer R, Ostwal V, Saklani AP. Multidisciplinary management of colorectal adenocarcinoma associated with anal fistula: an Indian series. Colorectal Dis 2015 ; 17 : O240-6.
17. Fukai S, Tsujinaka S, Miyakura Y, *et al*. Anal fistula metastasis of rectal cancer after neoadjuvant therapy: a case report. Surg Case Rep 2022 ; 8 : 57.
18. Meng LK, Zhu D, Zhang Y, *et al*. Recurrence of sigmoid colon cancer-derived anal metastasis: A case report and review of literature. World J Clin Cases 2022 ; 10 : 1122-30.
19. Fathallah N, Fite C, Duchatelle V, Aubert M, de Parades V. Une lésion anale persistante. Rev Prat 2018 ; 68 : 1-5.
20. Lee GC, Kunitake H, Stafford C, Bordeianou LG, Francone TD, Ricciardi R. High Risk of Proximal and Local Neoplasms in 2206 Patients With Anogenital Extramammary Paget's Disease. Dis Colon Rectum 2019 ; 62 : 1283-93.
21. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, éditeurs. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2019. (World health organization classification of tumours).
22. Anwar S, Welbourn H, Hill J, Sebag-Montefiore D. Adenocarcinoma of the anal canal - a systematic review. Colorectal Dis 2013 ;15 : 1481-8.
23. Taliadoros V, Rafique H, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Management and Outcomes in Anal Canal Adenocarcinomas-A Systematic Review. Cancers (Basel) 2022 ; 14 : 3738.
24. Iesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, *et al*. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2010 ; 16 : 1643-8.
25. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, Trostle D, Cagir B. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. J Gastrointest Surg 2010 ; 14 : 66-73.
26. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L, Abramowitz L, Svrcek M, Beaugerie L. Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis, and Risk Management Perspectives. J Crohns Colitis 2017 ; 11 : 1011-8.
27. Lukovic J, Kim JJ, Liu ZA, *et al*. Anal Adenocarcinoma: A Rare Entity in Need of Multidisciplinary Management. Dis Colon Rectum 2022 ; 65 : 189-97.
28. Rudnicki Y, Stapleton SM, Batra R, Gan T, Mathis KL, Kelley SR. Perianal Paget's-an aggressive disease. Colorectal Dis 2023 ; 25 : 1213-21.
29. Isik O, Aytac E, Brainard J, Valente MA, Abbas MA, Gorgun E. Perianal Paget's disease: three decades experience of a single institution. Int J Colorectal Dis 2016 ; 31 : 29-34.
30. Thompson HM, Kim JK. Perianal Paget's Disease. Dis Colon Rectum 2021 ; 64 : 511-5.
31. Gogna S, Bergamaschi R, Kajmolli A, *et al*. Clinicopathologic Features and Outcome of Adenocarcinoma of the Anal Canal: A Population-Based Study. Int J Surg Oncol 2020 ; 2020 : 5139236.
32. Franklin RA, Giri S, Valasareddy P, Lands LT, Martin MG. Comparative Survival of Patients With Anal Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma of the Anus, and Rectal Adenocarcinoma. Clin Colorectal Cancer 2016 ; 15 : 47-53
33. Wang Q, Fu J, Chen X, Cai C, Ruan H, Du J. What factors are associated with the poor prognosis of anal adenocarcinoma compared with low-lying rectal adenocarcinoma based on a population analysis: A propensity score matching study. PLoS One 2019 ; 14 : e0219937.
34. Yasuhara M, Beppu N, Uchino M, *et al*. Adverse Oncologic Outcomes of Adenocarcinoma of the Anal Canal in Patients With Crohn's Disease. Dis Colon Rectum 2021 ; 64 : 409-19.
35. Weng S, Zhu N, Li D, *et al*. Clinical Characteristics, Treatment, and Prognostic Factors of Patients With Primary Extramammary Paget's Disease (EMPD): A Retrospective Analysis of 44 Patients From a Single Center and an Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. Front Oncol 2020 ; 10 : 1114.
36. Mireia MR, Carlos CS. Anal Melanoma: A Rare Perianal Tumor With a Poor Prognosis. Dis Colon Rectum 2020 ; 63 : 573-6.
37. Narous M, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Risks of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers Pre- and Post-Inflammatory Bowel Disease Diagnosis. Inflamm Bowel Dis 2023 ; 29 : 1047-56.
38. Pessaux P, Pocard M, Elias D, *et al*. Surgical management of primary anorectal melanoma. Br J Surg 2004 ; 91 : 1183-7.
39. Jutten E, Kruijff S, Francken AB, *et al*. Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis. BJS Open 2021 ; 5 : zrab107.
40. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. Lancet 2023 ; 402 : 485-502.
41. Paterson CA, Young-FadokTM, Dozois RR. Basal cell carcinoma of the perianal region: 20-year experience. Dis Colon Rectum 1999 : 42 : 1200-2.

42. Liu S, Mathis KL, Graham RP, Kelley SR. Perianal Basal Cell Carcinoma: 35-Year Experience. Dis Colon Rectum 2023 ; 66 : 217-20.

43. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, *et al*.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer 2019 ; 118 : 10-34.

44. Tsai TY, Liao CK, Zhang BY, *et al*. Perianal Basal Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. Diagnostics (Basel) 2023 ; 13 : 1650.

45. Patel A, Shah A, Patel I, Patel S. Anorectal Gastrointestinal Stromal Tumor: Report of a Rare Case. Cureus 2023 ; 15 : e38690.

46. González-Díaz E, Cengotitabengoa BG, Carbajo ABD, Fernández CF, Corona AF. Imaging Diagnosis of Perianal Leiomyoma: A Case Report. Ann Coloproctol 2021 ; 37(Suppl 1) : S58-S62.

47. Majbar A, Hrora A, Jahid A, Ahallat M, Raiss M. Perineal schwannoma. BMC Res Notes 2016 ; 9 : 304.

48. Val-Bernal JF, Mayorga M, Diego C, González-Vela MC. Pedunculated polypoid lymphangioma of the anal canal. Pathol Int 2008 ; 58 : 442-4.

49. Litchinko A, Cherbanyk F, Menth M, Egger B. Giant gluteal lipoma surgical management. BMJ Case Rep 2019 ; 12 : e229842.

50. Frick EJ Jr, Lapos L, Vargas HD. Solitary neurofibroma of the anal canal: report of two cases. Dis Colon Rectum 2000 ; 43 : 109-12.

51. Kim HJ, Lee GH, Kim YW. Imaging features of perianal leiomyoma. Br J Radiol 2009 ; 82 : 168-70.

52. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006 ; 130 : 1466-78.

53. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, *et al*. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY : Springer ; 2010 : 175.

54. Hajjar R, Richard CS, Aubin F, Campeau MP, Soucy G, Broux É. High-grade neuroendocrine small-cell carcinoma of the anal canal: Long-term remission with chemoradiotherapy. J Clin Transl Res 2021 ; 7 : 121-6.

55. Fukuhara S, Yoshimitsu M, *et al*. Radical surgery for anal canal neuroendocrine carcinoma with pagetoid spread: a case report. J Surg Case Rep 2021 ; 2021 : rjab111.

56. Tutino R, Battistella E, Bonariol L, Massani M. Anal canal mixed adenoneuroendocrine carcinoma in a young patient misdiagnosed as anal abscess. BMJ Case Rep 2021 ; 14 : e244737.

57. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003 ; 97 : 934-59.

58. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists; Cho MY, Kim JM, Sohn JH, *et al*. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. Cancer Res Treat 2012 ; 44 : 157-65.

59. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, *et al*. ENETS consensus guidelines for the Standards of care in neuroendocrine tumors: pathology: diagnosis and prognostic stratification. Neuroendocrinology 2017 ; 105 : 196-200.

60. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Caplin M, Sundin A, Nillson O, *et al*. ; Barcelona Consensus Conference participants. Neuroendocrinology 2012 ; 95 : 88-97.

61. Voong KR, Rashid A, Crane CH, *et al*. Chemoradiation for High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Rectum and Anal Canal. Am J Clin Oncol 2017 ; 40 : 555-60.

62. Fine C, Roquin G, Terrebonne E, *et al*. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). United Eur Gastroenterol J 2019 ; 7 : 1102-12.

Remerciements

L'auteur remercie le Dr Nadia Fathallah pour sa relecture du manuscrit, et le docteur Julien Adam, chef du service d'anatomo-pathologie de l'Hôpital Paris Saint-Joseph, pour ses précieux conseils.

5.

Les cinq points forts

- Au cours des hémopathies malignes, les manifestations proctologiques sont le plus souvent non spécifiques : surinfection (abcès, fistule, cellulite…), liées aux troubles du transit (fissure, pathologie hémorroïdaire) ou à l'immuno-suppression, (condylomes…).
- Les métastases anales proviennent surtout de cancers du rectum et du côlon ainsi que du poumon, du sein, du rein et du pancréas.
- En cas d'adénocarcinome de l'anus, le traitement par radiochimiothérapie néoadjuvante suivi d'une amputation abdomino-périnéale semble être l'approche la plus efficace.
- Le traitement du mélanome malin de l'anus bénéficie des nouvelles thérapies ciblées et de l'immunothérapie.
- La chirurgie d'exérèse est le traitement de référence du carcinome basocellulaire de l'anus.

NOTES

Tout savoir sur le kyste pilonidal

Lucas SPINDLER

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Institut Léopold Bellan, Service de Proctologie Médico-chirurgicale, 185, rue Raymond Losserand, 75014 Paris (France)

lspindler@ghpsj.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie et l'épidémiologie
- Connaître son histoire naturelle
- Savoir qui et quand ne pas opérer
- Connaître les techniques chirurgicales classiques et leurs résultats
- Connaître la place des traitements mini-invasifs

LIENS D'INTÉRÊT

Biolitec (interventions, invitations, vidéos pédagogiques)

MOTS-CLÉS

kyste pilonidal infecté, exérèse chirurgicale, techniques mini-invasives

ABRÉVIATIONS

ATB : antibiotique
EPSiT : Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment
FiLaC : Fistula Laser Closure
IRM : Imagerie par résonance magnétique
PiLaT : Pilonidal disease Laser Treatment
PRP : Platelet-Rich Plasma
SiLaC : Sinus Laser-assisted Closure
SiLaT : Sinus Laser Therapy
VAAPS : Video-Assisted Ablation of Pilonidal Sinus

Définition et épidémiologie

Le kyste pilonidal ou sinus pilonidal (ou encore kyste sacro-coccygien) correspond à une cavité sous-cutanée située le plus souvent au niveau du sillon interfessier. La principale complication est l'infection du kyste qui peut se manifester par un abcès ou des écoulements chroniques. Le sinus pilonidal infecté a été décrit pour la première fois en 1847 par Abraham Wendell Anderson. C'est une pathologie fréquente qui affecterait 0,7 % de la population avec une incidence de 25 à 56/100 000 nouveaux cas/an. Le kyste pilonidal infecté touche plus souvent les hommes (sex-ratio 2-3/1) jeunes entre l'âge de 15 et 30 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 21 ans chez les hommes et 19 ans chez les femmes. Il est exceptionnel avant la puberté et après 60 ans (1-3). Les principaux facteurs de risque sont résumés dans le tableau 1. C'est une pathologie bénigne mais qui peut altérer significativement la qualité de vie des patients. Les douleurs et les écoulements chroniques, affectant le plus souvent de jeunes adultes, peuvent être responsables d'absentéisme scolaire, d'arrêts de travail, d'une limitation des activités sportives ou encore d'un isolement social. On estime que 2 malades sur 3 sont limités dans leurs activités quotidiennes du fait des symptômes (4).

Tableau 1 : Facteurs de risque de kyste pilonidal infecté

- Pilosité marquée
- Peau grasse
- Surpoids/obésité
- Frottements répétés, station assise prolongée
- Pli interfessier profond
- Défaut d'hygiène
- Antécédents familiaux

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

Physiopathologie

Si les premières descriptions du kyste pilonidal sont anciennes, sa physiopathologie demeure à ce jour imparfaitement comprise. On distingue classiquement la théorie dite « congénitale » et la théorie dite « acquise ». La théorie « congénitale » part de l'hypothèse que le kyste pilonidal existerait dès la naissance et serait secondaire à un défaut de coalescence de l'ectoderme primitif. Cette théorie expliquerait la présence de fossettes pilonidales asymptomatiques présentes parfois dès la naissance. Toutefois, l'hypothèse d'une maladie « acquise » est aujourd'hui plus largement admise même si des facteurs génétiques sont vraisemblablement impliqués (antécédents familiaux, association avec la maladie de Verneuil, etc.). Elle place le follicule pileux au centre de la physiopathologie. Trois facteurs interviendraient dans la formation du sinus : le poil lui-même, des forces de tension et une fragilité cutanée (5). Les follicules pileux du sillon interfessier subiraient des microtraumatismes (frottements, écrasements) qui conduiraient à la formation de fossettes cutanées. L'inclusion des poils dans le derme et l'hypoderme par ces fossettes induirait une réaction inflammatoire « à corps étranger » aboutissant à la formation d'une cavité sous-cutanée (cavité profonde qui communique avec la peau à travers des trajets épithélialisés). Il y a également la théorie de l'occlusion folliculaire secondaire à une hyperkératose (hormonodépendante, de cause génétique, ou liée au microbiome ?). L'occlusion aboutirait à une dilatation avec création de fossettes, puis une rupture et une infection secondaire. Dans tous les cas, c'est l'infection du sinus qui est à l'origine des symptômes. Des facteurs hormonaux joueraient également un rôle et expliqueraient que le kyste pilonidal est exceptionnel avant l'âge de la puberté.

Présentation clinique et histoire naturelle

La présentation clinique est variable. L'interrogatoire et surtout l'examen clinique permettent de poser le diagnostic.

Le kyste siège le plus souvent à la partie haute du sillon interfessier sur la ligne médiane. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une ou plusieurs fossettes, qui correspondent à des pertuis cutanés avec parfois des poils faisant issue. Il peut se présenter sous une forme aiguë (abcès sous tension) ou sous une forme chronique avec éventuellement des orifices fistuleux cutanés latéralisés responsables d'un écoulement intermittent (figure 1).

En l'absence d'infection, le kyste pilonidal est asymptomatique. C'est la constatation (fréquemment fortuite) d'une ou plusieurs fossettes pilonidales qui permet de poser le diagnostic (figure 2). Les fossettes correspondent à des pertuis de taille variable, uniques ou multiples et sont situées sur la ligne médiane au niveau du sillon interfessier, en regard du coccyx et/ou du sacrum.

En cas d'abcès aigu (environ 50 % des patients), la douleur est le principal symptôme. Elle est d'intensité rapidement croissante, pulsatile et insomniante. La fièvre est le plus souvent absente. À l'examen clinique, l'abcès se présente

Figure 1 : Kyste pilonidal infecté avec abcès chronique latéralisé à gauche du sillon interfessier (avant et après rasage)

sous la forme d'une tuméfaction inflammatoire siégeant au niveau du sillon interfessier, souvent à sa partie supérieure, ou légèrement latéralisée. Il est habituellement en continuité avec une ou plusieurs fossettes pilonidales.

Enfin, l'infection chronique se manifeste sous la forme d'un écoulement séro-purulent, voire hémorragique par les fossettes pilonidales et/ou par d'éventuels orifices cutanés secondaires parfois sièges de bourgeons charnus (ou bothriomycomes). On peut parfois palper sous la peau de véritables trajets sous-cutanés reliant les fossettes aux orifices secondaires latéralisés.

Il n'existe pas de classification validée pour évaluer la sévérité du kyste pilonidal (6). Cette absence de classification rend d'autant plus difficile l'interprétation et l'extrapolation des données de la littérature, particulièrement des traitements proposés, du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées.

Le kyste pilonidal infecté est une maladie chronique qui associe des périodes de poussées inflammatoires (abcès, écoulements) à des périodes de rémissions. D'exceptionnels cas de dégénérescence maligne ont été rapportés, principalement des carcinomes épidermoïdes. L'inflammation chronique, évoluant sur plusieurs dizaines d'années et l'immunosuppression favoriseraient la cancérisation. Toutefois ces complications sont exceptionnelles et le kyste pilonidal n'est pas considéré comme une pathologie à risque de cancer. L'histologie n'est pas utile au diagnostic. Elle peut être demandée en cas de présentation atypique ou chez des patients âgés ayant une suppuration chronique ancienne (1, 7). Enfin quelques cas exceptionnels d'ostéite sacrée ont été décrits en cas de prise en charge tardive.

Les diagnostics différentiels sont toutes les autres causes de suppuration locale (folliculite/furoncle, fistule anale, maladie de Verneuil en cas d'extensions latérales vers les fesses, beaucoup plus rarement kystes dermoïdes/épidermoïdes et méningocèle sacrée antérieure) mais la présence de fossettes permet de redresser le diagnostic.

L'imagerie est le plus souvent inutile, le diagnostic du kyste est clinique. Le recours à l'échographie endo-anale ou à l'IRM ano-périnéale se discute uniquement en cas de doute avec une fistule anale, par exemple lorsque le kyste est proche de la marge anale.

Le traitement

L'objectif du traitement du kyste pilonidal infecté est d'éradiquer la suppuration et de limiter le risque de récidive. Le traitement ne concerne donc que les formes symptomatiques. Il n'y a pas d'indication à traiter de manière préventive un patient asymptomatique (8) (figure 2).

En cas d'abcès sous tension, le drainage de la collection est indiqué en urgence afin de soulager le patient et d'éviter une diffusion de l'infection. Une incision est réalisée, le plus souvent sous anesthésie locale en consultation, plus rarement sous anesthésie générale (figure 3). L'antibiothérapie est réservée à des situations particulières (immunosuppression, valve cardiaque mécanique, sepsis sévère/cellulite). Elle s'associe dans ce cas au drainage mais ne s'y substitue pas ! Après un premier épisode d'abcès aigu, il est licite de ne pas proposer d'emblée une chirurgie. En effet, dans environ 60 % des cas, l'abcès ne récidive pas (9).

Le traitement chirurgical du kyste pilonidal infecté est indiqué en cas d'abcès récidivants ou de suppuration chronique. On peut schématiquement classer les traitements chirurgicaux en 2 groupes : l'exérèse chirurgicale avec ou sans fermeture (cicatrisation dirigée) du site opératoire (figure 4) et les techniques mini-invasives. Le traitement chirurgical optimal n'est pas consensuel (8, 10, 11). Les principaux traitements sont résumés dans le tableau 2.

Figure 2 : Kyste pilonidal non infecté avec une fossette du sillon interfessier contenant des poils

Figure 3 : Kyste pilonidal infecté : incision d'abcès aigu (coll. Dr Nadia Fathallah)

Figure 4 : Schéma des principales techniques d'exérèse du kyste pilonidal infecté

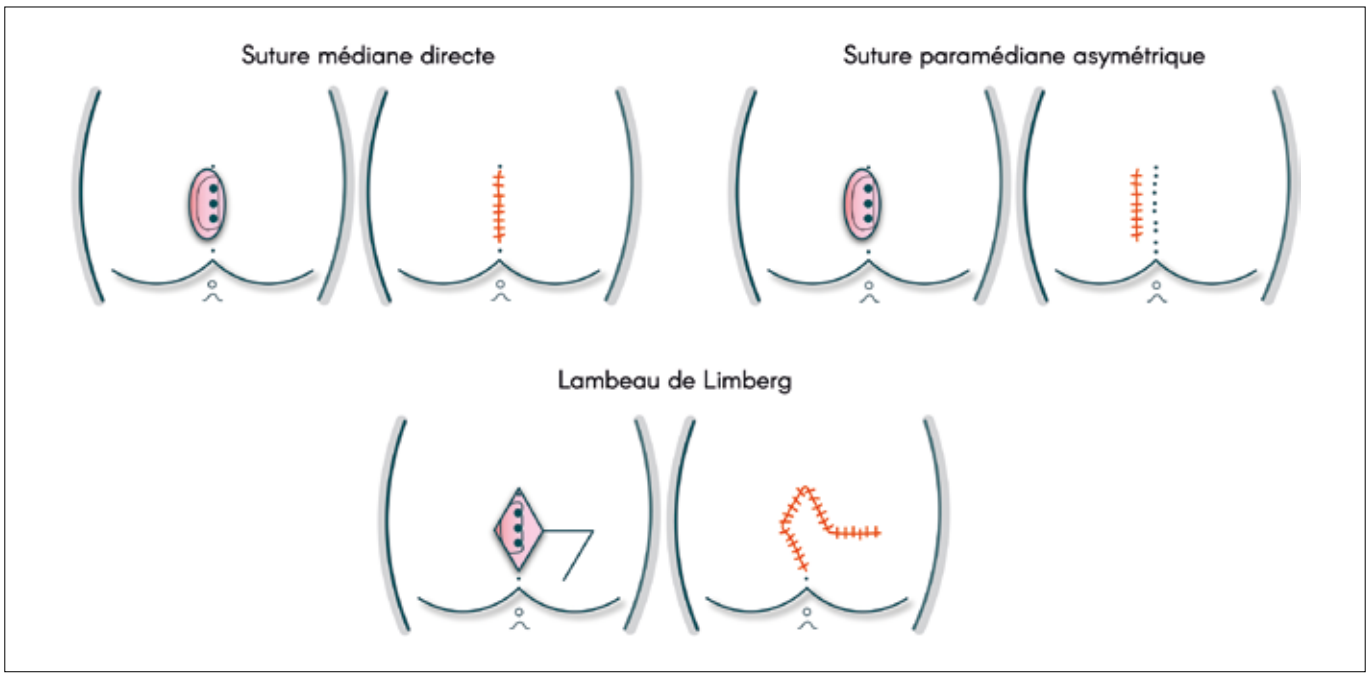


Tableau 2 : Principaux traitements du kyste pilonidal infecté

Traitements chirurgicaux « classiques » :
• exérèse avec plaie laissée ouverte et cicatrisation dirigée • exérèse avec fermeture médiane ou paramédiane (interventions de Karydakis ou de Bascom) • lambeau de rotation de Limberg • plasties en V-Y ou Z
Traitements mini-invasifs :
• pit-picking • sinusotomie • sinusectomie • phénolisation • injection de colle • traitement endoscopique (EPSiT ou VAAPS) • traitement laser (SiLaT ou SiLaC ou PiLaT, etc.)
Autres :
• épilation laser • plasma enrichi en plaquettes • injection de tissu adipeux

L'exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale avec cicatrisation dirigée (figure 5) a longtemps été considérée comme la technique chirurgicale de référence pour la prise en charge du kyste pilonidal infecté. Elle est largement pratiquée en France. Elle a pour principal avantage un faible taux de récidive (12). Dans une méta-analyse de 2010, ce taux était de 5,3 %, significativement inférieur au taux de récidive après fermeture du site opératoire (8,7 %) (13). Cependant, ces très bons résultats ont été nuancés dans une méta-analyse récente en population pédiatrique qui montrait un taux de récidive de 26 % (14). Aujourd'hui, le bénéfice de la cicatrisation dirigée par rapport à la fermeture après exérèse est de plus en plus controversé (8). Les principaux inconvénients de l'exérèse avec cicatrisation dirigée sont la nécessité de soins infirmiers quotidiens (nettoyage et méchage de la plaie), la durée de cicatrisation longue (environ 2 à 4 mois) et la cessation d'activité parfois prolongée (1, 8, 10, 11).

Figure 5 : Exérèse chirurgicale avec cicatrisation dirigée d'un kyste pilonidal infecté (coll. Dr Nadia Fathallah)

Les techniques d'exérèse avec fermeture de la plaie opératoire réduisent la durée de cicatrisation, environ 1 à 2 mois, par rapport à l'exérèse avec cicatrisation dirigée (8, 10, 11, 13). De nombreuses techniques ont été proposées : sutures médiane ou paramédiane (techniques de Karydakis et de Bascom), plastie (en V-Y, Z) ou lambeau de Limberg entre autres. Il est aujourd'hui recommandé de privilégier les techniques avec fermeture paramédiane (« off-midline ») par rapport à la suture médiane dont les taux de récidive (jusqu'à 45 %) et de complications (notamment infectieuses et lâchages des sutures,) sont plus élevés (jusqu'à 74 %) (8, 11, 13, 15). Concernant les techniques d'exérèse avec fermeture paramédiane, le taux de récidive varie dans la littérature entre 0 et 23 % sans supériorité nette d'une technique par rapport à une autre. Une méta-analyse incluant 2 000 patients n'a montré aucune différence significative entre la technique de Karydakis et le lambeau de Limberg concernant la douleur postopératoire, la durée de cicatrisation et le taux de complications globales. Les taux de récidive étaient similaires et inférieurs à 5 % (16). En revanche, la technique de Karydakis était associée à un risque plus élevé d'infection, à une reprise d'activité plus rapide et à une plus grande satisfaction des patients sur le plan esthétique.

Dès lors, l'expérience du chirurgien apparaît comme un facteur important dans le choix d'une technique plutôt qu'une autre. Les lambeaux sont davantage pratiqués par les chirurgiens plasticiens et sont plutôt réservés aux patients récidivants et/ou opérés avec un sacrifice cutané important. Le résultat esthétique est également à discuter avec ces patients jeunes. En effet, bien que la durée de cicatrisation soit raccourcie, les techniques de fermeture sont responsables d'une déviation de la ligne médiane voire de cicatrices hypertrophiques (figure 6).

Figure 6 : Cicatrice après lambeau (coll. Dr Vincent de Parades)

Les techniques mini-invasives

L'idée d'un traitement moins « radical » du kyste pilonidal infecté que la chirurgie d'exérèse n'est pas nouvelle. Les techniques mini-invasives les plus anciennes datent des années 1960. L'objectif est commun quelle que soit la technique : simplifier les suites opératoires (moins longues, moins douloureuses avec une cessation d'activité la plus courte possible) sans compromettre pour autant la guérison.

La phénolisation est l'une des techniques mini-invasives les plus anciennes. Elle consiste en l'injection dans le kyste de phénol ayant des propriétés kératolytiques, sclérosantes et antiseptiques. Le traitement peut être réalisé sous anesthésie locale. Il a été étudié seul ou en association avec d'autres techniques. Le taux d'échec est relativement élevé, jusqu'à 30 % dans certaines séries et de 9 % à 3 mois dans une récente étude rétrospective en population pédiatrique (10, 17, 18). D'autre part, il peut être nécessaire de répéter le traitement. Enfin, il existe un risque de complications, autour de 10-15 %, notamment de brûlures et d'infections du site opératoire (10, 17). En France, l'utilisation du phénol est interdite depuis le début des années 2000 du fait de sa toxicité.

Le pit-picking consiste à retirer les fossettes pilonidales et à nettoyer ou cureter le sinus. La technique a été proposée initialement par Bascom en 1980 et a évolué au fil du temps. Le pit-picking peut être associé à l'injection de phénol. Une étude observationnelle récente incluant 327 patients a montré un taux de récidive à 5 ans de 62 % après pit-picking, supérieur au taux de récidive après lambeau de Limberg (22 %) (19). Dès lors, malgré des suites opératoires simples et la possibilité de réaliser le traitement sous anesthésie locale, le pit-picking a été progressivement abandonné au profit d'autres traitements mini-invasifs.

La mise à plat du sinus ou sinusotomie (ou encore « deroofing ») est également une technique ancienne. Elle a été évaluée pour la première fois en 1960 par Abramson *et al.* (20). Elle consiste à ouvrir la cavité et les trajets secondaires pour permettre le bon curetage du fond de la plaie sans réaliser d'exérèse cutanée. Les résultats sont bons avec un taux de récidive inférieur à 5 % et un taux de complications (infection, saignement, retard de cicatrisation) bas de l'ordre de 1,5 % (21). En revanche, le délai de cicatrisation est relativement long, avoisinant celui de la chirurgie d'exérèse. Il apparaît donc difficile de considérer cette technique comme une « authentique » technique mini-invasive.

La sinusectomie consiste à pratiquer une exérèse limitée du sinus et de ses extensions éventuelles en limitant l'ouverture cutanée et l'exérèse en profondeur. L'exérèse peut se faire aux ciseaux, au scalpel ou encore au punch (technique de Gips). Elle a été développée durant les années 2000. Dans leur première étude, Gips *et al.* ont observé un taux de récidive de 6,5 % à 1 an, 13,2 % à 5 ans et 16,2 % à 10 ans (22). Plus récemment, une étude prospective a montré un taux d'échec élevé de 33 % (23). En revanche, les suites opératoires après sinusectomie semblent moins douloureuses et la reprise d'activité plus rapide qu'après exérèse.

À l'instar du traitement des fistules anales, l'utilisation de colle biologique (mélange de fibrine et de thrombine) a été proposée pour le traitement du kyste pilonidal infecté. Son

utilisation dans cette indication remonte au début des années 2000. La colle est injectée directement dans le sinus et ses prolongements après curetage et lavage de la cavité. En se solidifiant, la colle obture le sinus. Elle favoriserait la cicatrisation grâce à ses propriétés hémostatique et angiogénique et servirait de matrice pour le collagène. Elle peut être utilisée seule ou en combinaison avec une chirurgie d'exérèse avec fermeture du site opératoire afin de combler l'espace mort sous-cutané. L'intervention est courte (une dizaine de minutes). Toutefois, le niveau de preuve est faible et le taux d'échec élevé. Une méta-analyse récente a montré un taux de récidive compris entre 5,6 et 29 % (24). En France, à notre connaissance, l'utilisation de la colle dans cette indication est abandonnée.

Plus récemment, depuis une dizaine d'années, deux techniques mini-invasives sont particulièrement étudiées pour le traitement du kyste pilonidal infecté. Comme la colle, elles dérivent de techniques déjà utilisées pour le traitement des fistules anales. Il s'agit du traitement endoscopique et du traitement laser.

La première description du traitement endoscopique du kyste pilonidal remonte à 2014 [25, 26]. On emploie principalement les termes EPSiT pour Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment ou encore VAAPS pour Video-Assisted Ablation of Pilonidal Sinus. La technique utilise un fistuloscope qui est inséré dans le sinus (*via* une fossette, un orifice cutané ou au travers d'une incision cutanée). La première étape consiste à identifier les principaux trajets (phase diagnostique). Dans un second temps les pseudo-parois du kyste et ses prolongements sont cautérisés grâce à une électrode monopolaire qui est insérée au travers du fistuloscope (phase thérapeutique). Les poils sont retirés à l'aide d'une pince ou d'une endo-brosse et par des irrigations abondantes du sinus (glycine, mannitol ou encore sérum physiologique). La technique nécessite un matériel spécifique et coûteux. Le praticien doit être formé et il existe une courbe d'apprentissage (risque de faux trajets). L'intervention est relativement longue (45-60 minutes) comparée aux autres techniques mini-invasives. Elle est réalisable sous anesthésie locorégionale ou générale. Le traitement endoscopique peut être associé à l'épilation laser (27). Les données de la littérature rapportent des taux de succès globalement élevés. Une méta-analyse publiée en 2018, montrait un taux de guérison supérieur à 90 % (28). En cas d'échec d'un premier traitement, un second traitement endoscopique améliore le taux de guérison. L'âge et un antécédent de chirurgie pour le kyste pilonidal étaient les principaux facteurs prédictifs d'échec du traitement endoscopique. Des taux d'efficacité proches ont été observés dans une méta-analyse récente en population pédiatrique (29). Une autre méta-analyse a comparé le traitement endoscopique à la chirurgie (exérèse avec ou sans fermeture et sinusectomie entre autres). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe « endoscopie » et le groupe « chirurgie » concernant le taux de récidive (RR=0,75, IC95 % [0,3-1,95] ; p=0,55). En revanche, le taux de complications était significativement plus élevé dans le groupe « chirurgie » (30). Le taux de complications du traitement endoscopique est faible et varie selon les études entre 0 et 11,5 %. Il était de 1,1 % dans la méta-analyse de Emile *et al*. Il s'agissait principalement d'infections et d'hématomes. Enfin, le traitement est bien toléré (douleurs postopératoires peu intenses, reprise précoce d'activité), la cicatrisation rapide (environ 1 mois) et le taux de satisfaction des patients est élevé. Ainsi le traitement endoscopique apparaît comme une technique mini-invasive sûre aux résultats prometteurs. Toutefois la littérature est hétérogène. Le niveau de preuve reste faible et on manque de recul pour évaluer les résultats à long terme.

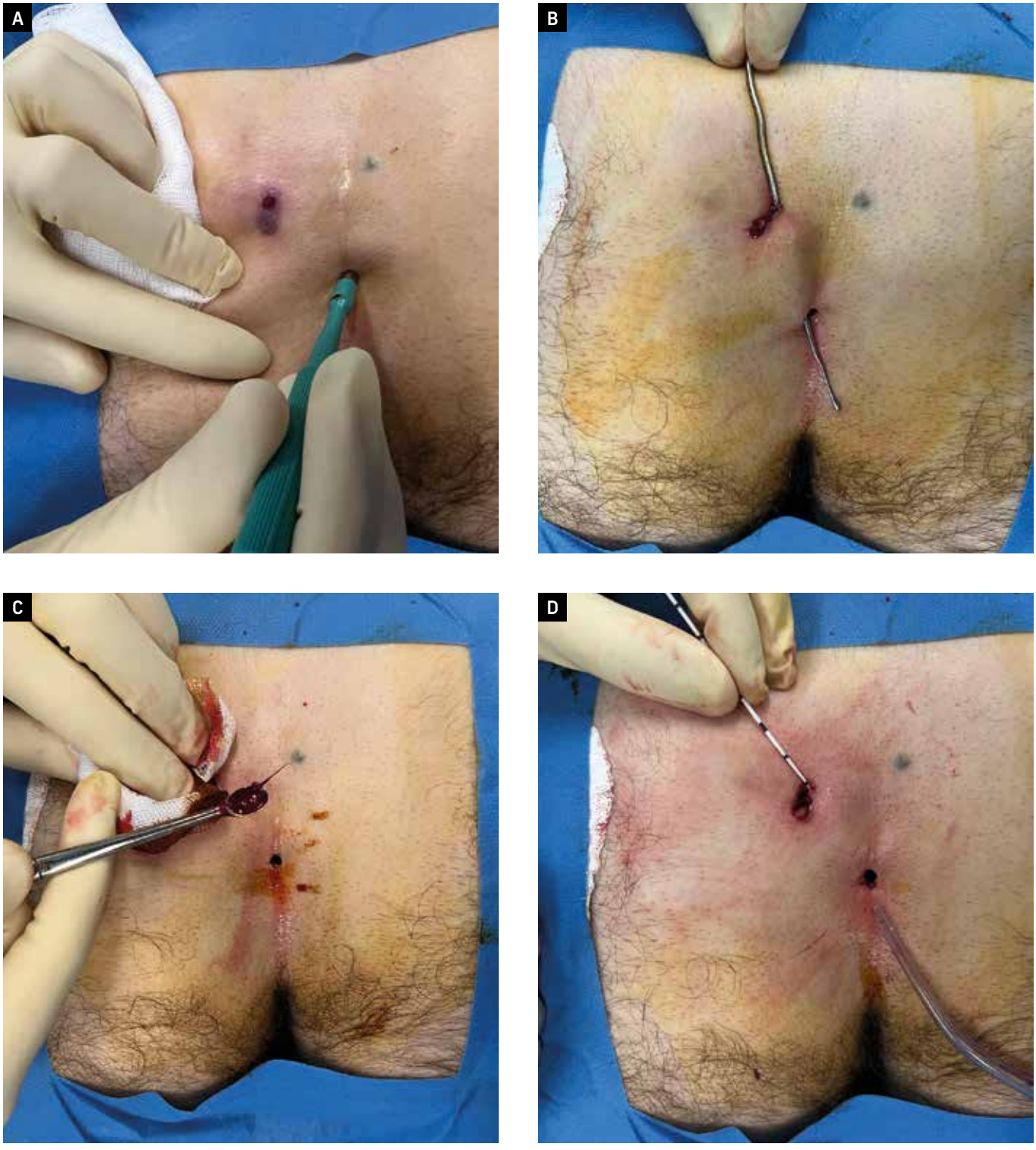
Le traitement laser du kyste pilonidal infecté (SiLaT pour Sinus Laser Therapy ou encore PiLaT pour Pilonidal disease Laser Treatment ou SiLaC pour Sinus Laser-assisted Closure, etc.) est l'une des techniques mini-invasives les plus récentes (2014). Il consiste à brûler les pseudo-parois du kyste à l'aide d'une fibre laser (figure 7). L'objectif est de stimuler le processus de cicatrisation afin d'obturer le kyste. Le matériel employé est similaire à celui utilisé pour le traitement laser des fistules anales (procédure FiLaC). L'énergie laser est appliquée à 360° (application radiale). La pénétrance tissulaire est limitée à 2-3 mm. Afin d'accéder à la cavité on réalise une ouverture des fossettes pilonidales (par punch-biopsies ou incision). La cavité est préalablement curetée et lavée afin d'enlever les débris pilaires. L'intervention est plus courte que le traitement endoscopique. Elle dure une vingtaine de minutes. Une récente revue de la littérature, incluant 10 études soit 971 patients a montré un taux de guérison à 1 an de près de 95 % au terme d'un suivi moyen de 12 mois (31). Dans notre expérience, le taux de guérison avoisine 80 % à 1 an. À l'instar du traitement endoscopique, un second traitement laser améliorait le taux de guérison en cas d'échec d'un premier traitement. De plus, le laser semble également efficace en cas de récidive après exérèse chirurgicale. L'infection du site opératoire et la présence de multiples orifices secondaires seraient associées à un risque accru d'échec du traitement (32) mais les facteurs prédictifs de succès restent à préciser. Le fait que le traitement laser soit réalisé à « l'aveugle » (contrairement au traitement endoscopique par exemple) explique probablement une part importante des échecs. La cavité et les trajets secondaires peuvent ne pas être cautérisés en totalité et il peut persister des débris pilaires. Dans le travail de Romic *et al*., le taux de complications était de 10 % (infection, sérome, hématome), toutes jugées mineures et traitées médicalement. Le traitement laser est très bien toléré (peu ou pas de douleurs postopératoires, reprise rapide d'activité) et la cicatrisation est rapide (environ 4 semaines). Le taux de satisfaction est élevé (supérieur même au taux de guérison !). Plusieurs travaux ont comparé le traitement laser à la chirurgie (notamment au lambeau de Limberg) ou encore au traitement endoscopique (33, 34). Les taux de guérison apparaissent proches mais la cicatrisation est plus rapide et la reprise d'activité plus précoce après traitement laser par rapport à la chirurgie. Ceci étant dit, comme pour le traitement endoscopique, le niveau de preuve du traitement laser est encore faible (études ouvertes, non contrôlées pour la plupart, effectifs faibles, suivi court, etc.).

Les résultats des principaux traitements sont résumés dans le tableau 3.

Les traitements « adjuvants »

Le follicule pileux est au centre du processus physiopathologique du kyste pilonidal. Dès lors il apparaît logique de s'intéresser aux poils. L'épilation laser a été largement étudiée.

Figure 7 : Traitement laser du kyste pilonidal infecté [exérèse des fossettes au punch (a), cathétérisme du kyste au style (b), curetage du kyste à la curette et extractions des poils (c) et tir du laser (d)]



La mélanine, le pigment contenu dans le bulbe de chaque poil, est le conducteur de l'énergie délivrée par le faisceau du laser pour détruire par un effet thermique le bulbe pilaire. Plusieurs longueurs d'ondes peuvent être utilisées en fonction du phototype cutanée. L'épilation laser est bien tolérée. Les effets secondaires sont le plus souvent bénins et transitoires (brûlure légère, dépigmentation). Seules quelques études ont évalué l'épilation laser comme traitement de première intention du kyste pilonidal infecté. Une étude a comparé l'épilation laser à l'exérèse chirurgicale et n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes en termes de récidive (35). L'épilation laser a surtout été étudiée en association (pré et/ou postopératoire) avec l'exérèse chirurgicale. En postopératoire, elle pourrait diminuer le risque de récidive (8, 36). Toutefois le niveau de preuve de la littérature reste faible. La plupart des données est issue d'études rétrospectives, non contrôlées et les résultats discordants (8, 11, 37). D'autre part, l'épilation laser est contre-indiquée

Tableau 3 : Comparaison des principaux traitements du kyste pilonidal infecté

Technique	Taux d'échec (échec primaire et récidive)	Avantages	Inconvénients
Exérèse avec cicatrisation dirigée	2-42 %	• Faible risque de récidive	• Nécessité de soins postopératoires • Arrêt de travail plus ou moins prolongé • Délai de cicatrisation long
Exérèse avec fermeture (Karydakis, Bascom, Limberg, autres)	0-23 %	• Faible risque de récidive • Suites opératoires plus simples et cicatrisation plus rapide que la chirurgie ouverte	• Arrêt de travail plus ou moins prolongé • Cicatrice inesthétique • Nécessité de compétences techniques
Sinusectomie	0-33 %	• Chirurgie moins invasive *vs.* exérèse… • Faible taux de complications	• Nécessité de soins postopératoires • Délai de cicatrisation long • Taux de récidive plus important que pour les techniques d'exérèse
Sinusotomie	< 10 %	• Faible risque de récidive • Suites opératoires plus simples que la chirurgie ouverte	• Nécessité de soins postopératoires • Arrêt de travail plus ou moins prolongé • Délai de cicatrisation plus long *vs* laser ou traitement endoscopique • Taux de récidive plus important que pour les techniques d'exérèse
Phénolisation	Jusqu'à 30 %	• Suites opératoires simples	• Taux non négligeable d'échec • Nécessité de plusieurs séances de traitements • Risque de dermite de contact de la peau périphérique (phénol)
Injection de colle	5,6-29 %	• Geste rapide • Suites opératoires simples	• Taux d'échec élevé • Coût élevé
Traitement endoscopique	0-10 % (+/- 1 an)	• Suites opératoires simples	• Geste relativement long • Coût élevé • Formation
Laser	5 à 30 % à 1 an	• Suites opératoires simples	• Coût élevé

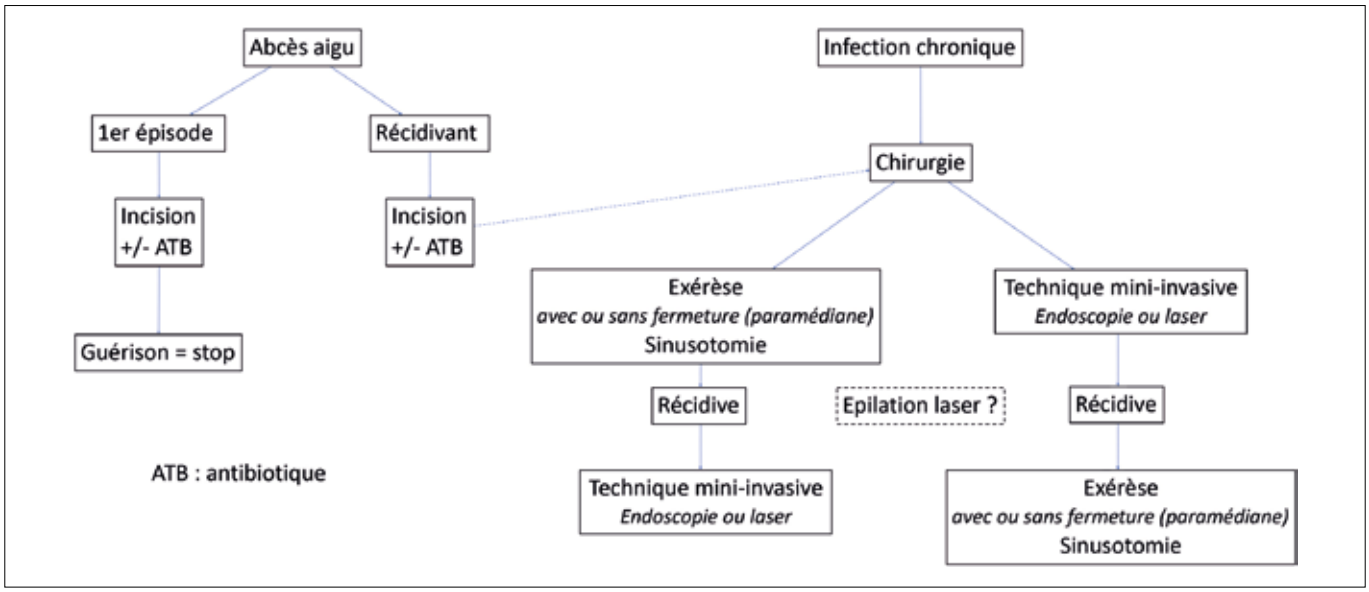
en cas d'inflammation ce qui complique sa réalisation en cas de suppuration chronique. En revanche, il est admis que l'épilation laser est plus efficace en prévention de la récidive postopératoire que la dépilation (crème) et le rasage (38). Finalement, l'épilation laser pourrait être intéressante en cas de kyste pilonidal récidivant chez des patients souffrant d'hyperpilosité en échec d'un traitement chirurgical mais là encore les données sont insuffisantes pour la recommander (11). Dans tous les cas, plusieurs séances de traitements sont nécessaires. En France, l'épilation laser n'est pas remboursée dans cette indication et le coût du traitement peut représenter un frein.

Enfin, la thérapie cellulaire investit également le champ du kyste pilonidal. Il ne s'agit pas de cellules souches à proprement parler mais de plasma enrichi en plaquettes (ou PRP pour Platelet-Rich Plasma) et d'injections de tissu adipocytaire. Plusieurs travaux ont montré l'efficacité du PRP en association à la chirurgie d'exérèse. L'injection de plasma permettrait de réduire la durée de cicatrisation, la durée d'arrêt de travail et de diminuer les douleurs postopératoires (39, 40). Ce traitement reste à ce jour peu diffusé. D'autres travaux ont évalué l'injection de tissu adipocytaire autologue, également en association à la chirurgie d'exérèse, pour accélérer le processus de cicatrisation. Les premiers résultats sont positifs mais il s'agit encore à ce stade d'un traitement expérimental (41, 42).

Conclusion

Le kyste pilonidal infecté est une pathologie fréquente. Bien que bénin, il peut altérer significativement la qualité de vie des patients. Le traitement du kyste pilonidal infecté est chirurgical. Un algorithme de prise en charge est proposé figure 8. Longtemps considérée comme la technique de référence, l'exérèse chirurgicale est aujourd'hui « bousculée » par les techniques mini-invasives. À l'instar de la chirurgie hémorroïdaire, les traitements mini-invasifs investissent le champ du kyste pilonidal infecté avec pour objectif de simplifier les suites opératoires tout en limitant le risque de récidive. Aujourd'hui, grâce aux progrès techniques, de nouvelles techniques se développent faisant appel, entre autres, à l'endoscopie ou encore au laser également utilisés pour le traitement des fistules anales. Les premiers résultats sont prometteurs et les taux de satisfaction des patients élevés. Les complications sont rares, le plus souvent mineures, et les suites postopératoires sont simples sans nécessité de soins infirmiers. Ces résultats intéressants nécessitent encore d'être confirmés par des études de meilleure qualité avec un suivi plus long. Mais une chose est sûre, le changement est en marche !

Figure 8 : Proposition d'algorithme de prise en charge du kyste pilonidal infecté



Références

1. de Parades V, Bouchard D, Janier M, *et al*. Pilonidal sinus disease. J Visc Surg 2013 ; 150 : 237-47.
2. Søndenaa K, Andersen E, Nesvik I, Søreide JA. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. Int J Colorectal Dis 1995 ; 10 : 39-42.
3. Oetzmann von Sochaczewski C, Gödeke J. Pilonidal sinus disease on the rise: a one-third incidence increase in inpatients in 13 years with substantial regional variation in Germany. Int J Colorectal Dis 2021 ; 36 : 2135-45.
4. Salimi-Jazi F, Abrajano C, Garza D, *et al*. Burden of pilonidal disease and improvement in quality of life after treatment in adolescents. Pediatr Surg Int 2022 ; 38 : 1453-9.
5. Karydakis GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. Aust N Z J Surg 1992 ; 62 : 385-9.
6. Beal EM, Lee MJ, Hind D, Wysocki AP, Yang F, Brown SR. A systematic review of classification systems for pilonidal sinus. Tech Coloproctol 2019 ; 23 : 435-43.
7. Malek MM, Emanuel PO, Divino CM. Malignant degeneration of pilonidal disease in an immunosuppressed patient: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2007 ; 50 : 1475-7.
8. Milone M, Basso L, Manigrasso M, *et al.* Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease. Tech Coloproctol 2021 ; 25 : 1269-80.
9. Jensen SL, Harling H. Prognosis after simple incision and drainage for a first-episode acute pilonidal abscess. Br J Surg. 1988;75:60–61.
10. Johnson EK, Vogel JD, Cowan ML, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease. Dis Colon Rectum 2019 ; 62 : 146-57.
11. Gil LA, Deans KJ, Minneci PC. Management of pilonidal disease: a review. JAMA Surg 2023 ; 158 : 875-83.
12. Vartanian E, Gould DJ, Lee SW, Patel KM. Pilonidal disease: classic and contemporary concepts for surgical management. Ann Plast Surg 2018 ; 81 : e12-e19.
13. Al-Khamis A, McCallum I, King PM, Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 ; CD006213.
14. Hardy EJO, Herrod PJ, Doleman B, *et al*. Surgical interventions for the treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus disease in children: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg. 2019 ; 54 : 2222-33.
15. Enriquez-Navascues JM, Emparanza JI, Alkorta M, Placer C. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing different techniques with primary closure for chronic pilonidal sinus. Tech Coloproctol 2014 ; 18 : 863-72.
16. Emile SH, Khan SM, Barsom SH, Wexner SD. Karydakis procedure *vs*. Limberg flap for treatment of pilonidal sinus: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis 2021 ; 36 : 1421-31.
17. Kayaalp C, Aydin C. Review of phenol treatment in sacrococcygeal pilonidal disease. Tech Coloproctol 2013 : 189-93.
18. Arslan S, Okur MH, Basuguy E, *et al*. Crystallized phenol for treatment of pilonidal sinus disease in children: a comparative clinical study. Pediatr Surg Int 2021 ; 37 : 807-13.
19. Doll D, Petersen S, Andreae OA, *et al*. Pit picking vs. Limberg flap vs. primary open method to treat pilonidal sinus disease - A cohort of 327 consecutive patients. Innov Surg Sci 2022 ; 7 : 23-9.
20. Abramson DJ. A simple marsupialization technic for treatment of pilonidal sinus: long-term follow up. Ann Surg 1960 ; 151 : 261-7.
21. Garg P, Menon GR, Gupta V. Laying open (deroofing) and curettage of sinus as treatment of pilonidal disease: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg 2016 ; 86 : 27-33.

22. Gips M, Melki Y, Salem L, *et al.* Minimal surgery for pilonidal disease using trephines: description of a new technique and long-term outcomes in 1358 patients. Dis Colon Rectum 2008 ; 51 : 1656-62.

23. Khalilieh S, Horesh N, Cordoba M, *et al.* Surgical outcomes of minimally invasive trephine surgery for pilonidal sinus disease and risk factors for recurrence. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2022 ; 32 : 288-92.

24. Win M, Went TR, Ruo SW, *et al.* A systematic review of fibrin glue as an ideal treatment for the pilonidal disease. Cureus 2021 ; 13 : e16831.

25. Meinero P, Mori L, Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P.Si.T.). Tech Coloproctol 2014 ; 18 : 389-92.

26. Milone M, Musella M, Di Spiezio Sardo A, *et al*. Video-assisted ablation of pilonidal sinus: a new minimally invasive treatment–a pilot study. Surgery 2014 ; 155 : 562-6.

27. Esposito C, Turrà F, Cerulo M, *et al.* Technical standardization of MIS management of children with pilonidal sinus disease using pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment (PEPSiT) and laser epilation. J Pediatr Surg 2020 ; 55 : 761-6.

28. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, *et al*. Endoscopic pilonidal sinus treatment: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2018 ; 32 : 3754-62.

29. Mentessidou A, Mirilas P, Maravilla V, Malakounides G. Outcomes of pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment: a systematic review. Eur J Pediatr Surg 2023. Epub ahead of print. PMID: 37494954.

30. Chen S, Dai G, Liu P, *et al.* Comparative analysis on the effect of the endoscopic versus conventional treatment for pilonidal sinus: a meta-analysis of controlled clinical trials. Medicine (Baltimore) 2022 ; 101 : e31767.

31. Romic I, Augustin G, Bogdanic B, *et al.* Laser treatment of pilonidal disease: a systematic review. Lasers Med Sci 2022 ; 37 : 723-32.

32. Dessily M, Dziubeck M, Chahidi E, *et al.* (2019) The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. Tech Coloproctol 23:1133–40.

33. Algazar M, Zaitoun MA, Khalil OH, Abdalla WM. Sinus laser closure (SiLaC) versus Limberg flap in management of pilonidal disease: A short-term non-randomized comparative prospective study. Asian J Surg 2022 ; 45 : 179-183.

34. Ersavas C, Erginel B, Yanar F, *et al.* Endoscopic pilonidal sinus treatment (EPSIT) versus sinus laser therapy (SiLaT) for sacrococcygeal pilonidal sinus. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne 2023 ; 18 : 144-8.

35. Bütter A, Hanson M, Van Houwelingen L, *et al*. Hair epilation vs surgical excision as primary management of pilonidal disease in the pediatric population. Can J Surg 2015 ; 58 : 209-11.

36. Halleran DR, Onwuka AJ, Lawrence AE, *et al*. Laser hair depilation in the treatment of pilonidal disease: A systematic review. Surg Infect (Larchmt) 2018 ; 19 : 566-72.

37. Demircan F, Akbulut S, Yavuz R, *et al.* The effect of laser epilation on recurrence and satisfaction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease: a prospective randomized controlled trial. Int J Clin Exp Med 2015 ; 8 : 2929-33.

38. Pronk AA, Eppink L, Smakman N, Furnee EJB. The effect of hair removal after surgery for sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a systematic review of the literature. Tech Coloproctol 2018 ; 22 : 7-14.

39. Brewer CF, Correia IFS, Miranda BH. Platelet-Rich Plasma (PRP) for sacrococcygeal pilonidal disease: an updated systematic review and meta-Analysis. World J Surg 2022 ; 46 : 2910-8.

40. Gohar MM, Ali RF, Ismail KA, *et al*. Assessment of the effect of platelet rich plasma on the healing of operated sacrococcygeal pilonidal sinus by lay-open technique: a randomized clinical trial. BMC Surg 2020 ; 20 : 212.

41. Haas S, Sørensen MJ, Lundby L, Pedersen AG. Injection of freshly collected autologous adipose tissue into non-healing wounds after closed incision pilonidal surgery. Tech Coloproctol 2020 ; 24 : 1301-6.

42. Sophie VG, Marlene SJ, Helene HT, *et al.* Injection of freshly collected autologous adipose tissue in complicated pilonidal disease: a prospective pilot study. Tech Coloproctol 2022 ; 26 : 883-91.

Remerciements

- Dr Nadia Fathallah
- Dr Vincent de Parades.

5.

Les cinq points forts

- Le kyste pilonidal concerne 0,7 % de la population, plus fréquemment chez les hommes, avec un pic d'incidence entre 15 et 30 ans.
- Le traitement du kyste pilonidal abcédé ne repose pas sur une antibiothérapie mais sur une incision en urgence.
- La chirurgie d'exérèse est considérée comme le traitement radical de référence.
- Les techniques mini-invasives (dont le laser) simplifient les suites opératoires et permettent une reprise d'activité rapide.
- Les premiers résultats de la prise en charge mini invasive sont encourageants mais doivent être confirmés à long terme.

ALIMENTATION - NUTRITION

ALIMENTATION - NUTRITION

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Intolérance, hypersensibilité, allergie au gluten : comment s'y retrouver ?

Corinne BOUTELOUP (Clermont Ferrand)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant l'allergie au blé :

- ❍ A. L'allergie au blé IgE médiée avec symptomatologie digestive, cutanée et possiblement respiratoire est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte.
- ❍ B. Chez le nourrisson, l'allergie au blé non IgE médiée peut mimer une maladie cœliaque.
- ❍ C. L'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique est une forme d'allergie au blé IgE médiée rencontrée plus communément chez l'adulte et chez l'adolescent.
- ❍ D. Le diagnostic des formes IgE médiée repose sur le dosage des IgE spécifiques d'antigènes moléculaires et des IgG spécifiques d'aliments.
- ❍ E. Le test de provocation orale est le test de référence pour le diagnostic et pour vérifier la guérison.

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant l'allergie au blé induite par l'activité physique :

- ❍ A. Elle est rencontrée plus communément chez l'adulte et chez l'adolescent.
- ❍ B. Elle nécessite la conjonction de l'ingestion de blé et de la pratique d'une activité physique.
- ❍ C. L'ingestion de blé est également mal tolérée en l'absence d'effort physique avec douleurs abdominales et diarrhée.
- ❍ D. Elle est induite par la pratique d'un exercice physique, généralement dans les 2 à 4 heures après l'ingestion de blé.
- ❍ E. Elle peut également survenir lorsque l'ingestion de blé a lieu au décours immédiat d'un exercice physique.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la sensibilité au blé non cœliaque (SBNC) :

- ❍ A. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination pouvant être retenu après avoir écarté une allergie au blé et une maladie cœliaque.
- ❍ B. La prévalence des SBNC auto-diagnostiquées est particulièrement élevée chez les patients atteints de SII, pouvant atteindre 33 % dans certaines études.
- ❍ C. Les symptômes apparaissent dans les heures ou jours suivants l'ingestion de gluten et disparaissent rapidement lorsque le gluten est éliminé de l'alimentation.
- ❍ D. Les IgA anti-transglutaminase peuvent être présents.
- ❍ E. Le régime sans gluten représente la première ligne de traitement.

➔ Comment identifier un trouble du comportement alimentaire (TCA) en consultation d'HGE ?

Gilbert ZEANANDIN (Nice)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les troubles du comportement alimentaire suivants, quel est le plus fréquent ?

- ❍ A. Boulimie.
- ❍ B. Mérycisme.
- ❍ C. Hyperphagie boulimique.
- ❍ D. Anorexie Mentale typique.
- ❍ E. Hyperphagie nocturne.

Question 2

1 seule réponse exacte

Après chirurgie bariatrique, quel est le trouble du comportement alimentaire le plus fréquent :

- ❍ A. Hyperphagie boulimique.
- ❍ B. Boulimie.
- ❍ C. Anorexie mentale.
- ❍ D. Grignotage.
- ❍ E. Hyperphagie prandiale.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les questionnaires de dépistage d'un trouble du comportement alimentaire, quel est celui recommandé par la Haute Autorité de Santé :

- ❍ A. BULIT (Bulimia test).
- ❍ B. YFAS (Yale Food Addiction Scale).
- ❍ C. SCOFF-F (Sick, Control, One, Fat, Food-French en version française).
- ❍ D. EAT-26 (Eating Attitude Test).
- ❍ E. EDI (Eating Disorders Inventory).

➔ Complications nutritionnelles de la chirurgie bariatrique

Ginette FOTSING (Lausanne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant la perte de poids après chirurgie bariatrique, laquelle est exacte ?

- ❍ A. La perte de poids observée après sleeve gastrectomie est uniquement le fait de la réduction des ingesta par diminution du volume gastrique.
- ❍ B. Elle peut conduire à une sarcopénie chez 30 % des patients après sleeve gastrectomie.
- ❍ C. Elle est équivalente quel que soit le type de chirurgie réalisée.
- ❍ D. Elle est en lien avec une réduction importante des ingesta durant les premiers mois.
- ❍ E. La reprise pondérale se fait préférentiellement sur la masse musculaire.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant les carences en micronutriments, laquelle est exacte ?

- ❍ A. La carence en vitamine B1 est très fréquente car les sources alimentaires en B1 sont peu répandues.
- ❍ B. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est quasi inexistante après sleeve gastrectomie.
- ❍ C. L'hypochlorydrie après réduction gastrique favorise l'absorption du fer.
- ❍ D. Les suppléments multi-vitaminiques spécifiques assurent un apport adéquat en fer et en vitamine B12.
- ❍ E. Une carence en cuivre peut expliquer une anémie persistante.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant les supplémentations, laquelle est exacte ?

- ❍ A. La prise de suppléments multivitaminiques peut être stoppée au bout de 6 mois après sleeve gastrectomie.
- ❍ B. La supplémentation en calcium doit être prise en dehors du repas en cas d'oxalurie.
- ❍ C. a supplémentation en vitamine B12 ne peut être réalisée que par voie intramusculaire après by-pass gastrique.
- ❍ D. Il est recommandé d'attendre les résultats d'un dosage avant d'initier une supplémentation en vitamine C.
- ❍ E. En cas de carence combinée, les prises de cuivre et de zinc doivent être séparées pour éviter une absorption compétitive.

➔ Quelles recommandations diététiques dans le RGO

Frank ZERBIB (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est l'impact de l'obésité abdominale sur la barrière anti-reflux ?

- ❍ A. Diminution de la pression du SIO.
- ❍ B. Diminution du nombre de relaxations transitoires du SIO.
- ❍ C. Augmentation du gradient de pression abdomino-thoracique.
- ❍ D. Diminution de la course diaphragmatique.
- ❍ E. Aucun impact n'a été démontré.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les facteurs suivants, un seul n'a pas d'effet démontré sur la barrière anti-reflux

- ❍ A. Protéines.
- ❍ B. Graisses.
- ❍ C. Hydrates de carbone.
- ❍ D. Chocolat.
- ❍ E. Vin blanc.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle mesure hygiéno-diététique n'est pas recommandée dans le RGO ?

- ❍ A. Diminution de la consommation d'aliments riches en graisses
- ❍ B. Diminution de la consommation de gluten.
- ❍ C. Diminution de la consommation d'hydrates de carbone.
- ❍ D. Réduction de la consommation de café, thé, sodas.
- ❍ E. Sevrage tabagique.

Intolérance, hypersensibilité, allergie au gluten : comment s'y retrouver ?

Corinne BOUTELOUP

CHU Estaing - Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire - 1 place Lucie et Raymond Aubrac - 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (France)

cbouteloup@chu-clermontferrand.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir différencier allergie, intolérance et hypersensibilité au gluten
- Savoir diagnostiquer ces 3 entités
- Savoir rechercher les pathologies associées
- Connaître les indications et les modalités du bilan de surveillance
- Connaître la prise en charge thérapeutique dans chaque cas

LIENS D'INTÉRÊT

Dr SCHÄR : conférencier ; aide matérielle pour une étude clinique (fourniture d'aliments sans gluten)

MOTS-CLÉS

symptomatologie digestive ; immunité ; blé

ABRÉVIATIONS

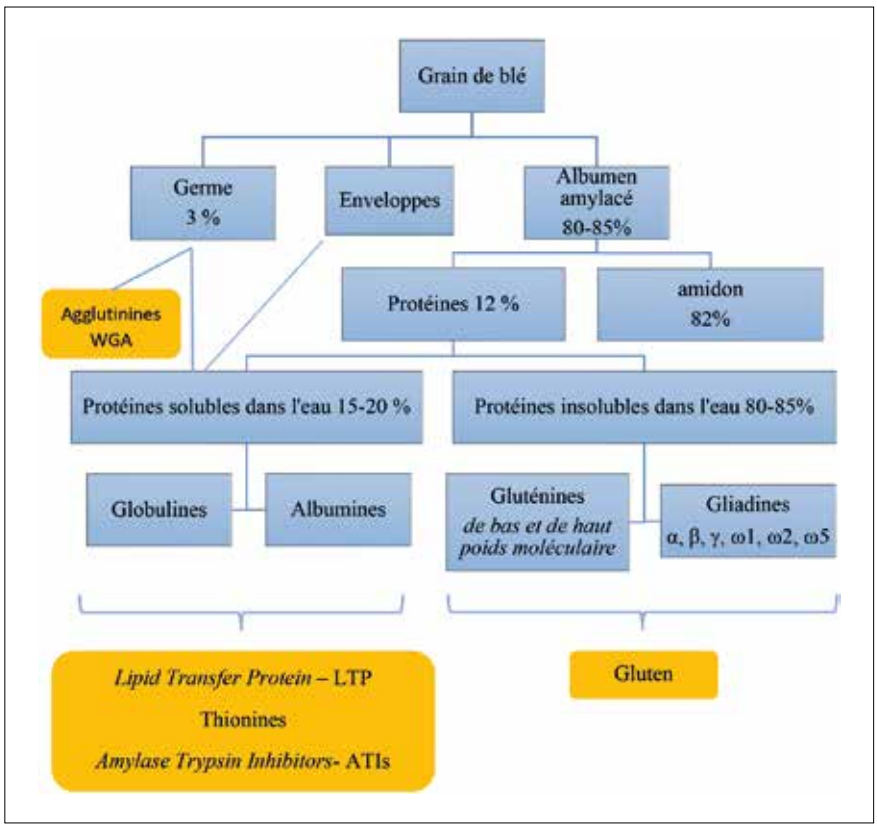
WGA : Wheat-Germ Agglutinin ; LTP : Lipid Transfer Protein ; ATIs : Amylase-trypsin inhibitors ; MC : maladie cœiaque ; AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; HLA : Human Leukocyte Antigen – complexe majeur d'histocompatibilité ; IFN : interferon ; IL : interleukine ; LIE : lymphocytes intra-épithéliaux ; SGNC : Sensibilité au Gluten Non Cœliaque ; SBNC : Sensibilité au Blé Non Cœliaque ; FODMAPs : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols ; SII : Syndrome de l'Intestin Irritable ; TPO : test de provocation orale ; Tg : transglutaminase ; EMA : anti-endomysium ; DGP : deamidated gliadin peptide ; RSG : régime sans gluten ; GSRS : Gastrointestinal Symptom Rating Scale ; FOGD : Fibroscopie oesogastroduodénale ; AFDIAG : association française des intolérants au gluten.

Introduction

Le blé est une des principales céréales consommées dans les pays occidentaux avec le riz, le maïs et l'orge et il constitue la principale source de gluten de notre alimentation. Le grain de blé est composé de vitamines notamment du groupe B, de minéraux, de fibres, de lipides, de glucides, tels les fructanes (polymères de fructose) et surtout l'amidon, et de diverses protéines (figure 1). Les protéines majeures du grain de blé sont les prolamines, elles-mêmes divisées en 2 classes, les gluténines et les gliadines. Elles forment une matrice plus ou moins compacte avec les grains d'amidon et ont la particularité d'être totalement insolubles dans l'eau. Ces prolamines sont à l'origine du gluten quand elles sont en présence d'eau et de forces mécaniques ; le gluten n'existe pas en tant que tel dans le grain de blé. Le germe de blé contient des agglutinines (WGA - Wheat-Germ Agglutinin) qui protègent le grain contre les insectes, bactéries et parasites. Enfin, le blé contient aussi des albumines et des globulines, protéines solubles, parmi lesquelles certaines ont un rôle métabolique et participent au développement du grain, d'autres sont des enzymes intervenant dans la germination, d'autres encore assurent des fonctions de protection du grain comme les *Lipid Transfer Protein* (LTP), les thionines à activité fungique, ou encore les *Amylase-Trypsin Inhibitors* (ATIs) qui protègent contre l'activité hydrolytique des sucs digestifs des insectes parasites. Les agglutinines, globulines et albumines peuvent se retrouver en partie insérées dans le gluten lors de sa formation. Les caractéristiques biochimiques de toutes ces protéines sont à l'origine d'une résistance à la dénaturation thermique et aux enzymes protéolytiques digestives humaines (1). Ces diverses protéines du blé sont reconnues comme étant impliquées dans diverses réactions digestives et/ou extradigestives indésirables dans le cadre d'une allergie, ou d'une maladie cœliaque et, de façon encore controversée, dans la sensibilité au gluten/blé non cœliaque non allergique de description plus récente.

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

Figure 1 : Allergènes du blé - adapté de Ricci et al 2019 (9) et de (1)



Hypersensibilité, allergie et intolérance alimentaires – mise au point nosologique

Les réactions adverses aux aliments désignent l'ensemble des réactions aux aliments et additifs alimentaires ; elles sont multiples et variées et relèvent de différents mécanismes (toxiques, non toxiques, immunologiques ou non immunologiques). On trouve dans la littérature différentes classifications de ces réactions adverses avec une utilisation parfois différente de la même terminologie apportant de la confusion (2, 3) (figure 2).

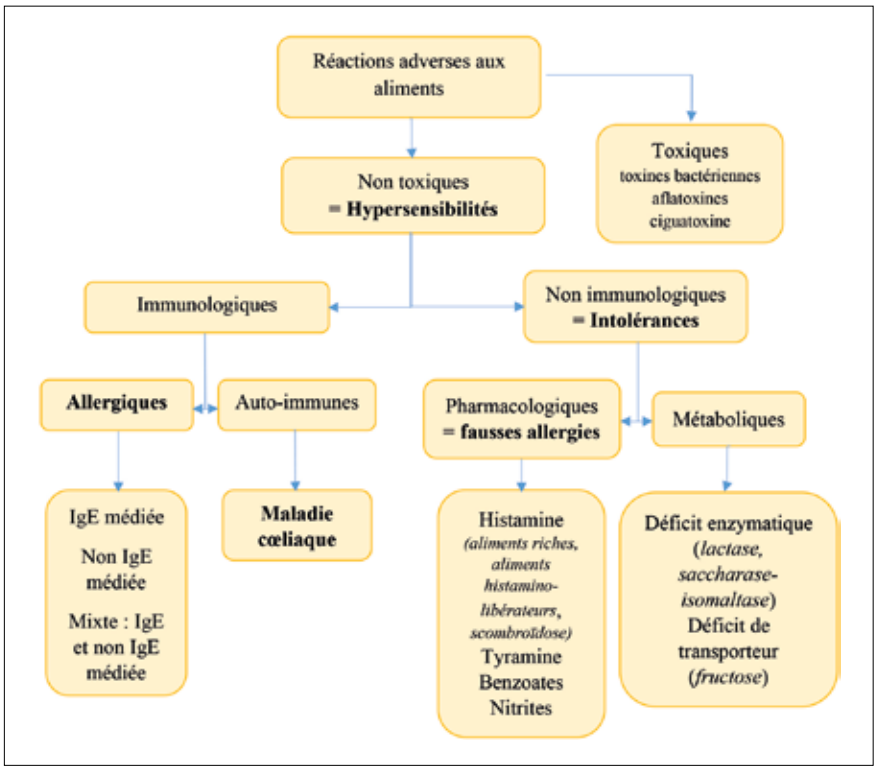
L'hypersensibilité alimentaire est un terme général qui regroupe l'ensemble des réactions indésirables non toxiques déclenchées par l'ingestion d'un aliment, dont le mécanisme physiopathologique peut être soit immunologique, comme l'allergie alimentaire ou la maladie cœliaque, soit non immunologique, comme l'intolérance au lactose.

L'allergie alimentaire implique toujours un mécanisme immunologique avec une réponse immunitaire excessive et spécifique induite contre certaines protéines antigéniques, les allergènes, contenues dans l'aliment. Ces allergènes alimentaires sont encore appelés trophallergènes. La réponse immunitaire inappropriée au contact de l'allergène est la conséquence de la rupture ou du manque d'induction de la tolérance orale, mécanisme immunitaire suppressif qui permet de tolérer ces protéines alimentaires (2). L'allergie alimentaire survient chez des sujets génétiquement prédisposés ou « atopiques » mais résulte d'interactions complexes entre le système immunitaire de l'hôte, l'aliment et différents facteurs environnementaux. Dans la classification de Gell et Coombs, les allergies alimentaires sont des réactions d'hypersensibilité soit de type I, i.e. hypersensibilité immédiate à médiation IgE, les plus fréquentes, soit de type IV, i.e. hypersensibilité retardée à médiation cellulaire) (4).

L'intolérance alimentaire est une réaction adverse d'ordre non immunologique qui peut être :

- métabolique : soit par déficit d'activité enzymatique (intolérance au lactose, par déficit en lactase, ou au sucrose due à un déficit de la saccharase-isomaltase), soit par défaut de transporteur (intolérance au fructose).
- pharmacologique : ce sont les **fausses allergies alimentaires** ou réactions pseudo-allergiques alimentaires comme l'intolérance aux amines biogènes (aliments

Figure 2 : Classification des réactions adverses aux aliments - adaptée de (2) et (3)



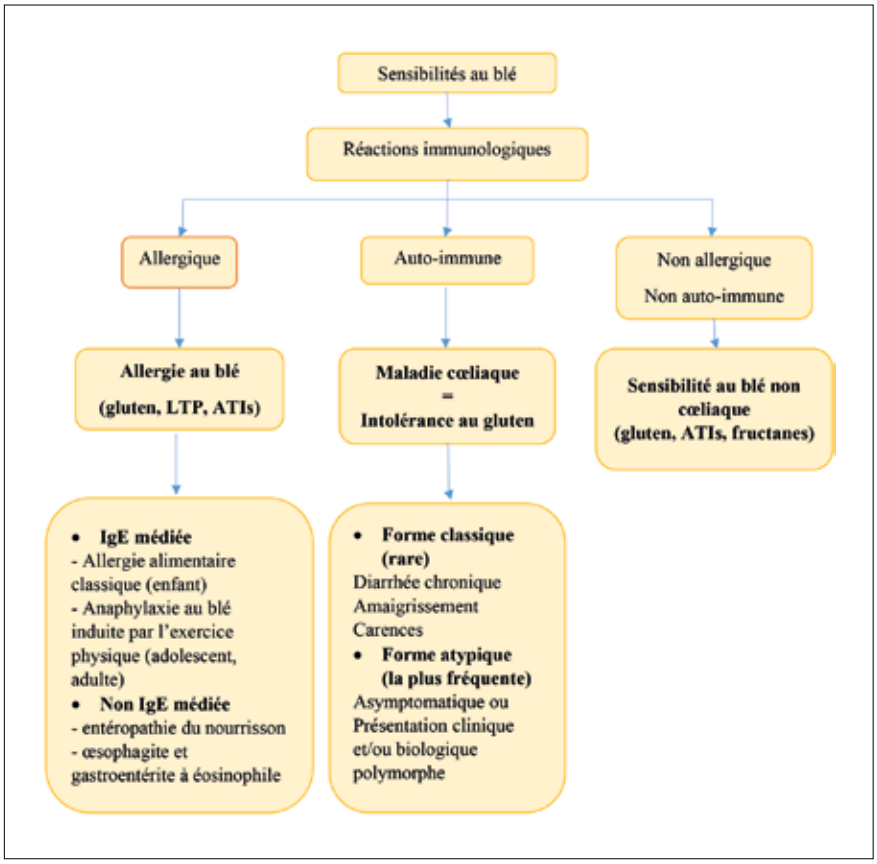
riches en histamine, tyramine) ou les réactions histaminiques liées à des substances histamino-libératrices activant de façon non spécifique les mastocytes par un mécanisme non allergique.

- de mécanismes inconnus.

Allergie, intolérance et hypersensibilité associées au gluten Définitions

Dans le cadre des réactions adverses liées au gluten, l'utilisation de termes « allergie », « intolérance » et « sensibilité » n'est pas toujours superposable à leur définition générale et est source de confusion dans la communauté médicale comme dans le grand public (figure 3).

Figure 3 : Pathologies digestives liées au blé



L'allergie au blé

Il faut parler d'allergie au blé et non au gluten puisqu'elle implique diverses protéines du blé et non seulement celles formant le gluten, et actuellement, plus de 20 allergènes du blé ont pu être répertoriés (5). Il s'agit bien d'une allergie telle que définie ci-dessus avec l'implication d'un mécanisme immunologique. Le blé est un des huit aliments reconnus responsables de la majorité des réactions allergiques alimentaires, notamment chez l'enfant, avec le lait de vache, l'œuf, le soja, la cacahuète, les noix/noisettes, le poisson et les crustacés (6). Il existe également des allergies aux isolats/hydrolysats de gluten, produits dérivés du gluten utilisés dans l'industrie agroalimentaire, qui peuvent être isolées ou associées à une allergie au blé.

Les allergies alimentaires au blé peuvent se manifester sous trois formes (7, 8, 9) :

- l'allergie alimentaire « classique » IgE-médiée avec symptomatologie digestive, cutanée et possiblement respiratoire qui semble plutôt liée aux LTP (Tri a 14) et aux gliadines. Cette forme se rencontre beaucoup plus rarement chez l'adulte que chez l'enfant.
- l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique qui est une forme particulière d'allergie au blé IgE médiée rencontrée plus communément chez l'adulte et chez l'adolescent (10). Elle serait plutôt liée à la gliadine ω-5 (Tri a 19) et aux ATIs. Cette réaction allergique nécessite la conjonction de deux facteurs, l'ingestion de blé et la pratique d'une activité physique alors que, séparément, ces deux facteurs ne provoquent aucune réaction adverse. D'autres cofacteurs que l'exercice physique comme les AINS et l'alcool peuvent également favoriser cette forme particulière d'allergie au blé. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer l'induction de symptômes allergiques en présence de cofacteurs et celle qui semble la plus probable, au vu d'études récentes, est une augmentation de la perméabilité intestinale par relâchement des jonctions serrées en lien avec l'inhibition de la production de prostaglandines dans les entérocytes (11, 12).
- l'allergie alimentaire non-IgE médiée, qui semble de plus en plus fréquente chez l'enfant notamment le nourrisson, responsable de manifestations digestives chroniques sous forme d'une entéropathie (la maladie cœliaque étant le diagnostic différentiel principal) ou encore d'une œsophagite ou d'une gastroentérite à éosinophiles qui ne seront pas traitées dans cet article.

L'intolérance au gluten

L'intolérance au gluten est un terme mal approprié au vu de ce qui est énoncé plus haut puisqu'il désigne la **maladie cœliaque** (MC), qui est une pathologie induite par un mécanisme immunologique. La MC est une entéropathie d'origine auto-immune, avec une prévalence actuelle de l'ordre de 1 % en Europe et aux États-Unis (13). La toxicité du gluten est favorisée par une prédisposition génétique liée, au moins en partie, aux gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de classe II (13, 14). Les protéines impliquées dans la pathogénie de la MC sont les prolamines du blé, du seigle et de l'orge, qui sont riches en deux acides aminés, la proline (30 %) et la glutamine (15 %). Dans l'avoine, les prolamines sont présentes en bien moindre quantité (5 à 15 %) et cette céréale semble donc pouvoir être tolérée par une majorité des malades.

La physiopathogénie de la MC implique une réponse immune à la fois adaptative et innée (14). La gliadine, fraction immunogène du gluten, résiste à la protéolyse intraluminale et

les fragments incomplètement digérés de gliadine peuvent traverser la paroi intestinale par voie paracellulaire ou transcellulaire. Les molécules HLA-DQ2 (près de 95 % des patients) et HLA-DQ8 (5 %), présentes sur les cellules dendritiques, ont une affinité particulière pour la gliadine déaminée par la transglutaminase intestinale, et forment avec elle des complexes reconnus par les lymphocytes T CD4+ (13, 14). Ainsi, l'entrée de la gliadine et en particulier son fragment peptidique 33-mer, déclenche la réponse immune adaptative avec l'activation des lymphocytes T, la production d'interféron gamma (IFN-γ), cytokine pro-inflammatoire, et la stimulation des lymphocytes B qui produisent différents anticorps (anti-transglutaminase, anti-gliadine, anti-réticuline, anti-endomysium). La réponse immune innée, elle, est caractérisée par la production anormale d'interleukine 15 (IL-15), cytokine pro-inflammatoire, responsable de l'augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et de la destruction des cellules épithéliales par ces LIE d'où l'atrophie villositaire (14). Une augmentation de la perméabilité intestinale et l'existence d'une dysbiose intestinale pourraient être de potentiels facteurs favorisant la survenue de la pathologie (15).

L'hypersensibilité au gluten

À partir de 2009, de nombreuses publications font état d'une nouvelle entité clinique initialement dénommée la sensibilité au gluten non cœliaque – SGNC (Non Celiac Gluten Sensitivity – NCGS) définie comme un syndrome associant symptômes digestifs et extradigestifs liés à la consommation de gluten et régressant sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque (16, 17). Si les premières publications parlaient de pathologie liée au gluten (18), les résultats d'études ultérieures ont montré que d'autres composants du blé (et des autres céréales contenant du gluten) pouvaient être impliqués dans cette pathologie comme les FODMAPs – Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols – et notamment les fructanes (19, 20), ou d'autres protéines telles les ATIs. Aussi, il est admis actuellement d'appeler ce syndrome « Sensibilité au Blé Non Cœliaque – SBNC » (Non Celiac Wheat Sensitivity-NCWS) (17, 21). La relation entre SBNC et le syndrome de l'intestin irritable (SII) reste encore floue.

En l'absence de biomarqueur diagnostique connu, la prévalence de la SBNC est difficile à déterminée : les études en population générale rapportent une prévalence de 0,5 à 13 %, alors que les études de cohortes de SII rapportent une prévalence globale de 3 à 8 % (22). Beaucoup de patients reliant leurs symptômes à la consommation de blé se mettent d'eux-mêmes au RSG sans consulter un médecin. La prévalence de ces SBNC auto-diagnostiquées est particulièrement élevée chez les patients atteints de SII– 11,3 à 33,6 % (21).

La pathogénie de la SBNC est mal connue. Les différents composants du blé potentiellement impliqués (gluten, ATIs, fructanes) pourraient agir seuls ou en synergie et pourraient activer différents mécanismes impliquant une réponse immune innée et adaptative et/ou une voie métabolique (21). L'activation de l'immunité systémique, en réponse à une translocation microbienne liée à une altération de la barrière épithéliale intestinale, paraît jouer un rôle dans la pathogénie de la SBNC (23).

Diagnostic de l'allergie au blé, l'intolérance au gluten et l'hypersensibilité au blé

Le diagnostic de ces trois pathologies n'est pas toujours aisé à faire et il peut être parfois difficile de distinguer l'une de l'autre (tableau 1).

L'allergie au blé

Anamnèse (5, 8, 22)

L'anamnèse est un élément essentiel du diagnostic.

Chez l'enfant, l'allergie au blé IgE-médiée débute le plus souvent dans la première année de vie. Elle prend la forme d'une allergie alimentaire « classique » et se manifeste le plus souvent moins de deux heures, au maximum quatre heures, après l'ingestion. Elle s'accompagne de divers symptômes typiques tels que brûlures, démangeaisons et gonflement au niveau de la bouche et de la gorge (angiœdème), rhino-conjonctivite, rash cutané (eczéma, urticaire aiguë), bronchospasme, douleurs abdominales avec nausées, vomissements, ballonnement et diarrhée, voire, dans les formes les plus sévères, un choc anaphylactique (rare chez le nourrisson). Comme pour les autres allergies alimentaires, il existe une hérédité élevée avec une histoire familiale de pathologies atopiques. La majorité des enfants souffrent également fréquemment de dermatite atopique modérée à sévère (53-87 %), d'asthme (48-75 %) ou de rhinite allergique (34-62 %) et jusqu'à 90 % des enfants ont des allergies à d'autres aliments associées (9).

Dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, l'interrogatoire va chercher à mettre en évidence un lien entre la survenue des symptômes et la pratique d'une activité physique, ainsi que les éventuels cofacteurs (alcool, AINS). Il s'agit en général d'un effort physique important au cours d'une activité sportive mais des cas ont été décrits au cours d'efforts modérés. L'allergie est induite par la pratique d'un exercice physique généralement dans les 2 à 4 heures après l'ingestion de blé mais peut aussi survenir lorsque l'ingestion de blé a lieu au décours immédiat d'un exercice physique. De plus, on observe une grande variabilité entre les patients que ce soit pour le délai entre l'ingestion et l'activité physique qui peut aller de 10 minutes à 4 heures ou pour le délai entre le début de l'activité physique et la réaction allergique qui peut aller de 10 minutes à 1 heure ou encore pour la quantité de blé ingérée déclenchant la réaction. L'ingestion de blé est, en revanche, très bien tolérée en l'absence d'effort physique et inversement l'effort physique sans consommation de blé est également très bien toléré. Les symptômes sont variés allant de l'urticaire généralisée au choc anaphylactique, en passant par un angiœdème, une dyspnée, des céphalées ou encore des symptômes digestifs modérés de type nausée, diarrhée et ballonnement. Les hommes et les femmes sont touchés de la même façon. La présence d'une atopie et d'autres allergies associées est plus rare que dans l'allergie IgE-médiée classique de l'enfant (9).

Les allergies au blé non-IgE-médiées sont responsables de manifestations digestives chroniques chez l'enfant avec un âge moyen de début des symptômes de 17 mois. Le tableau clinique correspond à une entéropathie et ressemble à celui

Tableau 1 : Caractéristiques principales des pathologies liées au blé pour aider au diagnostic

	Allergie	Maladie cœliaque (MC)	Sensibilité au blé non cœliaque (SBNC)
Terrain	Atopie Autres allergies alimentaires Tout âge	Antécédents familiaux de MC Antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes Femme (F/H : 1:3 à 1,5:1) tout âge HLA DQ2/DQ8 (99 % des patients)	Antécédents personnels de maladie auto-immune Femme avant 50 ans HLA DQ2/DQ8 (50 % des patients)
Clinique	**Forme IgE médiée** Symptômes digestifs, cutanés ± respiratoires dans les 2 h (à 4 h) après l'ingestion **Ou** à l'effort physique dans les 2 à 4 h suivant l'ingestion de blé (+/- associé à alcool, AINS) **Forme non IgE médiée** Entéropathie idem MC	**Très polymorphe** Signes digestifs et/ou extradigestifs Forme asymptomatique (bilan de carences, dépistage familial, population à risque)	Symptômes digestifs de type syndrome de l'intestin irritable Symptômes extradigestifs (neurologiques, cutanés, musculosquelettiques)
Examens complémentaires	- Prick-tests (allergie IgE médiée) - Patchs-tests (allergie non-IgE médiée) - IgE spécifiques d'allergènes alimentaires et moléculaires - Test de provocation orale (en milieu hospitalier)	- IgA anti-Tg et/ou EMA positifs - Si déficit en IgA, IgG anti-Tg et IgG anti-DPG positifs - Biopsies duodénales et bulbaires : atrophie villositaire + LIE > 25 % - Marsh 1 à Marsh 3c	**Eliminer une allergie au blé et une maladie coeliaque** - IgE négatifs - Prick-test/patch-test négatifs - IgA/IgG anti-Tg, EMA et DPG négatifs - IgG anti-gliadine native positifs (50 %) - Biopsies duodénales et bulbaires : Marsh 0 à Marsh 1 - Test d'éviction/réintroduction en double insu (à défaut en ouvert) avec évaluation des symptômes par GSRS modifiée

Anti-Tg : anti-transglutaminase ; EMA : anti-endomysium ; DPG : gliadine déaminée ; LIE : lymphocytes intra-épithéliaux ; GSRS : Gastrointestinal Symptom Rating Scale – l'échelle modifiée intègre les symptômes extradigestifs

de la maladie cœliaque avec une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal et cassure de la courbe de poids, mais le plus souvent, les biopsies ne retrouvent qu'une duodénite avec infiltrat inflammatoire non spécifique ou à éosinophiles et dans moins de 2 % des cas une atrophie villositaire partielle. Ces formes allergiques non-IgE-médiées s'observent, la plupart du temps, chez des individus atopiques présentant d'autres maladies allergiques comme l'asthme ou la rhinite allergique.

Examens complémentaires

Le diagnostic d'allergie repose sur les prick-tests cutanés (allergie immédiate IgE-médiée), les patch-tests cutanés (allergie retardée non-IgE-médiée), la détection *in vitro* d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires (RAST) ou plus récemment, spécifiques d'allergènes moléculaires identifiés (ImmunoCAP™, ISAC™) et les tests fonctionnels (régime d'éviction et tests de provocation) (5, 8, 22, 25).

Dans le cadre de l'allergie au blé, le prick-test cutané est réalisé soit avec l'aliment natif (une bouillie de farine de blé et eau) soit avec des extraits commerciaux de gluten. Dans l'allergie IgE-médiée, la valeur prédictive négative est excellente, par contre, un test positif ne permet pas de faire la distinction entre allergie et sensibilisation et il existe fréquemment des faux positifs par des réactions croisées avec l'allergie aux pollens de graminées fourragères signant une faible spécificité du prick-test au blé. Les prick-tests sont peu contributifs dans l'allergie au blé non-IgE médiée.

Le patch-test au blé semble être un meilleur examen pour affirmer le diagnostic, avec des meilleures sensibilités, spécificité et valeurs prédictives positive et négative que les prick-tests, notamment chez l'enfant, dans le cadre d'une dermatite atopique et dans l'allergie au blé non-IgE-médiée.

Les RAST sont plus sensibles que les prick-tests mais peu spécifiques en raison également d'une réactivité croisée avec les pollens de graminées. De plus, leur négativité n'élimine pas la possibilité d'une allergie alimentaire non-IgE-médiée.

Pour le diagnostic de l'allergie IgE-médiée, plusieurs dosages d'IgE spécifiques sont disponibles pour le blé (9, 24) : blé (f_4) mais qui ne dose pas les IgE vis-à-vis des prolamines ; gluten (f_{79}) ; gliadine (f_{98}) ; rTri a 14 LTP (f_{433}) qui ne serait positif qu'en cas de sensibilisation au blé et non en cas de sensibilisation aux graminées fourragères ; rTri a 19 ω-5 gliadine (f_{416}) qui est hautement fiable et maintenant largement utilisé pour le diagnostic de l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, bien qu'il puisse être pris en défaut dans 20 % des cas, et qui peut aussi être positif dans l'allergie au blé IgE-médiée sans anaphylaxie induite par l'exercice ; Tri a aA/TI spécifiques des ATIs. Le résultat des IgE est à confronter à la clinique et aux résultats des prick-tests. Si tous les éléments concordent, la probabilité diagnostique est suffisante pour éviter un test de provocation orale (TPO).

De nouveaux tests fonctionnels émergent : le test d'activation des basophiles *in vitro* en cytométrie de flux, a une excellente spécificité et une valeur prédictive négative supérieures aux

prick-tests et aux IgE. Il n'est pas recommandé en première intention en France mais a un intérêt quand les autres tests donnent des résultats discordants ou non contributifs (5, 24) et il pourrait être une bonne alternative pour les patients à risque élevé de réactions anaphylactiques sévères, les limites d'utilisation étant un accès restreint en dehors des centres spécialisés (25).

Le TPO, effectué en milieu hospitalier, est considéré comme le gold standard pour le diagnostic car seul capable de rendre compte d'une réelle allergie alimentaire et de la différencier d'une simple sensibilisation et aussi le seul moyen de vérifier la guérison de l'allergie (25). Un TPO standardisé en ouvert est généralement suffisant dans la majorité des cas et le TPO en double aveugle contre placebo ne sera réalisé qu'en cas de TPO en ouvert non concluant.

Dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire avec la mise en évidence du lien entre ingestion de blé et activité physique et par le dosage des IgE notamment les rTri a 19 ω-5 gliadine (f_{416}). Il pourra être conforté par la positivité d'un TPO associant l'ingestion de blé suivi d'un effort physique, avec et sans cofacteur, alors que les tests avec blé seul ou effort seul sont négatifs (9).

Depuis le début des années 2000, des dosages d'anticorps IgG à divers aliments dont le blé sont proposés par divers laboratoires privés à des coûts élevés et non pris en charge par l'assurance maladie. Ces tests IgG ne permettent absolument pas de diagnostiquer une allergie alimentaire ni même une sensibilité alimentaire quelle qu'elle soit. Ces IgG témoignent uniquement d'un contact de l'organisme avec l'aliment. Leur utilisation n'est pas recommandée (25).

L'intolérance au gluten

Le diagnostic de la MC est le plus souvent facile à faire quand la maladie est évoquée, le problème principal est de savoir y penser devant des manifestations cliniques atypiques, non spécifiques ou des anomalies biologiques isolées (13, 14).

Chez l'enfant, la présentation clinique traditionnelle comporte un retard de croissance pondérale et des signes digestifs avec, dans 50 % des cas, une malabsorption à l'origine d'une stéatorrhée et créatorrhée, d'une entéropathie exsudative et de carences (fer, folates, calcium, vitamine D…). On peut observer classiquement une cassure de la courbe de poids vers l'âge de 6 mois après l'introduction des farines. Mais d'autres présentations cliniques sont possibles et de plus en plus reconnues par les pédiatres qu'elles soient digestives (constipation, vomissements, douleurs abdominales) ou extradigestives ; la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) reconnaît ainsi comme manifestations extra-digestives associées à la MC : hypoplasie de l'émail dentaire, ostéopénie, ostéoporose, retard statural, retard pubertaire, anémie ferriprive, aménorrhée, fatigue, aphtose buccale récurrente, fracture et anomalies biologiques hépatiques (26).

Chez l'adulte (70 % des cas ont plus de 20 ans), la maladie cœliaque peut être diagnostiquée à tout âge, même tardivement (20 % de cas diagnostiqués après 60 ans) et l'obésité n'est pas incompatible avec le diagnostic (17, 27). La forme classique associant diarrhée de malabsorption, amaigrissement voire dénutrition, douleurs abdominales et carences multiples est devenue rare et le diagnostic de MC doit être évoqué devant des formes atypiques avec symptômes extra-digestifs isolés (ostéoporose, aphtose buccale récidivante, anémie isolée par carence martiale ou en vitamine B12, élévation des transaminases, arthralgies, troubles neurologiques, troubles de la reproduction…) ou encore un tableau de syndrome de l'intestin irritable (13, 14, 28, 29).

La suspicion clinique de MC pourra être confortée par la présence d'antécédents personnels de maladie auto-immune ou encore des antécédents familiaux de MC et/ou de pathologies auto-immunes qui doivent donc être rechercher à l'interrogatoire. L'existence d'une prédisposition génétique et l'origine auto-immune de la MC amènent à recommander un dépistage systématique chez les apparentés au premier degré de patients cœliaques (notamment la fratrie) et chez les patients atteints de maladie auto-immune (notamment diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, dermatite herpétiforme…) (13, 28, 29).

En cas de suspicion clinique, la démarche diagnostique est claire : la recherche des IgA anti-transglutaminase (anti-Tg) est recommandée en première intention associée à un dosage pondéral des immunoglobulines (14, 17, 29, 30). Les IgA anti-Tg ont une forte sensibilité et spécificité de l'ordre de 95 % chez les malades cœliaques non traités et plus leur titre est élevé, plus la probabilité d'un vrai positif est élevée (17). Les IgA anti-endomysium (EMA) sont considérés comme un test de confirmation et ne doivent pas être demandés en première intention. Les IgA anti-gliadine déaminée (deamidated gliadin peptide DGP) développés plus récemment sont moins performants que les anti-Tg et en France, ils ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. En cas de déficit en Ig A, présent chez 2 à 3 % des malades cœliaques, la recherche d'IgG anti-Tg est préconisée, leur sensibilité et leur spécificité approchant alors 95 %. La recherche d'IgG anti-DGP couplée à celle d'IgG anti-Tg semble améliorer le résultat et pourrait être le meilleur outil pour identifier les malades cœliaques IgA déficients (17, 29).

Chez l'adulte, le diagnostic doit toujours être confirmé par la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) au cours de laquelle des biopsies doivent être systématiquement réalisées même si l'aspect macroscopique du duodénum apparaît normal (17, 28, 29). En raison d'une hétérogénéité dans la distribution et l'intensité des lésions et de l'existence de formes ultracourtes de MC limitées au bulbe, il est recommandé de faire au moins 4 biopsies post-bulbaires (deuxième ou troisième partie du duodénum) et 2 biopsies bulbaires (à 9 h et 12 h), la combinaison des deux localisations ayant une sensibilité très élevée (100 %) (17). La réalisation de biopsies bulbaires augmente le rendement diagnostique de 9 à 13 % pour les nouveaux diagnostics de MC et retrouve une atrophie villositaire non vue sur les biopsies post-bulbaires chez 14 % des patients avec MC connue (29). Il est également recommandé de ne faire qu'une seule biopsie à chaque passage de la pince à biopsie pour améliorer l'orientation et la conservation architecturale des biopsies (17). Les lésions histologiques caractéristiques sont l'atrophie villositaire et l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). Les autres signes histologiques sont l'hyperplasie des cryptes, la diminution du rapport villosités/cryptes et un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion. La classification de Marsh-Oberhuber reconnaît 5 stades histologiques depuis l'augmentation isolée des LIE (> 30 % ; Marsh I) jusqu'à l'atrophie villositaire totale (Marsh IIIc) (31).

Chez l'enfant, les recommandations de l'ESPGHAN de 2020 concluent que la biopsie duodénale peut être omise chez l'enfant ou l'adolescent symptomatique ou non si les IgA anti-Tg sont supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale et les IgA EMA positifs, sur un second prélèvement (32).

Difficultés diagnostiques

Malgré la qualité et la spécificité des examens disponibles, il n'est pas rare de se trouver confronté à des situations de diagnostic difficile ou incertain. Le diagnostic de MC peut être difficile en raison des difficultés d'interprétation de l'histologie (expertise du pathologiste, nature hétérogène des lésions, absence de spécificité de l'augmentation isolée des LIE – Marsh 1, atrophie villositaire sans augmentation des LIE), de l'existence d'authentiques MC séronégatives (5 à 12 %) ou encore des patients ayant commencé un régime sans gluten (RSG) sans diagnostic établi.

Dans ces cas difficiles, la détermination du typage HLA sera une première étape utile pour éliminer une MC. Les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (molécules HLA) de classe II sont les principaux (mais pas les seuls) facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité à la maladie (35-40 % du risque génétique). Ainsi, 90-95 % des malades cœliaques ont un HLA DQ2 et les 5-10 % restants ont un HLA DQ8. Le typage HLA a donc une forte valeur prédictive négative (> 99 %) et l'absence de HLA DQ2/DQ8 permet d'éliminer le diagnostic de MC (de rares patients -< 1 % - peuvent exprimés DQ7) [17]. En revanche, sa valeur prédictive positive est faible puisqu'environ 30 % de la population générale possède un HLA DQ2.

En cas de sérologies négatives, si la symptomatologie et/ou le contexte sont très évocateurs, avec un HLA compatible, la FOGD doit être faite (28).

En cas de sérologies négatives avec histologie atypique, les autres causes d'augmentation des LIE ou d'atrophie villositaire doivent être éliminées (tableau 2) (17).

Chez les individus HLA DQ2/DQ8 ayant débuté d'eux-mêmes un RSG depuis plus d'un mois, il faut proposer une réintroduction du gluten avant de faire des sérologies et des biopsies bulbo-duodénales. Il n'est pas clairement établi quelle dose de gluten doit être réintroduite et pendant combien de temps pour permettre un diagnostic correct. Les normes habituelles sont 8-10 g de gluten par jour pour une durée de 6 à 8 semaines, la consommation quotidienne de gluten dans les pays occidentaux étant de l'ordre de 10 à 15 g, mais de plus petites doses sur des périodes plus courtes pourraient être suffisantes (22).

L'hypersensibilité au blé

En l'absence de biomarqueurs diagnostiques, la SBNC reste un diagnostic d'élimination, après exclusion d'une MC et d'une allergie au blé, les patients devant avoir conservé une alimentation normale contenant du gluten (17, 21).

Les symptômes de la SBNC se produisent habituellement dans les heures ou jours suivant l'ingestion d'aliments contenant du gluten, disparaissent rapidement lorsque le gluten est éliminé de l'alimentation et récidivent rapidement à la réintroduction du gluten (16, 17). Les symptômes digestifs sont ceux retrouvés dans le SII, en particulier douleurs abdominales, ballonnement et diarrhée. Les symptômes extra-digestifs les plus fréquents sont neurologiques (céphalées ou migraines, fatigue chronique et/ou postprandiale, sensation de tête cotonneuse, d'esprit embrumé « foggy mind », engourdissements des membres), rhumatologiques (arthralgies, douleurs musculaires, fibromyalgie), psychiatrique (anxiété, dépression) ou encore dermatologiques (eczéma, rash) (16, 17, 21). Récemment, il a été montré que la prévalence de l'anémie microcytaire/hypochrome était significativement plus élevée chez les patients avec SBNC que chez les patients avec SII (34,8 *vs.* 17,4 %) (21).

La maladie est retrouvée plus fréquemment chez la femme et le plus souvent avant 50 ans. Il n'y a pas de notion d'hérédité

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de la maladie cœliaque avec ou sans atrophie villositaire en cas de sérologies négatives – Al-Toma, *et al* 2019 [18]

Augmentation des LIE sans atrophie villositaire Marsh 1	Atrophie villositaire avec ou sans augmentation des LIE
• Hypersensibilité alimentaire (lait de vache, soja, poisson, œufs…) • Ulcère gastroduodénal • Gastroduodénite associée à Helicobacter Pylori • Médicaments : AINS, inhibiteur de la pompe à proton • Infections : entérite virale, Giardia, Cryptosporidium • Maladies auto-immunes : Polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite de Hashimoto, sclérose en plaques, entéropathie auto-immune, lupus érythémateux disséminé • Déficit immunitaire commun variable • Réaction du greffon contre l'hôte • Maladies inflammatoires de l'intestin • Pullulation bactérienne • Syndrome de l'anse borgne • Colite microscopique (lymphocytaire et collagène) • Syndrome de l'intestin irritable • Sensibilité au gluten/blé non cœliaque	• Infections : sprue tropicale, Giardia, maladie de Whipple, Mycobacterium avium, entéropathie du SIDA • Sprue collagène • Entéropathie auto-immune • Déficit immunitaire commun variable • Réaction du greffon contre l'hôte • Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn) • Médicaments : colchicine, olmesartan, losartan, mycophenolate mofetil • Chimiothérapie • Immunomodulateurs (anticorps anti-CTLA4) • Gastroentérite à éosinophiles • Entéropathie associée au lymphome T • Déficit nutritionnel • Amylose

LIE : Lymphocytes intra-epithéliaux ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

ou de prédisposition génétique connue dans la SBNC ; à la différence de la MC, seulement 50 % des patients expriment le HLA DQ2 et/ou DQ8, ce qui est cependant supérieur à la population générale (15, 33). De même, plusieurs études montrent que l'auto-immunité est moins fréquente que dans la MC, mais est bien plus fréquente que chez des sujets sains ou avec SII. Environ 25 % des patients avec SBNC ont des pathologies auto-immunes et notamment des thyroïdites et les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés positifs chez un très grand nombre de malades (70 %) (17, 21).

Les anticorps de la maladie cœliaque, anti-transglutaminase, anti-gliadine déaminée et anti-endomysium, sont négatifs. En revanche, les IgG anti-gliadine native (anciens anticorps utilisés pour le diagnostic de la MC) sont retrouvés positifs chez environ 50 % des patients (22, 34).

Sur le plan histologique, la plupart des études considèrent que la muqueuse duodénale est normale (Marsh 0) ou peu altérée avec une augmentation des LIE (> 25/100 entérocytes -Marsh 1) (34). Cependant, les données d'une étude multicentrique récente montrent que, comparés à des sujets contrôles, le nombre de LIE chez les patients SBNC Marsh 0 est significativement plus élevé et le ratio villosité/crypte est significativement plus bas. De plus, chez les sujets SBNC Marsh 0 ou 1, la hauteur moyenne des villosités est significativement plus basse que chez les contrôles (21). Ces modifications histologiques subtiles sont difficiles à utiliser pour le diagnostic de la SBNC et la FOGD avec biopsies duodénales sera surtout réaliser dans l'objectif d'éliminer une MC. S'il existe une augmentation des LIE, il convient bien sûr d'en éliminer les autres causes (tableau 2).

La démarche diagnostique pour la SBNC proposé par le consensus de Salerne comporte deux étapes chez les patients ayant un régime alimentaire normal : la première étape évalue l'effet d'un RSG (contrôlé et d'une durée d'au moins six semaines) sur les symptômes et la deuxième étape évalue l'effet de la réintroduction du gluten en double aveugle contre placebo (avec 8 g de gluten dans une préparation culinaire et non dans des gélules, sur des périodes d'une semaine séparées par un wash-out d'une semaine). L'outil recommandé pour l'évaluation clinique est une version modifiée du Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) incluant des items d'évaluation des symptômes extradigestifs de la SBNC (16). Chez les patients ayant déjà commencé un RSG, seule la deuxième étape sera réalisée. En effet, beaucoup de patients ayant déjà fait seuls la relation entre les aliments avec gluten et leur symptomatologie ont commencé le RSG avant de consulter, parfois depuis plusieurs mois, rendant difficile la démarche diagnostique, d'autant plus que très souvent, compte tenu du bénéfice ressenti avec le RSG, ils ne veulent pas faire de réintroduction-test du gluten. De plus, cette démarche est loin d'être réalisable en pratique clinique à l'heure actuelle en France pour des raisons matérielles, humaines et économiques. Un test d'éviction-réintroduction en ouvert plus facile à réaliser est également proposé mais expose à un manque de spécificité et au risque d'effets placebo et nocebo (22).

Prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance

L'allergie au blé

Les allergies au blé de l'enfant, qu'elles soient IgE ou non-IgE médiées, ont généralement une évolution favorable avec une guérison spontanée au cours de la croissance chez la plupart des enfants. En cas d'allergie IgE médiée, le développement de la tolérance survient chez 59 % des enfants à 4 ans, 69 % à 6 ans, 84 % à 10 ans et 96 % à 16 ans (35). Une surveillance régulière est nécessaire sur le plan clinique, mais aussi pour refaire les examens initialement positifs (prick-tests et/ou patch-tests et/ou dosage des IgE spécifiques). S'il existe des arguments pour une guérison, celle-ci est confirmée par un TPO.

Le traitement repose sur trois éléments : 1) l'éducation du patient et de sa famille avec l'apprentissage du régime d'éviction et du traitement de la réaction allergique ; 2) la mise en place d'un projet d'accueil individualisé pour les enfants scolarisés ; 3) l'immunothérapie orale.

Le régime d'éviction de l'allergique comporte l'éviction du blé (froment, épeautre, kamut®) mais aussi le seigle, l'orge et l'avoine. Le blé noir ou sarrasin qui n'est pas une céréale peut être consommé. Il n'est généralement pas nécessaire d'exclure les sirops de glucose et les dextroses de blé. La règlementation européenne impose sur l'étiquetage des denrées alimentaires la mise en évidence en gras des 14 allergènes à déclaration obligatoire dans la liste des ingrédients et donc les termes *gluten, blé, froment, épeautre, kamut®, avoine, seigle, orge* doivent être indiqués en gras et ce quelle que soit la quantité introduite dans la préparation alimentaire. Dans certains cas, les industriels portent sur leurs produits les mentions « traces de blé », « peut contenir du blé » pour couvrir leur responsabilité lorsque du blé est introduit dans l'usine de fabrication. Sachant que des quantités d'allergènes infimes sont retrouvées dans certains aliments qu'ils portent ou non cette mention préventive sur l'étiquetage, il est admis que la consommation des aliments comportant un tel étiquetage est possible pour les allergiques au blé. De même depuis le 1er juillet 2015, tous les métiers de bouche ont l'obligation d'indiquer la présence des 14 allergènes à déclaration obligatoire dans les denrées alimentaires qu'ils vendent (indication sur la carte de menus ou liste écrite des allergènes présents dans chaque plat tenue à disposition du client pour les restaurateurs, allergènes indiqués sur leur catalogue pour les traiteurs…).

Dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, l'éviction du blé (et apparentés) sera limitée aux 4 à 5 heures précédant un exercice physique ou au décours immédiat d'un exercice physique. Une éviction complète de blé au quotidien est rarement nécessaire mais peut être préférée par certains patients ; elle entraînerait cependant une diminution de la tolérance (10).

Le traitement des manifestations allergiques repose sur les anti-histaminiques et en cas d'anaphylaxie sur l'administration d'adrénaline en intramusculaire suivie d'une surveillance en milieu hospitalier. L'allergique présentant un risque d'anaphylaxie doit avoir en permanence sur lui un stylo d'adrénaline auto-injectable et doit savoir quand et comment l'utiliser (2, 3).

L'immunothérapie orale en cas d'allergie au blé IgE médiée est réservée aux centres spécialisés et ne doit pas être faite en ville. L'immunothérapie orale consiste en l'administration quotidienne par voie orale de blé, avec une augmentation progressive des doses sur plusieurs mois, voire années. Le protocole d'augmentation des doses dépend de la dose réactogène établie lors du TPO.

La maladie cœliaque

Le seul traitement de la MC, à l'heure actuelle, est le régime sans gluten (RSG) strict et à vie, qui nécessite l'éducation et la motivation du patient. La consultation avec une diététicienne spécialisée est fortement conseillée pour expliquer au mieux le RSG avec notamment la lecture de l'étiquetage des denrées alimentaires, mais aussi pour assurer le maintien d'un équilibre nutritionnel avec les alternatives au gluten. Hormis les différentes variétés de blé (blé tendre ou froment, blé dur, épeautre, engrain ou petit épeautre, blé Khorasan ou Kamut®), le RSG exclut également l'orge et le seigle qui contiennent des prolamines génératrices de gluten. L'avoine non contaminée par du gluten est tolérée par la très grande majorité des malades cœliaques (36). L'adhésion stricte au régime sans gluten permet d'améliorer les symptômes et de ce fait la qualité de vie et de diminuer le risque de complications. Le patient devra être encouragé à adhérer à une association de patients nationale (en France, l'AFDIAG – association française des intolérants au gluten).

Le RSG est un régime contraignant, coûteux qui retentit sur la vie sociale des patients et altère la qualité de vie, autant de facteurs qui expliquent la faible adhésion des patients (36-45 %). Ces constatations soulignent le besoin de nouvelles thérapeutiques. La physiopathologie de la MC étant de mieux en mieux connue, de nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées, soit comme alternatives au RSG, soit comme adjuvants au RSG (permettant quelques écarts par exemple), tout en gardant à l'esprit que ces alternatives thérapeutiques se doivent d'être aussi efficaces et sans danger que le RSG dans le cadre d'une maladie bénigne. Différentes pistes sont étudiées chez l'animal et chez l'homme donnant pour certaines des résultats prometteurs nécessitant encore d'être confirmés (15, 17, 37) : modification du blé, résine polymérique piégeant le gluten intraluminal, complément enzymatique pour dégrader le gluten, modulation de l'architecture des jonctions serrées épithéliales contrôlant la perméabilité intestinale, inhibiteur sélectif de la transglutaminase-2, blocage du site de liaison du gluten sur les molécules HLA, action sur les cellules immunitaires ou les molécules de contrôle de la réponse inflammatoire, ou encore induction d'une tolérance par la vaccination. Compte tenu des effets secondaires, les thérapies immunomodulatrices sont réservées aux traitements des formes réfractaires.

Les objectifs finaux de la prise en charge thérapeutique sont l'absence de symptômes et l'obtention d'une réparation complète de la muqueuse intestinale pour diminuer le risque de complications notamment le lymphome du grêle. Une surveillance régulière doit être mise en place d'autant plus qu'il est montré qu'elle augmente l'adhésion au RSG.

La première année, le suivi doit être rapproché pour optimiser les chances d'adhésion au RSG, vérifier la réponse clinique et sérologique au RSG, s'assurer de la reprise ou de la conservation d'un bon état nutritionnel, vérifier la correction des éventuelles anomalies biologiques initiales. Quand la maladie est stable et le patient respecte bien son RSG, le suivi peut être espacé tous les ans, voire tous les 2 ans. La surveillance doit permettre, outre de s'assurer de l'adhésion au RSG, de dépister l'apparition d'autres maladies auto-immunes (notamment thyroïdienne, hépatique ou hématologique) ou la survenue de complications.

L'adhésion au RSG se vérifie à quatre niveaux* (17) *:

1. **L'évaluation clinique** pour s'assurer du contrôle des symptômes ; un nombre important de patients, jusqu'à 30 %, va avoir des symptômes, des anomalies biologiques persistantes après plus de 6-12 mois de RSG. Il s'agit de répondeurs lents pour lesquels il convient 1) de vérifier le diagnostic de MC, 2) de vérifier l'absence d'écarts volontaires ou involontaires au RSG, retrouvés chez 35-50 % des cas, 3) une éventuelle autre pathologie associée notamment une colite microscopique, un syndrome de l'intestin irritable, une intolérance au lactose… En l'absence d'erreur diététique, après plus de 12 mois de RSG strict, il faut suspecter une sprue réfractaire (SR) qui sera confirmée par la persistance à l'histologie d'une atrophie villositaire et d'une augmentation des LIE soit de phénotype normal correspondant à une SR de type 1, soit de phénotype anormal correspondant à une SR de type 2 considérée comme un pré-lymphome ou un lymphome de bas grade car à haut risque d'évolution vers un lymphome T de haut degré de malignité (Enteropathy Associated T cell Lymphoma - EATL) (17). Une relecture anatomo-pathologique centralisée (Hôpital Necker) et une discussion en RCP nationale (Réseau CELAC, HEGP, Paris) sont nécessaires pour confirmer le diagnostic et décider de la prise en charge (27).
2. **L'enquête diététique**
3. **Les dosages des anticorps** qui doivent diminuer dans les mois qui suivent la mise sous RSG strict, les IgG anti-Tg (en cas de déficit en IgA) pouvant rester plus longtemps positifs, voire ne jamais devenir complètement négatifs malgré un RSG strict.
4. **Le suivi histologique** : chez l'adulte, la symptomatologie et les sérologies ne sont pas fiables pour prédire les lésions muqueuses. Sous RSG strict, la disparition des anomalies histologiques peut mettre plus d'un an (40 % des patients), voire 2-3 ans (forme à réparation tardive). Il est raisonnable de proposer un contrôle histologique à 1-2 ans du début du RSG pour s'assurer de la réparation de la muqueuse, notamment dans les formes initiales sévères et chez les sujets de plus de 40 ans. La nécessité et le rythme des contrôles histologiques ultérieurs ne sont actuellement pas codifiés : la réalisation d'un suivi histologique semble logique chez les patients avec MC séronégative, de même qu'un contrôle histologique est indispensable en cas de réapparition des symptômes pour dépister une sprue réfractaire ou un lymphome.

Le risque de complications osseuses telles que : ostéopénie, ostéoporose et fracture osseuse est augmenté chez le malade cœliaque, cet excès de risque étant diminué par le respect d'un RSG strict et la diminution de l'atrophie villositaire. Il est fortement recommandé de faire un dosage plasmatique du calcium, des phosphatases alcalines et de la vitamine D au diagnostic avec contrôle de la normalisation au cours du suivi, ainsi que de réaliser une densitométrie osseuse (DEXA)

chez l'adulte, notamment en cas de malabsorption, de délai diagnostique prolongé, de signes cliniques évocateurs de pathologie osseuse, chez la femme en périménopause ou ménopausée, chez l'homme de plus de 50 ans et en cas d'antécédents de fracture de fragilité. Chez les autres patients, il est recommandé de faire une densitométrie osseuse au plus tard entre 30 et 35 ans (17). En cas de normalité de l'examen initial, un contrôle est préconisé tous les 5 ans ; en cas de densité minérale osseuse abaissée, de persistance d'une atrophie villositaire ou d'une faible adhésion au RSG, un contrôle plus rapproché, tous les 2-3 ans, est proposé.

L'hypersensibilité au blé

Le régime sans gluten impliquant la suppression ou une réduction drastique de tous les composants du blé potentiellement impliqués dans la SBNC s'avère efficace chez une grande majorité de patients diagnostiqués SBNC. Un régime moins strict que celui imposé aux malades cœliaques pourrait être suffisant.

Compte tenu de l'interrelation étroite entre SBNC et le SII, la question de la place du régime pauvre en FODMAPs dans le traitement de la SBNC se pose. Une revue systématique récente sur l'efficacité du régime pauvre en FODMAPs dans l'amélioration des symptômes de la SBNC conclue que le RSG représente la première ligne de traitement, mais qu'une restriction complète de FODMAPs (et pas seulement limitée aux fructanes du blé) peut encore diminuer les symptômes digestifs de patients avec SBNC (38). Dans une étude randomisée récente chez 99 patients avec SII sans constipation comparant l'efficacité à court terme des conseils diététiques usuels, du RSG et du régime pauvre en FODMAPs, aucune différence significative n'a été retrouvé entre les trois interventions sur le taux de répondeurs et sur l'amélioration du score de symptômes ; par contre, les conseils diététiques ont été jugés significativement moins coûteux, plus faciles à mettre en œuvre au quotidien et moins contraignants socialement. Les auteurs recommandent donc les conseils diététiques en première intention chez les SII non constipés, le RSG et le régime pauvre en FODMAPs étant proposés secondairement selon les habitudes alimentaires et le ressenti du patient (39).

Tout comme dans la MC, des alternatives au RSG sont en cours d'évaluation avec des études notamment sur des blés sélectionnés, ou des compléments enzymatiques pour dégrader le gluten ou les ATIs (15, 21).

Il n'y a pas de complications connues de la SBNC, cependant il n'existe pas d'études sur le devenir à long terme de ces patients avec ou sans RSG.

La surveillance de la SBNC ne fait l'objet d'aucune recommandation et elle va donc dépendre du patient et du praticien.

Conclusion

Si les mécanismes physiopathologiques de l'allergie au blé et de l'intolérance au gluten sont relativement bien identifiés, il n'en est pas de même pour la sensibilité au blé non cœliaque. Tout au plus, existe-t-il un accord scientifique pour dire que le gluten n'est pas seul en cause, une proportion importante de patients ayant en fait un syndrome de l'intestin irritable avec une intolérance aux fructanes et d'autres protéines du blé, notamment les ATIs, pouvant être également des facteurs causaux.

L'anamnèse est une étape essentielle de la démarche diagnostique permettant d'orienter les examens complémentaires pour confirmer une allergie au blé ou une maladie cœliaque, le diagnostic de certitude pouvant cependant être dans certains cas difficile. Pour la sensibilité au blé non cœliaque, l'absence de marqueur diagnostic connu en fait un diagnostic d'élimination.

Le régime sans gluten est un traitement commun aux trois entités. Devant être strict et à vie dans la maladie cœliaque, il pourra être partiel dans la sensibilité au blé non cœliaque. Dans l'allergie au blé, il est le plus souvent transitoire chez l'enfant, et restreint à certaines circonstances favorisantes comme l'exercice physique chez l'adolescent et l'adulte.

Références bibliographiques

1. Société Française d'Allergologie. Le blé et ses dérivés. https://www.allerdata.com/spip.php?article126
2. Nancey S, Boschetti G, Flourié B. Allergie et intolérance alimentaire. Post'U 2013 165-176.
3. Turnbull JL, Adams HN Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 3-25.
4. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR, ed. Clinical aspects of immunology. Oxford University Press; 1968: 575-96
5. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, *et al.* Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol 2015;21:7110-9.
6. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:992-1007.
7. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012;10:13.
8. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. World J Clin Cases 2015;3:275-84.
9. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. Medicina (Kaunas). 2019 Jul 23;55(7):400. doi: 10.3390/medicina55070400
10. Faihs V, Kugler C, Schmalhofer V, *et al.* Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: subtypes, diagnosis, and management. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21:1131-5. doi: 10.1111/ddg.15162.
11. Ansley L, Bonini M, Delgado L, *et al.* Pathophysiological mechanisms of exercise-inducedanaphylaxis: an EAACI position statement. Allergy 2015 ; 70 : 1212-21
12. Morita E, Chinuki Y, Kohno K, Matsuo H. Cofactors of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis increase gastrointestinal gliadin absorption by an inhibition of prostaglandin production. Clin Exp Allergy. 2023;53:359–361. DOI: 10.1111/cea.14265
13. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731-43.
14. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet 2018;391(10115):70-81.
15. Serena G, D'Avino P, Fasano A. Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies. Front Nutr. 2020;7:152. doi: 10.3389/fnut.2020.00152.
16. Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015;7:4966-77.
17. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United Eur Gastroenterol J 2019; 7: 583–613
18. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, *et al*. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2011;106(3):508—14.doi: 10.1038/ajg.2010.487
19. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013;145:320-8.
20. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, *et al*. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. Gastroenterology. 2018;154(3):529–539 e522
21. Catassi C, Catassi G, Naspi L. Nonceliac gluten sensitivity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2023, 26:490–494.
22. Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. Cah Nutr Diététique 2016 ; 51 : 248-58
23. Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016;65(12):1930-1937.
24. Chabane H, Dalempira G, Klingebiel C, *et al.* Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 3 : allergie alimentaire. Rev Fr Allergol 2021 ; 61 : 495-524.
25. Santos AF, Riggioni C, Du Toit G, Skypala I. EAACI guidelines on the diagnostic of IgE mediated food allergy. Allergy 2023;78:3057-76.
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54(1):136-60.
27. Bazin T. prise en charge des maladies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ;28 :755-61.
28. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006;131(6):1981-2002.
29. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(8):1396-404.
30. Haute Autorité de santé. Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime; 2007 [www.has-sante.fr/portail/jcms/c 493808/synthesemaladie-coeliaque].
31. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(10): 1185-94.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, *et al*. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 ; 70 : 141-56.
33. Sergi C, Villanacci V, Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. BMC Gastroenterol 2021;21:5
34. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. Medicina (Kaunas). 2021 May 24;57(6):526
35. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(2 Pt 2):e421-8
36. Fayet L, Guex E, Bouteloup C. Le régime sans gluten : les points pratiques. Nutr Clin Metabol 2011; 25: 196-8
37. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, *et al*. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):35-45
38. Fernandes Dias LBA, Kobus RA, Bagolin do Nascimento A. Effectiveness of the low-FODMAP diet in improving non-celiac gluten sensitivity: a systematic review. Br J Nutr. 2022 Nov 3:1-9
39. Rej A, Sanders DS, Shaw CC, *et al.* Efficacy and acceptability of dietary therapies in non-constipated irritable bowel syndrome: A randomized trial of traditional dietary advice, the low FODMAP Diet, and the gluten-free diet. Clin Gastroenterol Hepatol 2022

5

Les cinq points forts

- L'allergie au blé, l'intolérance au gluten (maladie cœliaque : MC) et l'hypersensibilité au gluten sont les trois principales manifestations immuno-allergiques en rapport avec la consommation de blé.
- L'allergie au blé (et non au gluten) peut se manifester sous trois formes : l'allergie alimentaire classique IgE médiée, l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique (plus spécifique de l'adulte) et l'allergie non IgE médiée (plus spécifique de l'enfant et du nourrisson).
- L'hypersensibilité au gluten (« Sensibilité au blé non cœliaque » ou SBNC) est une entité de pathogénie mal connue, proche du syndrome de l'intestin irritable (SII).
- Le diagnostic d'allergie au blé repose sur les tests cutanés et les tests de provocation orale (TPO).
- Le traitement des manifestations allergiques aiguës repose sur les anti-histaminiques ; le régime sans gluten est un traitement commun aux trois entités : strict et définitif en cas de MC, partiel dans le SBNC, transitoire chez l'enfant ou restreint à l'effort chez l'adulte en cas d'allergie au blé.

Comment identifier un trouble du comportement alimentaire (TCA) en consultation d'HGE ?

Gilbert ZEANANDIN

Cabinet des Maladies de l'Appareil Digestif et Nutrition Clinique - Palais Bel Canto, 29, Avenue Malaussena - 06000 Nice (France)
gilbert.zeanandin@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition des troubles du comportement alimentaire (TCA)
- Connaître leur fréquence
- Savoir les rechercher et les identifier en consultation d'HGE
- Savoir orienter la prise en charge du patient atteint de TCA

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Troubles des conduites alimentaires
Troubles Fonctionnels Intestinaux
Dépistage

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) sont des troubles durables caractérisés par une relation altérée à l'alimentation et/ou au poids. Cette altération est caractérisée par une préoccupation pathologique vis-à-vis de cette alimentation et/ou de ce poids et/ou de l'image corporelle (dysmorphophobie) avec comme conséquence un retentissement psychique, somatique et social. Trop longtemps, les TCA ont été stigmatisés, méconnus d'une grande partie du corps médical, et relégués à la seule prise en charge des collègues psychiatres ou des équipes diététiques. Pourtant, les données actuelles sont nombreuses pour reconnaître une interface étroite entre les TCA et les troubles fonctionnels intestinaux (TFI). Quelle que soit l'entité nosologique, les TCA atteignent les 2 sexes, de toute origine, de toute classe socio-économique, et à des âges variables. De plus, la prévalence des TCA semble en augmentation (1-3).

Définition des tca (tableau 1)

Les TCA ont fait l'objet de nombreuses classifications médicales. En psychiatrie, deux classifications principales coexistent : la Classification Internationale des Maladies (développée par l'Organisation Mondiale de la Santé, CIM-11 www.who.int) dont la dernière version remonte à 2018, et le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual, 5e version, www.psych.org) remontant à 2013 (1, 2). Elles consistent en des approches syndromiques et cliniques du diagnostic psychiatrique. La recherche en psychiatrie utilise surtout la classification DSM qui, par ailleurs, a pour vocation d'apporter une aide à la pratique clinique par l'utilisation de critères adaptés au clinicien. Les catégorisations successives des TCA depuis l'existence de ces deux classifications ont subi de nombreuses controverses mais ont permis au fil des années d'offrir une approche plus intégrative du large spectre de ces maladies.

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

Tableau 1 : Classification des troubles des conduites alimentaires selon la classification DSM-V

ANOREXIE MENTALE	BOULIMIE	HYPERPHAGIE BOULIMIQUE
A. **Restriction alimentaire,** conduisant à un poids corporel significativement bas en fonction de l'âge, du sexe, de la trajectoire développementale ainsi que de la santé physique	A. **Survenue récurrente de crises + perte de contrôle**	A. **Survenue récurrente de crises de boulimie + perte de contrôle**
	B. **Comportement compensatoire pour prévenir le gain pondéral (vomissements, laxatifs, jeûne, hyperactivité)**	B. **Au moins 3 critères suivants** - ingestion en très peu de temps - jusqu'à distension abdominale inconfortable - sans faim et sans rassasiement - repas isolé - culpabilité/dégoût
B. **Peur intense de prendre du poids** ou de devenir grosse, ou comportements persistants allant à l'encontre de la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.	C. **Au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois.**	C. **Au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois.**
C. **Altération de la perception du poids** ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou manque persistant de reconnaître la gravité relative à la maigreur actuelle.	D. **Profonde altération de l'estime de soi**	D. **Souffrance marquée**
	E. **Le trouble peut apparaître même sans période d'AM**	E. **Absence de comportements compensatoires**

TCANS (ou EDNOS)
Anorexie atypique
Boulimie ou hyperphagie boulimique faible en fréquence
Purge sans boulimie
Noctophagie (NED)
Autres troubles (mérycisme, PICA…)

D'après le DSM-V, il existe 3 grandes catégories de TCA spécifiés typiques, une quatrième catégorie de TCA spécifiés atypiques (dénommés par les anglo-saxons OSFED pour Other Specified Feeding or Eating Disorder) et une cinquième catégorie englobant les TCA non spécifiés (dénommés par les anglo-saxons UFED pour Unspecified Feeding and Eating Disorder). Les trois TCA typiques sont l'Anorexie Mentale, la Boulimie et l'Hyperphagie Boulimique. Les TCA non spécifiés comprennent : le grignotage, l'hyperactivité, le Pica, le mérycisme, l'alimentation sélective. Le trouble de l'alimentation sélective et évitante (dénommé par les anglo-saxons sous le terme ARFID pour Avoidant Restrictive Food Intake Disorder), classé dans la version précédente du DSM (DSM IV) parmi les TCA non spécifiés, constitue désormais une entité nosologique à part entière. Il constitue un trouble persistant de l'alimentation qui mène à des conséquences médicales significatives, caractérisé par une alimentation restrictive en lien avec une phobie de digérer ou d'ingérer des aliments liquides ou solides, par une altération des caractéristiques sensorielles de la nourriture, et plus généralement un manque d'intérêt général face à la nourriture. Ce trouble fait référence à des troubles de l'alimentation intéressant le nourrisson et les jeunes enfants (pré-adolescents) et donc ne sera pas traité par la suite.

Anorexie Mentale

L'Anorexie mentale (AM) est un trouble des conduites alimentaires qui se manifeste par une préoccupation pathologique et obsessionnelle de l'apparence et une restriction de la prise alimentaire. Elle peut générer une perte de poids parfois importante qui peut engager le pronostic vital. En cas de très faible poids, l'AM peut être accompagnée d'une aménorrhée qui peut être primaire en cas de développement de l'AM avant la période pubertaire, ou secondaire. L'aménorrhée, autrefois critère diagnostique, n'est plus retenue par le DSM-V du fait d'une activité menstruelle discontinue, d'un critère difficilement applicable aux hommes, aux jeunes filles avant leurs premières règles, aux femmes avec une contraception orale ou les femmes ayant une ménopause.

L'anorexie mentale répond à la définition suivante :

- Restrictions énergétiques menant à un poids inférieur au poids normal pour le sexe, l'âge et la taille (IMC< 18,5 kg/m^2 ou> 15 % de perte de son poids de forme) ;
- Peur intense de prendre du poids et de devenir gros, malgré une insuffisance pondérale ;
- Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps (dysmorphophobie), faible estime de soi (influencée excessivement par le poids ou la forme corporelle), ou manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle.

Il est souhaitable de distinguer deux types d'AM :

- de type restrictif : pendant l'épisode d'AM ou sur les 3 derniers mois, le sujet n'a pas, de manière régulière, présenté de crises de boulimie, ni recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (laxatifs, diurétiques, lavements). La perte de poids est le seul fait d'une insuffisance d'apports et d'une dépense énergétique augmentée par une pratique d'exercice physique excessif ;

- de type mixte avec crise de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs : pendant l'épisode actuel d'AM ou sur les 3 derniers mois, le sujet a, de manière régulière, présenté des crises de boulimie et/ou recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs.

Les premiers symptômes peuvent être frustres : troubles fonctionnels digestifs (surtout constipation), troubles de l'intestin irritable, hyperactivité physique, alimentation très sélective.

Boulimie

La boulimie (autrefois dénommée boulimie nerveuse) est caractérisée par un besoin irrépressible de nourriture (« craving ») non sous-tendue par une sensation physique de faim conduisant à l'ingestion d'aliments en excès (très largement au-delà des besoins) sur une très courte période et sans éprouver un quelconque plaisir. Il s'ensuit un sentiment exacerbé de culpabilité et de honte avec mise en place de stratégies visant à prévenir la prise de poids (manœuvres compensatoires) qui sont le plus souvent des vomissements répétés suivis d'une période de restriction alimentaire, moins fréquemment une prise importante de laxatifs. Parfois les crises boulimiques peuvent s'enchaîner sans réelle période de pause (état de mal boulimique).

Selon la DSM-V, la boulimie répond aux critères diagnostiques suivants :

- survenue d'un épisode d'hyperphagie incontrôlée c'est-à-dire d'absorptions alimentaires largement supérieures à la moyenne et en peu de temps (< 1 h) associées à une impression de perdre le contrôle des quantités ingérées ou de la possibilité de s'arrêter ;
- mise en œuvre de comportements compensatoires visant à éviter la prise de poids (vomissements provoqués, prises de laxatifs ou de diurétiques, jeûnes, exercice excessif) ;
- avec une fréquence moyenne d'au moins 1 fois par semaine durant au moins 3 mois ;
- une estime de soi très fortement altérée et perturbée de manière excessive par la forme du corps et le poids ;
- un trouble ne survenant pas exclusivement au cours d'une période d'anorexie mentale.

Comme pour l'anorexie mentale, certains signes d'appel sont souvent retrouvés chez les personnes atteintes de boulimie : une préoccupation excessive de l'image corporelle, une consommation importante de laxatifs, une personnalité impulsive.

Hyperphagie boulimique

L'hyperphagie boulimique (*Binge Eating Disorder* en anglais) est une entité décrite plus récemment, apparue dans la version révisée du DSM-IV et reconnue comme un TCA typique et à part entière depuis le DSM-V.

Elle est très proche de la boulimie : ingestion d'une grande quantité de nourriture sur une courte période, avec une impression de perte de contrôle. À la différence de la boulimie, les manœuvres compensatoires après crise sont absentes. Cette dernière particularité conduit à une prise de poids importante avec un surpoids, voire une obésité.

Selon le DSM-V, les critères définissant l'hyperphagie boulimique sont :

- survenue d'épisodes récurrents d'hyperphagie incontrôlée, c'est-à-dire de prises alimentaires largement supérieures à la moyenne ;
- association à 3 ou plus des caractéristiques suivantes concernant la prise alimentaire :
  - se déroulant sur un intervalle de temps court ;
  - non induite par une sensation physique de faim ;
  - allant jusqu'à un inconfort abdominal marqué ;
  - isolée, en lien avec la honte des quantités ingérées ;
  - associée à un dégoût, de la déprime, de la culpabilité ;
- associée à une détresse psychologique ;
- avec une fréquence moyenne d'au moins 1 fois par semaine pendant au moins 3 mois consécutifs ;
- sans comportement compensatoire.

Les signes d'appels devant faire penser à une hyperphagie boulimique sont : une prise de poids importante, une personnalité impulsive.

Autres TCA spécifiés

Dans le DSM-V, la catégorie « Other Specified Feeding and Eating Disorder » (OSFED) regroupe 5 TCA spécifiés : trois sont proches des grands troubles typiques décrits précédemment mais n'en présentent pas tous les critères de diagnostics (anorexie mentale atypique, boulimie atypique, hyperphagie boulimique atypique) ; les deux autres TCA spécifiés appartenant au groupe OSFED sont le *Purging Syndrome* et le *Night Eating Disorder*.

Anorexie mentale atypique

Le sujet présente une forme proche de l'anorexie mentale typique sans répondre à tous les critères diagnostiques (par exemple : perte de poids non significative, perte de poids significative mais avec un poids normal, absence de peur de grossir…)

Boulimie atypique

Le sujet présente une forme de boulimie où certaines caractéristiques sont manquantes (par exemple : nombre de crises à moins d'une fois par semaine, durée du trouble inférieur à 3 mois…).

Hyperphagie boulimique atypique

L'hyperphagie boulimique est déclarée atypique quand tous les critères habituels font défaut (par exemple : nombre de crises à moins d'une fois par semaine, durée du trouble inférieur à 3 mois, absence de honte ou de culpabilité). L'hyperphagie prandiale est une forme d'hyperphagie boulimique atypique.

Purging Syndrome ou conduites de purge

Il s'agit d'un trouble qui comprend des manœuvres compensatoires visant à influencer le poids mais qui, contrairement à la boulimie, concerne des repas adéquats aux besoins de l'individu. Il est souvent décrit une prise isolée et importante de laxatifs.

Night Eating Disorder *ou syndrome d'hyperphagie nocturne ou noctophagie*

Ce trouble est caractérisé par des épisodes récurrents de prise alimentaire nocturne, après le repas du soir. Cette prise

alimentaire ne doit pas être expliquée par un changement de cycle veille-sommeil, ni par une norme sociale (par exemple période de ramadan). Le trouble provoque une détresse importante et/ou un handicap.

TCA non spécifiés

Le grignotage

Il s'agit d'une forme mineure d'hyperphagie atypique à un degré plus ou moins intense.

L'hyperactivité

Il se caractérise par un besoin irrésistible d'avoir fréquemment une activité physique et/ou intellectuelle importante, qui contribue à contrôler le poids, sans restriction alimentaire ou conduites de purge associées.

Le Pica

Il s'agit de l'ingestion prolongée (plus d'un mois) de substances non comestibles et non nutritives (terre, argile, craie, poussière, pierres, cailloux, plomb, écaille de peinture, cheveux, ...).

Le mérycisme

Il se caractérise par des cycles répétés au décours d'un repas de régurgitations provoquées du contenu gastrique suivies d'une mastication, puis ingestion.

Le trouble de sélectivité et d'évitement alimentaire (Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder, ARFID)

Il s'agit d'une perturbation de l'alimentation ou du comportement alimentaire qui se manifeste par une incapacité chronique à satisfaire les besoins énergétiques et/ou nutritionnels, en dehors de toute indisponibilité de la nourriture, sans lien avec une interdiction religieuse ou culturelle, sans obsession de contrôle pondéral ou de distorsion de la perception du schéma corporel, et non concomitante de symptômes d'anorexie ou de boulimie, non sous tendue par une pathologie organique ou psychiatrique. Elle se rapproche d'une entité appelée l'orthorexie qui se caractérise par une sélection rigoureuse et souvent obsessionnelle de l'alimentation avec une attention extrême concernant la qualité, la composition des aliments et leur caractère « bon pour la santé » (healthy). L'orthorexie, initialement présentée comme un choix libre et positif de manger sain, peut revêtir une dimension pathologique par son accent obsessionnel, une détresse psychologique en cas d'impossibilité à honorer ses règles auto-imposées, à de possibles évictions croissantes, à adopter des pratiques alimentaires dites « purifiantes ou détoxifiantes », altérant le fonctionnement social.

Épidémiologie des TCA

Prévalence des TCA en population générale

La prévalence des TCA est élevée en population générale. D'après la littérature, la prévalence « vie entière » des TCA typiques (AM, boulimie, hyperphagie boulimie) est de 8,4 % chez les femmes et 2,2 % chez les hommes. On note une augmentation nette de la prévalence entre la période 2000-2006 (3,5 %) et la période 2013-2018 (7,8 %) (3). La prévalence des TCA dans leur spectre large, incluant les TCA atypiques, est encore plus élevée, et peut dépasser 20 % chez les jeunes femmes. Les TCA les plus fréquents sont les troubles compulsifs (hyperphagie boulimie typique ou atypique, NED, grignotage), suivis par les troubles boulimiques (boulimie typique et atypique, Pica) et les troubles restrictifs (AM typique et atypique, sélectivité alimentaire, conduites de purge). Les changements de critères diagnostiques au sein du DSM-V par rapport à la version antérieure (DSM-IV) ont entraîné une augmentation de la proportion de TCA typiques avec une diminution relative de la proportion de TCA atypiques ou non classés, ce qui permet d'avoir un phénotypage plus précis des patients dans les études plus récentes (4). Certaines catégories de la population sont plus à risque de TCA : les femmes entre 18 et 25 ans sont les plus à risque d'anorexie restrictive et de boulimie. Le niveau d'étude est inversement proportionnel au risque d'avoir un TCA sauf pour les troubles restrictifs qui sont plus fréquents chez les personnes avec un haut niveau d'étude. Chez les hommes, la période 18-39 ans est la période de vulnérabilité maximale concernant la boulimie et aussi la période de vulnérabilité minimale concernant l'hyperphagie boulimique (5). Le sex-ratio femmes/hommes évolue de 9/1 pour l'AM à 7/3 pour la boulimie et presque 1/1 pour les troubles compulsifs. L'apparition d'un TCA se fait principalement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. En effet 75 % des cas d'AM ont débuté avant 22 ans et 83 % des cas de BN avant 24 ans (6). L'hyperphagie boulimique débute, elle, le plus souvent après 20 ans, parfois après une période restrictive ou boulimique (7). D'après l'étude NORMANUT 3, 14,3 % des patients consultant en médecine générale en Normandie présentaient un TCA (définition large sur la base d'un questionnaire de dépistage SCOFF-F positif). Le médecin n'avait connaissance de l'existence d'un TCA que chez un patient sur 4 (8). Plus de 70 % des personnes atteintes d'un TCA présentent des comorbidités telles que troubles anxieux (> 50 %), troubles de l'humeur (aux environs de 40 %), consommations à risque de substances (> 10 %) (9). Une étude rouennaise récente a souhaité évaluer l'impact de la pandémie Covid-19 sur la prévalence des TCA chez les étudiants. Cette enquête a porté sur une cohorte de 8 897 étudiants universitaires inclus à différentes périodes (1 872 en 2009, 1 217 en 2012, 1 730 en 2015, 1 478 en 2018 et 3 357 en 2021) dont 69 % étaient des femmes (pas de différence entre les 5 périodes d'inclusion) (10). La prévalence des TCA a augmenté entre 2009 et 2021 : 24,0 % en 2009, 23,1 % en 2011, 20,3 % en 2015, 24,9 % en 2018 et 46,6 % en 2021 (p< 0,0001). Chaque catégorie de TCA a été multipliée par deux entre 2009 et 2021 : de 12,0 % à 26,3 % pour les troubles boulimiques, de 4,7 % à 8,4 % pour les troubles hyperphagiques, de 3,7 % à 5,7 % pour les troubles restrictifs. La prévalence des étudiants avec un IMC> 25 kg/m^2 a également augmenté de manière significative, passant de 11,1 % à 18,5 % entre 2009 et 2021 (p< 0,001). La précarité alimentaire, et la santé mentale (dépression et stress) étaient associées significativement à une augmentation du risque de chaque TCA.

Prévalence des TCA en cas de maladies gastro-intestinales

Peu de données sont connues concernant la prévalence spécifique des TCA chez les patients souffrant de pathologies digestives. Une méta-analyse récente de 2022, colligeant 17 études sélectionnées sur une période de publication de presque 70 ans, où les sujets atteints de maladies gastro-intestinales ont été comparés à des sujets sains, ont permis d'apporter un éclairage particulièrement intéressant (11).

TCA et SII

Deux études portant respectivement sur 233 et 456 patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable ont repéré, à l'aide d'un questionnaire, un risque de TCA chez 23 à 25 % des patients (12, 13). Une autre étude portant sur 288 patients référés à un gastroentérologue pour dyspepsie et gastroparésie a identifié un trouble de l'alimentation chez 55 % d'entre eux, 24 % présentant des symptômes propres à un ARFID et 6 % répondant aux critères stricts DSM-V d'un ARFID (14). La prévalence du syndrome de l'intestin irritable chez des patients pris en charge au sein d'unités spécialisés en TCA varie de 42 % à 98 % (15). D'autres études incluant à la fois des patients ambulatoires et hospitalisés, tous souffrant de TCA et suivis prospectivement, ont mis en exergue que la majorité des patients (88-98 %) répondaient à au moins un critère de TFI, et 35-49 % à au moins 3 critères (16, 17). La constipation comme l'incontinence fécale sont les situations gastro-intestinales les plus fréquentes chez les patients TCA, et en particulier chez ceux souffrant d'anorexie mentale où la prévalence de ces symptômes peut concerner jusqu'à 38,5 % d'entre eux (18). La dyspepsie fonctionnelle s'observe chez 90 % des patients souffrant d'un TCA, autant en cas d'anorexie mentale que de boulimie, et se présente essentiellement sous la forme d'un inconfort gastrique post-prandial (19). Ce même constat a été fait en cas d'hyperphagie boulimique (20). Il a été même été suggéré que le mérycisme pourrait être favorisé par un terrain de dyspepsie fonctionnelle (21). Les troubles dyspeptiques sont autant décrits chez les patients souffrant de TCA et hospitalisés que ceux pris en charge en ambulatoire (22).

TCA et troubles de la motricité du tractus digestif

Les troubles moteurs de l'œsophage, le reflux gastro-œsophagien pathologique ou encore la dysphagie ont été rapportés pour la plupart sous forme de cas cliniques de patients atteints de TCA (23). Une large étude rétrospective a identifié sur une cohorte de 206 patientes atteintes d'anorexie mentale une dysphagie oro-pharyngée chez 20 % d'entre elles (24). Sur une cohorte de patients hospitalisés pour anorexie mentale (18 500 patients) ou boulimie (11 500 patients), il a été remarqué que la prévalence d'une achalasie était respectivement 3,4 et 4,2 fois plus élevée que chez des patients témoins (25). Les symptômes de reflux gastro-œsophagien sont fréquents en cas de boulimie et exposent à des risques élevés d'endobrachyœsophage ou d'ulcérations œsophagiennes (26, 27. La gastroparésie est bien documentée autant en cas d'anorexie mentale que de boulimie, et moins bien connus en cas d'ARFID (28-32). Il a été mis en évidence un ralentissement significatif du transit colique autant chez les patients anorexiques que boulimiques (33). Enfin, chez les patientes atteintes d'AM, il est fréquent de décrire un prolapsus rectal malgré le jeune âge et l'absence d'antécédents obstétricaux et chirurgicaux, probablement favorisés par l'hyperpression abdominale par efforts de vomissement, l'abus de laxatifs et lavements, la constipation et l'hyperactivité physique d'une part, et les anomalies des tissus conjonctifs et musculaires secondaires à l'amaigrissement d'autre part (33 bis).

TCA et maladie cœliaque

Une méta-analyse récente colligeant 23 études a rendu compte d'une prévalence de TCA (tous confondus) de 9 % chez les patients atteints de maladie cœliaque dont majoritairement de la boulimie. Le risque de présenter concomitamment un TCA de type anorexie mentale était 1,5 fois plus élevée que dans la population générale. À l'inverse, il était noté un taux de maladie cœliaque chez les patients atteints d'anorexie mentale et de TCA tout confondu d'environ 1 % (34). Une large cohorte nationale suédoise s'intéressant au devenir de 17 959 patients avec maladie cœliaque a observé un risque de 50 % plus élevé de développer une anorexie mentale comparativement au risque dans la population générale (35). Les facteurs prédictifs de présenter un TCA étaient le sexe féminin, un âge élevé, un excès pondéral, une maladie cœliaque de longue date, un tempérament anxieux, un terrain familial de TCA, une mauvaise observance du régime sans gluten, une prédisposition génétique (36-40).

TCA et MICI

Les études qui ont porté sur des patients atteints de MICI rapportent toutes des prévalences élevées de TCA. Dans l'étude de Wabich *et al*. portant sur 109 patients ambulatoires atteints d'une MICI, 13 % étaient à risque de TCA et 81 % présentaient au moins un critère en lien avec un TCA (41). Les sous-populations les plus exposées aux TCA étaient les femmes, les patients à IMC bas, les MICI diagnostiquées dans l'enfance, les patients à terrain anxio-dépressifs et une mésestime de leur schéma corporel. Wardle *et al*., après avoir soumis à 30 patients souffrant d'une maladie de Crohn des questionnaires visant à identifier des TCA, ont rapporté une prévalence significativement plus élevée de tendance à des conduites alimentaires impulsives (42). En mesurant la dimension qualité de vie en lien avec l'alimentation dans une cohorte de 108 patients atteints de maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, Day *et al*. (43) ont constaté un score moyen de qualité de vie en lien avec cette dimension alimentation évalué à 75-84 (sur un total de 145), particulièrement altérée en cas de conduites alimentaires restrictives conditionnées par une appréhension alimentaire et une perte d'appétit. Il n'a pas été relevé de différence entre les deux types de MICI. Une MICI active peut induire des troubles alimentaires de type ARFID dans 17 à 53 % des cas, en lien avec une appréhension alimentaire (44, 45).

TCA et patients en parcours de chirurgie bariatrique

À l'échelle mondiale, en 2015, près d'1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et 609 millions étaient obèses, ce qui représente environ 39 % de la population mondiale (46). Enfin, la nouvelle édition de l'étude Obépi-Roche a montré une prévalence de 30 % pour le surpoids et 17 % pour l'obésité pour l'ensemble de la population française sur l'année 2020. Aussi, la littérature scientifique a souligné l'influence des TCA (*toutes formes confondues*) sur l'apparition d'une obésité. En effet, 28,8 % des patients avec un TCA souffrent ou ont souffert d'obésité au cours de leur vie. Parmi ces patients présentant un TCA et une obésité au cours de leur vie, les patients atteints d'hyperphagie étaient les plus représentés (87,8 %), suivis de ceux atteints de boulimie (33,2 %) et des TCA atypiques (21,2 %), enfin de l'anorexie (4,6 %) (47). Dans une revue systématique publiée en 2016, Montano *et al*. observent une hyperphagie boulimique chez 13 à 27 % des patients inscrits dans un parcours de chirurgie bariatrique alors que sa prévalence est seulement de 2-3 % dans la population générale et de 5 % en cas d'obésité non morbide (48). Une étude prospective monocentrique menée au CHU de Lille a souhaité élargir la recherche de TCA aux OSFED (49). Au total, 150 sujets (73,4 % de femmes) âgés

de 41,25 ans (± 12,25), d'un IMC moyen de 43,3 kg/m^2, ont été soumis à deux questionnaires (Questionnaire of Eatind and Weight Pattern Revised). Si le taux de patients souffrant d'hyperphagie boulimique atteignait seulement 8,72 %, ceux rapportant « manger des quantités de nourriture que la plupart des gens considère comme importantes ou inhabituelles » s'élevait à 76,09 %. Parmi cette population, 52,9 % s'estimait « ne pas être capable de contrôler la façon dont ils mangent ». Par ailleurs, dans ces circonstances de « prises alimentaires inhabituelles » : 68,7 % déclaraient « manger beaucoup plus rapidement que d'habitude », 38,4 % « manger jusqu'à se sentir mal », 75,8 % « manger alors qu'ils n'ont pas vraiment faim », 38,4 % « manger seuls parce qu'ils se sentent gênés », 76,5 % « se sentir déprimés ou dégoûtés d'eux-mêmes ou coupable d'avoir trop mangé ». Les auteurs concluaient qu'une grande proportion des patients obèses sévères présentait des TCA dont la gravité était variable, non répertoriés actuellement, et indispensables à dépister en pré-chirurgie bariatrique pour un meilleur devenir. En effet, la chirurgie bariatrique influe sur les rapports à l'alimentation. La tachyphagie, l'hyperphagie prandiale, et les compulsions pour les aliments sucrés sont améliorées, l'hyperphagie nocturne est stabilisée, en revanche les grignotages progressent (50). Le grignotage est présent chez 17 % à 47 % des patients opérés d'une chirurgie bariatrique (51). Il a été démontré que l'impulsivité et les symptômes dépressifs n'étaient pas corrélés avec la perte de poids, mais les deux sont associés à un comportement alimentaire pathologique (52, 53). D'ailleurs, une meilleure gestion de ses aspects en pré-chirurgie bariatrique par une thérapie cognitivo-comportementale est prédictif d'une meilleure réponse à la perte de poids (54).

Savoir rechercher et identifier les TCA

Le dépistage précoce des TCA constitue un enjeu majeur dans le pronostic de la maladie et de l'adhésion au projet de soins proposés. Il a été montré que les personnes atteintes de TCA consultent plus fréquemment leur médecin traitant que la population générale dans les années précédant le diagnostic. La prise en charge précoce de toute forme de TCA, notamment sub-syndromique (jusqu'à 5 % de la population générale), permet de prévenir le risque d'évolution défavorable (formes chroniques et sévères) et de diminuer le risque de complications (somatiques, psychiatriques et psychosociales). Le repérage précoce est aussi l'occasion de délivrer au patient des informations sur la maladie et ses conséquences. Malgré une étroite interface entre TCA et TFI, il existe une réelle méconnaissance des gastroentérologues dans ce domaine ce qui peut conduire non seulement à un sous-diagnostic, à une errance médicale, à un décrochage du circuit des soins et à un risque élevé de chronicisation. Seule une meilleure connaissance des mécanismes sous-jacents relatifs au lien entre TCA et TFI permettra à tout gastroentérologue d'être éveillé et repérer ces patients.

Mécanismes des troubles fonctionnels intestinaux chez les patients atteints d'un TCA

La physiopathogénie des TCA est complexe, résultant de l'association de différents facteurs biologiques, psychologiques et socioculturels, survenant sur un terrain génétique favorable (55). Les TFI, dont le syndrome de l'intestin irritable est le plus fréquent, reposent sur des mécanismes s'articulant autour de troubles de la motricité, des troubles de l'hypersensibilité viscérale, la dysbiose, les troubles psychologiques et désordres des interactions cerveau-intestin. Par les modifications significatives des apports alimentaires (en excès ou à défaut), par les nombreuses carences induites en macro- et micro-nutriments, par les troubles hydriques (vomissements itératifs ou carence hydrique ou potomanie), les TCA exposent à une franche altération des sécrétions hormonales et neuro-peptidergiques intestinales (ghrêline, CCK, PYY, ...), à une dysfonction de l'immunité circulante et viscérale, à une atteinte des plexus myentériques Ces différentes perturbations vont aboutir à divers symptômes : xérostomie, candidose buccale, trouble de la déglutition par une amyotrophie des muscles pharyngés, pseudo-achalasie, reflux gastro-œsophagien, gastroparésie, constipation sévère, anomalies des fonctions hépatiques, troubles de la statique pelvienne. L'abus de certains traitements comme les laxatifs va engendrer des troubles électrolytiques. À l'instar, les traitements prescrits chez les patients TCA comme les régulateurs thymiques ou les psychotropes peuvent engendrer des troubles hépatiques, des troubles sévères du transit sur le versant constipation avec une accentuation de la dysmorphophobie. Les vomissements chroniques, itératifs et provoqués dans certaines formes de TCA peuvent être source d'une œsophagite peptique plus ou moins sévère, d'un syndrome de Mallory Weiss, d'une gastrite chronique par reflux bilio-gastrique, d'une aggravation d'une constipation par troubles hydro-électrolytiques, de prolapsus rectal. Enfin, il est incontestable que les troubles psychiques intrinsèques aux patients souffrant de TCA jouent un rôle considérable dans la survenue des TFI. Les patients qui souffrent de TCA se plaignent souvent de symptômes anxieux en lien avec de l'anxiété généralisée, de la phobie sociale, des troubles obsessionnels compulsifs. Par exemple, bien des anorexiques ont des symptômes obsessionnels ou compulsifs, sans lien avec l'alimentation (rituels de lavage, de comptage, obsessions phobiques...). Les prévalences des troubles anxieux sont généralement deux à trois fois plus importantes chez les sujets souffrant de TCA qu'en population générale (56). Une étude en milieu hospitalier chez des patients présentant une anorexie mentale ou une boulimie retrouvait des troubles de l'humeur chez respectivement 75 % et 85 % d'entre eux (57). Il existe des arguments démontrant un lien entre perturbations du microbiote et dépression (58, 59). Cette potentielle dysbiose en lien avec un terrain anxio-dépressif pourrait exacerber l'hypersensibilité viscérale.

Comment dépister les TCA en gastroentérologie chez le patient ambulatoire

Cette question doit être en ligne de mire chaque fois qu'une situation de TCA est suspectée. Pour autant, le dépistage et le diagnostic sont difficiles car il existe souvent un déni ou une dissimulation du trouble, et rares sont les patients qui l'évoquent spontanément. Bien que la classification des TCA aide à leur diagnostic pour un non expert comme le gastroentérologue, le diagnostic est plus nuancé d'autant que les TCA n'ont pas toujours des frontières cliniques figées. Les recommandations qui vont suivre ont pour but de fournir au gastroentérologue une aide pour être plus vigilant vis-à-vis de maladies étroitement liées à sa pratique.

Situations à très haut risque

Même si ces situations sont essentiellement observées chez les patients hospitalisés, un certain nombre peuvent se rencontrer en consultation de gastroentérologie. Les troubles hydro-électrolytiques dont l'hypokaliémie est la plus fréquente et la plus morbide par ses conséquences sur le rythme cardiaque. Il s'agit d'une conséquence des vomissements itératifs, de diarrhée par abus de certains laxatifs, ou usage de diurétiques. Une hématémèse secondaire à un syndrome de Mallory Weiss peut être une porte diagnostique. Une cytolyse hépatique parfois majeure avec signe d'insuffisance hépato-cellulaire peut s'observer en cas de perte de poids massive sur une courte période (> 20 % en moins de 6 mois) ou en dessous d'un IMC< 12 kg/m^2. Si l'AM est la situation la plus prédisposante à cette dernière complication, cette dernière peut se voir en cas de perte de poids très importante après chirurgie bariatrique avec un patient qui développe un TCA restrictif.

Situations devant éveiller des soupçons

Certaines sous-populations de patients doivent attirer une attention toute particulière : les étudiants, les sujets avec un antécédent familial de TCA, les sportifs professionnels ou pas à haut niveau, les mannequins, les patients exerçant dans le milieu artistique ou plus largement dans des milieux où l'apparence physique est dominant, les patients ayant un terrain anxio-dépressif exacerbé et non stabilisé, les patients en transition de genre, les personnalités avec perfectionnisme envahissant. Dans certains cas, le clinicien peut percevoir des préoccupations excessives autour de l'apparence, du poids et de l'alimentation, une dysmorphophobie, une volonté de contrôle et de maîtrise, un manque de flexibilité mentale, l'apparition récente d'un végétarisme. D'autres situations doivent éveiller une attention toute particulière : variations pondérales (perte ou gain) inexpliquées par une organicité, signes cliniques ou biologiques faisant suspecter des vomissements ou la prise de diurétiques ou de laxatifs, échecs successifs de thérapeutiques symptomatiques bien conduites, troubles de la motricité œsophagienne ou gastrique sans organicité sous-jacente, une aménorrhée primaire ou secondaire.

Outils de dépistage

Dans une revue bibliographique approfondie, S. Chelali a répertorié 71 échelles utilisées pour l'évaluation des TCA, avec 3 types d'outils : les auto-évaluations des TCA (83 %), les interviews standardisées (14 %) et les échelles d'observation directe (2,3 %). Plus de la moitié des outils étaient d'origine anglo-saxonne (66,93 %) (60). Parmi les principales auto-évaluations des TCA en français, il peut être cité : SCOFF-F (Sick, Control, One, Fat, Food-French dans sa version française), EAT-26 (Eating Attitude Test), BULIT (Bulimia test), EDI (Eating Disorders inventory), YFAS (Yale Food Addiction Sacle). Aucun de ces questionnaires ne permet une exhaustivité de diagnostic des différents TCA et chacun aborde les TCA au travers d'approches différentes. De plus, ils se structurent en un nombre très variable d'items, ce qui ne les rend pas tous exploitables dans l'espace d'une consultation médicale : SCOFF-F (5 items) repère un niveau de risque de présenter un TCA, YFAS (25 items) mesure les symptômes de dépendance à l'alimentation au cours des 12 derniers mois selon le DSM-IV, BULIT (32 items) évalue des troubles des conduites alimentaires boulimiques en population générale, EAT-26 (26 items) évalue les comportements et attitudes anorexiques, EDI-2 (91 items se structurant en 11 sous-échelles) estime la fréquence avec laquelle les sujets s'attribuent d'éventuelles particularités dans les modalités mêmes de l'alimentation (61-65). Le questionnaire SCOFF utilise un acronyme pour faire référence aux cinq principaux points abordés dans le test (Sick, Control, One, Fat, Food) (tableau 2). Il a été, conçu en 1999, en Angleterre, par Morgan *et al.* pour une utilisation par des non-professionnels, pour évaluer la présence éventuelle d'un trouble alimentaire (61). Le questionnaire SCOFF a été testé et validé dans une population de patientes atteintes de TCA et un groupe contrôle. Sa version française – le SCOFF-F – a été validée en 2008. Ce questionnaire est recommandé par la HAS pour le diagnostic des TCA. Le SCOFF-F a la même validité qu'il soit passé à l'oral ou à l'écrit (66). Il constitue un outil simple, rapide (30 secondes) et d'interprétation facile permettant d'établir un niveau de risque de TCA. Le questionnaire est composé de 5 questions dichotomiques. Un point est attribué pour chaque "oui". Deux réponses positives sont fortement prédictives d'un trouble du comportement alimentaire. Néanmoins, le « National Institute for Health and Care Excellence » (NICE) britannique précise que ce questionnaire seul est cependant insuffisant.

Tableau 2 : Questionnaire SCOFF-F

1. Vous faites-vous vomir parce que vous vous sentez mal d'avoir trop mangé ?
2. Vous inquiétez-vous d'avoir perdu le contrôle de ce que vous mangez ?
3. Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en trois mois ?
4. Pensez-vous que vous êtes gros(se) alors que d'autres vous trouve trop mince ?
5. Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ?

Deux réponses sur cinq sont déjà fortement prédictives d'un trouble du comportement alimentaire.

Savoir orienter la prise en charge du patient TCA

La prise en charge des TCA est particulièrement complexe et doit s'appuyer sur une équipe pluri-professionnelle expérimentée capable d'appréhender les aspects nutritionnels, psychologiques et environnementaux. Il est essentiel d'obtenir une alliance thérapeutique avec le patient pour définir les objectifs thérapeutiques et les moyens pour y parvenir.

Une fois un diagnostic de TCA supposé ou confirmé, il est essentiel que le patient bénéficie d'une prise en charge coordonnée réunissant médecin généraliste, psychiatre et/ou psychologue, diététicienne. Les TFI associés aux TCA doivent relever de la même prise en charge que pour tout patient de gastroentérologie. Il est même important de ne pas minimiser ces symptômes chez ses patients car la persistance des TFI peut constituer un frein majeur à une évolution favorable globale. En cas de TFI de type SII et pour lequel un régime pauvre en FODMAP a été prescrit, le TCA ne peut être évalué et traité qu'une fois le patient sorti de la phase d'exclusion globale. L'Association des

Gastroentérologues Américains recommande de rechercher un risque de TCA chez tous les patients traités pour un SII, même s'il n'existe pas de preuve pour penser à une modification du pronostic à co-traiter le TCA par rapport au traitement isolé des symptômes digestifs.

Les données de la littérature sont solides pour reconnaître que les thérapies cognitivo-comportementales sont les modalités thérapeutiques les plus adaptées. Elles ont pour but de travailler sur diverses dimensions : régulariser les caractéristiques de l'alimentation, stratégie de regain pondéral, élargir la qualité et la nature des aliments consommés, prévenir les manœuvres purgatives, travailler sur la perception de l'image corporelle.

Conclusion

Les TCA, de par leurs caractéristiques et leur profil évolutif, exposent à des conséquences gastro-intestinales que tout gastroentérologue doit connaître. De la même manière, de nombreuses maladies digestives peuvent induire un TCA ou exacerber un TCA préalable, que tout gastroentérologue doit savoir repérer. Les morbidités psycho-somatiques sont lourdes, coûteuses et grevées d'un très pauvre pronostic évolutif. Leurs mécanismes multifactoriels sont, pour un certain nombre, communs avec les maladies digestives évoquées et nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle.

Références bibliographiques

1. https://icd.who.int/fr
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition). APA, Washington: 2013. https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm
3. Galmiche M, Dechelotte P, Lambert G, Tavolacci M. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. The American Journal of Clinical Nutrition. 2019;109(5):1402-1413
4. Ornstein RM, Rosen DS, Mammel KA, Callahan ST, Forman S, Jay MS, Fisher M, *et al.* Distribution of eating disorders in children and adolescents using the proposed DSM-5 criteria for feeding and eating disorders. J Adolesc Health. 2013;53(2):303-5
5. Andreeva V, Tavolacci M, Galan P, Ladner J, Buscail C, Péneau S, Galmiche M, *et al.* Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age. Journal of Epidemiology and Community Health, BMJ Publishing Group. 2018;73(1):56-64
6. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset?. Psychiatry Res. 2016;30(238):225-227

7. Haute Autorité de Santé (HAS). Boulimie et Hyperphagie boulimique. Juin 2019

8. Aubry L. NORMANUT 3 : Enquête de prévalence et caractéristiques des troubles nutritionnels chez des patients consultant en médecine générale en Haute Normandie. 2016

9. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe : prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. Curr Opin Psychiatry. 2016;29(6):340-5

10. Tavolacci MP, Ladner J, Dechelotte P. Forte augmentation de la prévalence des troubles du comportement alimentaire chez les étudiants pendant la pandémie COVID-19. Nut Clin Met. 2022;36(1): S28-S29

11. Peters JE, Basnayake C, Hebbard GS, Salzberg MR, Kamm MA. Prevalence of disordered eating in adults with gastrointestinal disorders: A systematic review. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(8):e14278. doi: 10.1111/nmo.14278

12. Melchior C, Desprez C, Riachi G, *et al.* Anxiety and depression profile is associated with eating disorders in patients with irritable bowel syndrome. Front Psychiatry. 2020;10:928

13. Mari A, Hosadurg D, Martin L, Zarate-Lopez N, Passananti V, Emmanuel A. Adherence with a low- FODMAP diet in irritable bowel syndrome: are eating disorders the missing link? Euro J Gastroen Hepat. 2019;31(2):178-182

14. Murray HB, Jehangir A, Silvernale CJ, Kuo B, Parkman HP. Avoidant/restrictive food intake disorder symptoms are frequent in patients presenting for symptoms of gastroparesis. Neurogastroenterol Motil. 2020;32:e13931

15. Hanel V, Schalla MA, Stengel A. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in patients with eating disorders—a systematic review. Eur Eat Disord Rev 2021;29: 692-719

16. Wiklund CA, Rania M, Kuja-Halkola R, Thornton LM, Bulik CM. Evaluating disorders of gut-brain interaction in eating disorders. Int J Eat Disord 2021;54: 925-35

17. Boyd C, Abraham S, Kellow J. Appearance and disappearance of functional gastrointestinal disorders in patients with eating disorders. Neurogastroenterol Motil 2010; 22:1279-83

18. Riedlinger C, Schmidt G, Weiland A, *et al*. Which symptoms, complaints and complications of the gastrointestinal tract occur in patients with eating disorders? A systematic review and quantitative analysis. Front Psychiatry 2020; 11:195

19. Santonicola A, Siniscalchi M, Capone P, Gallotta S, Ciacci C, Iovino P. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. World J Gastroenterol 2012;18:4379-85

20. Santonicola A, Angrisani L, Ciacci C, Iovino P. Prevalence of functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria in Italian morbidly obese patients. Scientific World Journal 2013;2013:532503

21. Zand Irani M, Jones MP, Halland M, *et al.* Prevalence, symptoms and risk factor profile of rumination syndrome and functional dyspepsia: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2021;54:1416-31

22. Burton Murray H, Kuo B, Eddy KT, *et al.* Disorders of gut-brain interaction common among outpatients with eating disorders including avoidant/restrictive food intake disorder. Int J Eat Disord 2021;54:952-58

23. Holmes SR, Gudridge TA, Gaudiani JL, Mehler PS. Dysphagia in severe anorexia nervosa and potential therapeutic intervention: a case series. Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121:449-56

24. Holmes SR, Sabel AL, Gaudiani JL, Gudridge T, Brinton JT, Mehler PS. Prevalence and management of oropharyngeal dysphagia in patients with severe anorexia nervosa: a large retrospective review. Int J Eat Disord 2016;49:159-66

25. Goldacre M, Benians R, Goldacre R. Esophageal achalasia diagnosed in people previously diagnosed with an eating disorder: epidemiological study using record-linkage. Int J Eat Disord 2021;54:2015-18

26. Denholm M, Jankowski J. Gastroesophageal reflux disease and bulimia nervosa—a review of the literature. Dis Esophagus 2011; 24: 79–85

27. Mehler PS, O'Melia A, Brown C, Gibson D, Hollis J, Westmoreland P. Medical complications of bulimia nervosa. Br J Hosp Med 2017;78:672-77

28. McCallum RW, Grill BB, Lange R, Planky M, Glass EE, Greenfeld DG. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. Dig Dis Sci 1985;30:713-22

29. Abell TL, Malagelada JR, Lucas AR, *et al.* Gastric electromechanical and neurohormonal function in anorexia nervosa. Gastroenterology 1987;93:958-65

30. Benini L, Todesco T, Dalle Grave R, Deiorio F, Salandini L, Vantini I. Gastric emptying in patients with restricting and binge/purging subtypes of anorexia nervosa. Am J Gastroenterol 2004; 99:1448-54

31. Inui A, Okano H, Miyamoto M, *et al.* Delayed gastric emptying in bulimic patients. Lancet 1995; 346: 1240] [Devlin MJ, Kissileff HR, Zimmerli EJ, *et al*. Gastric emptying and symptoms of bulimia nervosa: effect of a prokinetic agent. Physiol Behav 2012; 106: 238–42

32. Robinson PH, Clarke M, Barrett J. Determinants of delayed gastric emptying in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Gut 1988;29: 458-64

33. Kamal N, Chami T, Andersen A, Rosell FA, Schuster MM, Whitehead WE. Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Gastroenterology. 1991;101(5):1320-4.

34. Nikniaz Z, Beheshti S, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz L. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and odds of eating disorders in patients with celiac disease and vice-versa. Int J Eat Disord. 2021;54(9):1563-1574.

35. Mårild K, Størdal K, Bulik CM, *et al.* Celiac disease and anorexia nervosa: a nationwide study. Pediatrics 2017;139: e20164367

36. Tokatly Latzer I, Lerner-Geva L, Stein D, Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Disordered eating behaviors in adolescents with celiac disease. Eat Weight Disord 2020; 25:365-71

37. Wagner G, Zeiler M, Berger G, *et al.* Eating disorders in adolescents with celiac disease: influence of personality characteristics and coping. Eur Eat Disord Rev 2015;23:361-70

38. Fraser CN, Möller SP, Knowles SR. Understanding disease-specific and non-specific factors predicting disordered eating in adults with coeliac disease. Appetite 2022;168: 105744

39. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, *et al*. Risk of eating disorders in patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 53-57.

40. Mostowy J, Montén C, Gudjonsdottir AH, *et al.* Shared genetic factors involved in celiac disease, type 2 diabetes and anorexia nervosa suggest common molecular pathways for chronic diseases. PLoS One 2016; 11: e0159593.

41. Wabich J, Bellaguarda E, Joyce C, Keefer L, Kinsinger S. Disordered eating, body dissatisfaction, and psychological distress in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Psychol Med Settings 2020; 27: 310-17.

42. Wardle RA, Thapaliya G, Nowak A, *et al*. An examination of appetite and disordered eating in active crohn's disease. J Crohn's Colitis 2018;12: 819-25.

43. Day AS, Yao CK, Costello SP, Andrews JM, Bryant RV. Food avoidance, restrictive eating behaviour and association with quality of life in adults with inflammatory bowel disease: A systematic scoping review. Appetite 2021;167:105650.

44. Fink M, Simons M, Tomasino K, Pandit A, Taft T. When is patient behavior indicative of avoidant restrictive food intake disorder (ARFID) vs reasonable response to digestive disease ? Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1241-50.

45. Yelencich E, Truong E, Widaman AM, *et al*. Avoidant restrictive food intake disorder prevalent among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1282-89.

46. Chooi, Y. C., Ding, C. & Magkos, F. The epidemiology of obesity. Metabolism 2019;92:6-10.

47. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Mozaffarian D, Swinburn B, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(3):231-240.

48. Montano CB, Rasgon NL, Herman BK. Diagnosing binge eating disorder in a primary care setting. Postgrad Med 2016;128(1):115-23.

49. Andrieux S, Peyrodie C, Bulle G, Jankowski V, Behal H. Troubles du comportement alimentaire de l'obésité sévère : une prévalence trop sous-estimée. PO03 036. Nutrition clinique et métabolisme 2023;37:e23-e54.

50. Conceição EM, Utzinger LM, Pisetsky EM. Eating Disorders and Problematic Eating Behaviours Before and After Bariatric Surgery: Characterization, Assessment and Association with Treatment Outcomes. Eur Eat Disord Rev 2015;23(6):417-25.

51. Pizato N, Botelho PB, Gonçalves VSS, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effect of Grazing Behavior on Weight Regain Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. Nutrients 2017;9(12):1322.

52. Schag, *et al.* The impact of impulsivity on weight loss four yearsafter bariatric surgery. Nutrients 2016;8(11):721.

53. Sarwer DB, Allison KC, Wadden TA, Ashare R, Spitzer JC, McCuen-Wurst C, LaGrotte C, Williams NN, Edwards M, Tewksbury C, Wu J. Psychopathology, disordered eating, and impulsivity as predictors of outcomes of bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2019;15(4):650-655.

54. Ashton K, Heinberg L, Windover A, Merrell J. Positive response to binge eating intervention enhances postoperative weight loss. Surg Obes Relat Dis 2011;7(3):315-20.

55. Bulik CM, Slof-Op't Landt MCT, van Furth EF, Sullivan PF. The genetics of anorexia nervosa. Ann Rev Nutr 2007;27:263–75.

56. Fornari V, Kaplan M, Sandberg DE, Matthews M, Skolnick N, Katz J. Depressive and anxiety disorders, in anorexia nervosa and bulimia nervosa. International Journal of Eating Disorders 1992;12:21-9.

57. Godart NT, Radon L, Curt F, *et al.* Mood disorders in eating disorder patients: prevalence and chronology of ONSET. J Affect Disord 2015;185:115-22.

58. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, *et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil 2014;26(8):1155–62.

59. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, *et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun 2015;48:186–94.

60. Chelali S. Les échelles et questionnaires d'évaluation des troubles du comportement alimentaire : revue systématique. Diplôme d'état de docteur en médecine, thèse, 2010. Rouen : université de Rouen.

61. Morgan JF, Reid F, Lacey JH (1999) « The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders », BMJ (Clinical research ed.) 1999;319 (7223):1467-1468.

62. Brunault P, Ballon N, Gaillard P, Réveillère C, Courtois R. Validation of the French version of the Yale Food Addiction Scale: an examination of its factor structure, reliability, and construct validity in a nonclinical sample. Canadian Journal of Psychiatry 2014;59(5):276-284.

63. Smith MC, Thelen MH. Development and validation of a test for bulimia. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1984;52(5):863-872.

64. Orbitello, B., *et al.,* (2006) The EAT-26 as screening instrument for clinical nutrition unit attenders. Int J Obes (Lond) 2006;30(6):977-81.

65. Criquillion-Doublet S., Divac S, Dardennes R, Guelfi D. Le « Eating Disorder Inventory » (EDI). In. J.D. Guelfi, V. Gaillac et R. Dardennes Psychopathologie quantitative. Masson, Paris, 1995, 249-260.

66. Haute Autorité de santé. (juin 2010) Anorexie mentale : prise en charge. Recommandations de bonnes pratiques. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/argu_anorexie_mentale.pdf.

5.

Les cinq points forts

- Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des maladies complexes à morbi-mortalité élevée.
- Les TCA sont fréquents chez les patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux et les patients en parcours de chirurgie bariatrique.
- Toute perte pondérale inexpliquée et/ou maintien d'un régime exclusif injustifié doit faire rechercher un TCA chez un patient suivi pour troubles fonctionnels intestinaux.
- La version française du questionnaire SCOFF-F est un outil de dépistage simple et reproductible pour dépister un TCA.
- Une prise en charge précoce et pluridisciplinaire d'un TCA est prédictive d'une meilleure réponse thérapeutique.

Complications nutritionnelles de la chirurgie bariatrique

Makougang Ginette FOTSING

Centre de gastroentérologie Beaulieu SA - Avenue de Jomini 8 - 1004 Lausanne (Suisse)
gfotsing@gesb.ch

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents types de chirurgie bariatrique
- Connaître les conséquences nutritionnelles de chaque type de chirurgie
- Connaître le bilan de surveillance à réaliser
- Savoir prendre en charge les conséquences nutritionnelles

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure ne déclare aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Chirurgie bariatrique ; obésité ; micronutriments

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

L'obésité est un enjeu de santé publique majeur et en pleine expansion : lors de la dernière enquête épidémiologique de 2020, sa prévalence était estimée à 17 % de la population générale (1) et une augmentation rapide de l'incidence était notée, surtout dans les groupes d'âge les plus jeunes et pour l'obésité morbide, dont la prévalence a été multipliée par 7 entre 1997 et 2020.

Au vu des résultats décevants des approches diétético-comportementales et médicamenteuses (avant l'avènement des incrétinomimétiques comme les analogues du GLP-1), la chirurgie bariatrique s'est imposée comme l'alternative proposant les meilleurs résultats en termes de perte de poids maintenue sur le long terme. Cette dernière a connu une forte progression durant ces dernières décennies, le nombre d'actes ayant été multiplié par 20 entre 1997 et 2017, portée par la prise en charge de l'Assurance Maladie.

D'après les recommandations HAS de 2009 (2) la chirurgie bariatrique est recommandée en 2e intention après échec des règles hygiéno-diététiques, pour des patients ayant un IMC≥ 40 kg/m^2, ou ≥ à 35 kg/m^2 associé à une comorbidité. Peu importe le type de procédure, les effets bénéfiques attendus sont une perte de poids soutenue dans le temps, une amélioration des comorbidités associées et une survie prolongée. En 2022, l'indication opératoire a été étendue aux patients diabétiques de type 2 en obésité modérée (IMC 30-35 kg/m^2).

Les différents types de chirurgie bariatrique

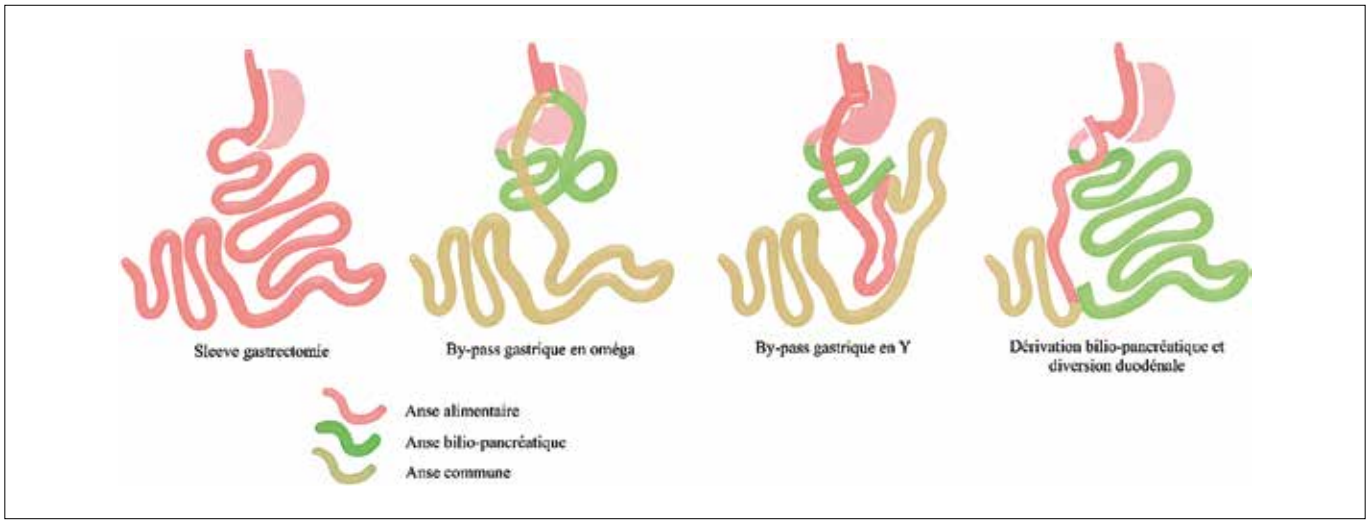
De nombreuses techniques opératoires et montages chirurgicaux ont été décrits au fil des années, et plusieurs nouvelles techniques, y compris endoscopiques, sont en cours de développement. Actuellement, uniquement 4 techniques sont recommandées par la HAS :

- L'anneau gastrique ajustable ;
- La sleeve gastrectomie (SG) ;
- Le by-pass gastrique (BPG) (en version « classique en Y » ou en « omega ») ;
- La dérivation biliopancréatique avec diversion duodénale (DBP).

En France, la SG est l'intervention la plus pratiquée (env. 60 %), suivie du by-pass en Roux-en-Y (30 %). La dérivation biliopancréatique avec diversion duodénale, indiquée chez des patients avec patients avec IMC> 50 kg/m^2 ou comorbi-

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

Figure 1 : Principaux montages chirurgicaux pratiqués en chirurgie bariatrique (avec l'aimable contribution du Dr Jérôme Danion, CHU Poitiers)



dités métaboliques sévères, est la moins pratiquée (1 à 2 % des procédures) et limitée à quelques centres spécialisés (3). En raison de ses résultats moins convaincants et du taux de complications, l'AGA est de moins en moins pratiquée. La figure 1 schématise les différents montages chirurgicaux qui seront développés plus avant, en excluant l'AGA dont l'impact nutritionnel à long terme pose moins de problématiques que les 3 autres.

1. La sleeve gastrectomie ou gastrectomie longitudinale consiste en l'ablation des 2/3 de l'estomac réduisant ainsi son volume à une capacité d'environ 150 ml contre>1 000 ml à l'état physiologique. Outre la réduction purement volumique, elle a également un effet de réduction de la compliance et de la capacité de relaxation gastrique et d'accélération de la vidange gastrique. Bien qu'elle n'implique aucune modification de l'anatomie grêlique, elle a des conséquences sur la production d'entéro-hormones et les capacités d'absorption postprandiales. Elle est considérée comme une chirurgie purement restrictive, mais ces modifications ont aussi pour effet d'induire des modifications dans l'absorption alimentaire.
2. Le BPG par Roux-en-Y est antérieure à la SG mais sa relative plus grande complexité chirurgicale peut expliquer sa moindre diffusion. Elle consiste en une réduction du volume gastrique dont on ne laissera qu'une petite poche de 15-30 ml, combinée à une transposition d'une anse alimentaire d'environ 150 cm qui sera connectée à l'anse biliaire (d'env. 120 cm) *via* une anastomose jéjuno-jéjunale réalisée pour aboucher sur l'anse commune au milieu du jéjunum.
3. Le BPG dit « en omega », à une seule anastomose, est une technique similaire à la BPG en Roux-en-Y. Il consiste en un by-pass direct, en anastomosant directement l'anse biliaire à la partie distale de l'estomac, sans création d'une anastomose grêlo-grêlique supplémentaire. La longueur de l'anse biliaire by-passée conditionne l'importance de la malabsorption. La Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obesité et des Maladies Métaboliques recommande une anse biliaire maximale de 200 cm afin de limiter la survenue de complications.
4. La dérivation bilio-pancréatique avec diversion duodénale consiste à créer un by-pass plus important au niveau grêlique. Une gastrectomie en manchon de type sleeve est réalisée, puis le duodénum est déconnecté de l'estomac et anastomosé à une anse alimentaire. L'anse biliaire restante, comprenant la majeure partie du jéjunum, est anastomosée à l'anse alimentaire très en distalité afin de ne laisser qu'une anse commune d'environ 100 cm jusqu'à la valvule iléocæcale. C'est la chirurgie la plus malabsorptive.

Effets de la chirurgie bariatrique sur la physiologie de la digestion

L'objectif principal de toute intervention bariatrique est la réduction de la quantité de nutriments absorbés et la création d'une balance énergétique déficitaire. L'anneau gastrique est la seule technique qui pourrait être qualifiée de purement restrictive, à savoir un effet uniquement par diminution de la quantité des ingesta. Les autres techniques sont à la fois restrictives et malabsorptives, avec un effet restrictif prédominant pour la SG et un effet malabsorptif prédominant pour le BPG et plus encore pour la DBP. Les conséquences physiologiques des chirurgies bariatriques découlent des modifications induites par l'altération de l'anatomie digestive.

Lors d'une SG, la résection gastrique entraîne, en sus de la réduction volumique, une accélération de la vidange gastrique, et une altération de la production acide avec modification significative du pH duodénal : cela a un impact sur l'activation des enzymes pancréatiques et biliaires. Lors d'un BPG ou d'une DBP, en plus des effets suscités, le court-circuit entéral induit une accélération mécanique du transit et une asynchronie entre enzymes bilio-pancréatiques et bol alimentaire. Ces 2 éléments induisent une malabsorption lipidique.

Après chirurgie bariatrique, on observe également une modification de l'expression de plusieurs entéro-hormones impliquées dans les processus de digestion et de régulation de l'appétit. La ghréline, principale hormone orexigène, est produite en majorité par les cellules fundiques avec une sensibilité à la présence de nutriments. Dans la plupart des

études comparant la SG et la GBP, les taux de ghréline à jeun et en post prandial sont significativement plus bas chez les patients après SG, du fait de l'ablation définitive du fundus. Les résultats sont plus contrastés en ce qui concerne le BPG, avec une réduction rapide les premiers mois, suivie d'un rebond jusqu'aux taux préopératoires, suggérant un effet adaptatif du tube digestif (4). Dirksen *et al.* ont montré chez 33 patients, suivis pendant 1 an post GBP, que les meilleurs répondeurs étaient ceux chez qui la suppression de la ghréline avait été la plus prononcée (5). Les données concernant la DBP-DS sont plus rares, mais tendent à montrer un effet similaire au BPG (6).

D'autres entéro-hormones sont également affectées par la chirurgie bariatrique, notamment le GLP-1. Cette incrétine, produite par les cellules entéro-endocrines du grêle selon un gradient croissant cranio-caudal, a connu un intérêt considérable ces derniers années dans le traitement du diabète, puis de l'obésité. Après chirurgie bariatrique, la sécrétion postprandiale de GLP-1 est fortement augmentée, surtout en cas de BPG. Cet effet est probablement lié à une augmentation de la stimulation par les nutriments sur les cellules productrices du grêle distal. Des modifications similaires ont été constatées pour d'autres entéro-hormones comme la cholécystokinine, le peptide YY et le GIP. Le tableau 1 résume les principaux effets de la SG et du GBP sur les entéro-hormones digestives (7).

En dehors de l'effet direct sur les hormones secrétées par les cellules intestinales, la chirurgie bariatrique a également un effet sur la sécrétion pancréatique notamment sur l'insuline, ainsi que sur la sensibilité à la leptine, par des mécanismes non complètement élucidés, mais expliquant les effets sur le diabète et sur la perte pondérale (8). Le cycle entéro-hépatique est aussi impacté *via* une modulation de la production et de l'action des acides biliaires. La plupart des études de cohorte notent une augmentation des taux pré- et postprandiaux des acides biliaires, plus marqués après BPG qu'après SG, *via* une diminution de la recapture de ces derniers, ce qui contribue (effet souhaité) à la malabsorption lipidique (9).

Cette malabsorption est aggravée par l'insuffisance pancréatique fonctionnelle, secondaire à un asynchronisme entre la production d'enzymes pancréatiques et la progression du bol alimentaire, réduisant le temps de contact entre enzymes et nutriments.

De nombreux travaux ont aussi noté la modification rapide et durable du microbiote intestinal en postopératoire, même si leurs conclusions sont disparates quant à la nature des changements et à l'impact des différents types de chirurgie. Parmi les modifications les plus rapportées, on retrouve une relative surabondance en Protéobactéries et en Bacteroidetes, ainsi qu'une réduction en firmicutes et Bifidobactéries (10). Ces modifications de la composition du microbiote surviennent rapidement en postopératoire et se maintiennent à long terme. Leur impact sur la perte de poids et le mécanisme ne sont pas parfaitement élucidés (11). Toutefois, l'altération de la motilité, la modification du microbiote, la présence d'anses digestives borgnes peuvent favoriser l'apparition d'une pullulation bactérienne aggravant la malabsorption initiale.

Complications nutritionnelles de la chirurgie bariatrique et leur prise en charge

Déficit protéique et sarcopénie

Effet attendu et souhaité de la chirurgie bariatrique, la perte de poids peut dans certains cas être excessive et induire une malnutrition protéino-énergétique. La perte pondérale

Tableau 1 : Modifications de la production et/ou de l'activité des principales entéro-hormones après sleeve et by-pass gastrique, adapté de Brown *et al.* (7).

	Effets physiologiques	modification après sleeve gastrectomie	Modification après by-pass gastrique
Ghréline	↑ appétit ↑ motilité	↓	↓ puis ↔ à long terme
GLP-1 et GIP	↑ satiété ↓ vidange gastrique, motricité digestive ↑ production postprandiale d'insuline	↑	↑
Polypeptide pancréatique (peptide P)	↓ appétit ↓ vidange gastrique ↓ production pancréatique	Stable ou ↓	Stable ou P
CCK	↑ satiété ↑ contraction vésiculaire ↑ production pancréatique exocrine ↓ motricité digestive	↑	↑
PYY	↑ satiété ↓ vidange gastrique, motricité digestive	↑	↑

GLP : glucagon like peptide, GIP : gastric inhibitor peptide, CCK : cholécystokinine, PYY : peptide YY

devrait idéalement se faire exclusivement aux dépens du tissu adipeux excédentaire, ce qui en réalité n'est pas le cas. Il a été estimé qu'à 1 an, environ 21 % du poids perdu en post-chirurgie bariatrique était de la masse maigre (12). Bien que les bénéfices de la perte pondérale surpassent les inconvénients de la perte musculaire, une diminution excessive de masse musculaire risque d'être préjudiciable à long terme. Si cette dernière n'est pas correctement prise en charge, elle conduit à la survenue d'une sarcopénie, facteur de risque majeur péjorant l'évolution de la plupart des maladies chroniques. Dans un travail portant sur 184 obèses opérés par SG, Voican et Nadeau (13) ont mis en évidence une prévalence de 32 % de sarcopénie tomodensitométrique à 1 an postopératoire. Parmi les facteurs prédictifs de la survenue d'une sarcopénie postopératoire figuraient le sexe masculin et l'existence d'une sarcopénie préopératoire (8 % de leur cohorte). La majeure partie de cette perte musculaire a lieu durant les 3 premiers mois postopératoires, en lien avec la faiblesse des apports alimentaires durant cette période, rendant difficile un apport protéique adéquat et renforçant une balance azotée négative. D'autres travaux ont aussi démontré que la perte de masse musculaire était corrélée au pourcentage de perte totale de poids, mais pas au type de chirurgie. De plus, un rebond pondéral s'accompagne souvent d'une reprise de masse grasse sans récupération de la masse musculaire. Dans une RCT de 2015, des patients ayant eu une SG ou un BPG, la prise d'un supplément protéique durant 6 mois en postopératoire a permis une perte plus importante de masse grasse et moins de perte de masse musculaire que les patients sous placebo (14).

Les recommandations récentes du consensus d'experts français suggèrent un apport protéique minimal de 60 g/jour dès les premiers jours postopératoires, pouvant être augmenté à 1,5 g/kg (de poids idéal), y compris *via* l'usage de compléments protéiques. Afin de renforcer l'action de la supplémentation protéique, il est également préconisé l'implémentation de 300 minutes d'activité physique hebdomadaire, dont un minimum de 150 min d'endurance, associées à 2 ou 3 séances de renforcement musculaire (15).

Déficit en micronutriments

La prévention de la survenue de carences en micronutriments est un des défis du suivi au long cours des patients post-bariatriques. Il est aisé de comprendre que plus une chirurgie sera malabsorptive, plus le risque carentiel sera important et plus l'observance et le suivi devront être nécessaires.

Cependant, les patients ayant eu uniquement une SG ne sont pas sans risque et doivent être monitorés de la même façon que les patients ayant eu un BPG, du moins durant les premières années. D'ailleurs, la plupart des recommandations internationales ne distinguent pas spécifiquement les types de chirurgie bariatrique, mais rendent attentives au suivi plus rapproché en cas de chirurgie hautement malabsorptive.

Des déficits en micronutriments sont fréquemment rencontrés chez les patients obèses candidats à la chirurgie, en lien avec une alimentation souvent déséquilibrée et aggravés par les diètes restrictives préalables (16). Cela concerne surtout les vitamines A, B1, B9, B12, C et D, ainsi que le sélénium et le zinc. Dans une étude française portant sur 267 patients, 20 % d'entre eux présentaient au moins 2 carences. Une évaluation diététique, le dépistage des déficits et leur correction en préopératoire est systématiquement recommandée par l'ensemble des sociétés savantes.

En postopératoire, une prise en charge nutritionnelle par un professionnel de santé spécialisé est recommandée. Durant les premières semaines après la chirurgie, les apports oraux drastiquement réduits font que les patients couvrent moins de 50 % de leurs besoins journaliers en micronutriments. Une supplémentation par des combinaisons multivitaminiques est indispensable pour éviter les complications. À plus long terme, il est recommandé de poursuivre cette supplémentation à vie pour les chirurgies malabsorptives, et pendant 2 ans pour la SG, bien que des études aient montré que la prévalence de déficits en micronutriments restait élevée à distance (17). L'observance est la clé, mais rendue difficile par le caractère asymptomatique de la plupart des déficits, le coût financier des suppléments non pris en charge, la lassitude, l'absence de bénéfice clinique ressenti par le patient surtout après obtention du poids-cible. Environ 20 % de patients sont perdus de vue plus de 3 ans après la chirurgie, et beaucoup d'autres sont partiellement ou totalement inobservants 5 ans après une chirurgie (18). Il est à noter que certaines périodes, comme la grossesse, sont particulièrement à risque du fait de besoins accrus.

Nous allons ci-après développer les déficits les plus fréquents et leur prise en charge.

Fer

Elle est la principale carence post chirurgie bariatrique. Elle concernerait entre 10 et 50 % des patients après chirurgie bariatrique (19). Elle est causée par : la diminution de la consommation d'aliments riches en fer, l'hypochlorhydrie qui diminue la réduction du Fe3+en Fe2+ absorbable et la réduction de la surface d'absorption de ce dernier (principalement duodénojéjunale). Elle peut être aggravée par les saignements occultes sur ulcères anastomotiques ou par les règles chez la femme en âge de procréer. Après dérivation bilio-pancréatique, elle peut nécessiter une perfusion IV chez 40 % des patients et une transfusion sanguine chez 18 % d'entre eux (20). La supplémentation devra être préférentiellement par voie orale, mais celle-ci nécessite des apports prolongés, et a une tolérance digestive moyenne, ce qui accroît l'inobservance, surtout en cas de nécessité de cures répétées. Les suppléments multi-vitaminiques disponibles ne permettent pas une couverture optimale des besoins, notamment chez la femme jeune, un dépistage biologique doit être réalisé sans attendre la survenue de signes cliniques. Le dépistage doit être systématique, tous les 3-4 mois la 1re année, puis 1 à 2 fois/an, *via* un dosage de la NFS et de la ferritine, éventuellement complétées par le coefficient de saturation de la transferrine. L'utilisation du fer injectable est recommandée en cas d'anémie< 10 g/L ou de non-tolérance de la voie orale.

Vitamine B12

Du fait de réserves élevées, la survenue de la carence en B12 est souvent tardive. Elle est principalement liée à la diminution de production du facteur intrinsèque *via* la réduction gastrique. Elle est donc systématique après GBP et DBP, mais reste fréquente après SG. Les manifestations cliniques sont surtout hématologiques et neurologiques mais elle peut se révéler par une glossite ou une dysgueusie. C'est le seul micronutriment pour lequel les modalités de supplémentation diffèrent en fonction du type de chirurgie. Le consensus d'ex-

perts français recommande une supplémentation systématique après BPG et DBP, et une surveillance après SG (15). En cas de BPG et de DBP, la supplémentation est systématique et doit être poursuivie à vie. Elle peut être effectuée par voie orale, car une fraction peut être absorbée de façon passive dans l'intestin grêle sans recours au facteur intrinsèque, par une voie non saturable. Comme pour la carence martiale, les produits multi-vitaminiques disponibles sont insuffisants pour éviter une carence. Une dose entre 350 et 1 000 µg par jour serait suffisante en prévention, soit 1 à 2 ampoules de 1 000 µg/semaine. Cela ne dispense pas d'un contrôle régulier puisqu'uniquement 5 % de la B12 administrée est absorbée par voie passive, et que d'autres éléments peuvent perturber cette absorption, comme une pullulation bactérienne. Le recours à une supplémentation intramusculaire sera nécessaire en cas de déficit sévère, de non-observance ou d'inefficacité de la voie orale.

Vitamine B1

La thiamine est une vitamine hydrosoluble essentielle pour le métabolisme énergétique des glucides. Ses réserves dans l'organisme sont limitées et dépendent principalement des apports alimentaires. De nombreuses situations cliniques peuvent conduire à un déficit en thiamine, comme une perte pondérale rapide, un éthylisme chronique ou des vomissements répétés. La prévalence est variable dans la littérature, avec une prépondérance en cas de chirurgie hautement malabsorptive comme la DBP (21). De nombreux cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke ont été décrits chez des patients après chirurgie bariatrique, y compris après SG (22). Au vu de sa gravité clinique et du délai d'obtention des résultats du dosage, une supplémentation systématique avant toute perfusion de sérum glucosé doit être effectuée chez tout patient à risque (éthylisme, dénutrition, perte de poids rapide) et en présence de signes digestifs, neurologiques ou psychiatriques. Elle repose sur une perfusion IV de minimum 100 mg en prévention bien que des doses plus élevées soient utilisées en pratique clinique sans risque, et ce sans attendre les résultats de dosage. En cas de suspicion de Gayet-Wernicke, la posologie est à majorer à 500 mg IV 3x/j pendant 3 jours, suivie d'un relais oral. Ne pas oublier l'adjonction de magnésium pour son rôle de cofacteur de la thiamine pyrophosphokinase.

Calcium et vitamine D

L'absorption du calcium se fait principalement dans le duodénum et le jéjunum proximal et celle de la vitamine D, liposoluble, dans le jéjunum et l'iléon. La carence en vitamine D est extrêmement fréquente en préopératoire, allant jusqu'à 90 % de la population en attente de chirurgie bariatrique (23). En post chirurgie, les produits laitiers peuvent être mal tolérés et les apports calciques recommandés par l'ANSES de 950 mg/jour seront alors difficiles à atteindre. Une supplémentation systématique est préconisée au long cours, aussi bien après DBP et BPG qu'après SG. Elle varie entre 500 et 1 000 mg/j en fonction des apports alimentaires. Il est prescrit en doses de 500 mg réparties sur la journée pour une meilleure absorption. Le calcium sous forme citrate serait mieux absorbé en l'absence d'acidité gastrique, mais les principales préparations pharmaceutiques disponibles sont sous forme de carbonate. Les substitutions de fer et de calcium ne doivent pas être prises ensemble (intervalle minimum de 2 heures) (24). Une substitution suffisante en calcium prise aux repas a également pour effet bénéfique de réduire le risque de formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium après chirurgie malabsorptive.

En raison de la malabsorption lipidique et des besoins importants, les apports en vitamines D sont également rarement atteints par l'alimentation seule. Les formulations combinées calcium et vitamine D sont intéressantes et permettent de limiter le déficit mais sont en général insuffisantes pour éviter une carence en vitamine D qui doit toujours être dépistée. Un complément par apport ponctuel ou régulier de doses élevées sera souvent nécessaire afin d'atteindre le taux sanguin recommandé> 30 ug/L (75 nmol/l). La substitution par voie intramusculaire peut aussi être proposée en cas de difficultés à maintenir ce seuil malgré la supplémentation orale.

Les déficits en calcium et vitamine D peuvent être précocement détectés *via* une élévation de la parathormone (PTH), la calcémie corrigée restant souvent dans les valeurs normales pendant longtemps. La mesure de la calciurie des 24 h permet aussi de s'assurer que les apports sont suffisants. La principale complication en cas d'apports insuffisants et de déséquilibre phosphocalcique est la survenue d'une ostéoporose accélérée. Le risque fracturaire est significativement augmenté 2 ans après chirurgie bariatrique, les montages hautement malabsorptifs étant les plus à risque (25).

Autres vitamines

Hormis la vitamine A en cas de DBP, un déficit, voire une carence, en vitamines liposolubles reste relativement rare. L'ESPEN recommande (26), en présence d'un déficit en vitamines liposolubles, de rechercher la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine fonctionnelle, voire de mettre en place des extraits pancréatiques en cas de persistance malgré la supplémentation, y compris si l'élastase n'est pas significativement abaissée.

Bien que rares, des déficits en vitamine C ont été retrouvés chez des patients post-bariatriques, en lien avec la malabsorption et une alimentation déséquilibrée. Les signes cliniques étant multiples, principalement cutanés, il ne faut pas hésiter à débuter une supplémentation en cas de suspicion clinique, dans l'attente des résultats du dosage spécifique. Il est à noter que le dosage de la vitamine C n'est pas remboursé, mais que la supplémentation est relativement abordable et doit être réalisée sans nécessité de dosage préalable en cas de suspicion clinique d'après les recommandations HAS de 2018 sur le sujet.

Éléments-trace

Le zinc, le cuivre et le sélénium sont abondants dans l'alimentation et relativement bien absorbés au niveau du jéjunum. Il faut penser à une carence en cuivre en cas d'anémie inexpliquée, et au zinc en cas d'anomalies cutanées, de dysgueusie ou de troubles de la cicatrisation. Les formes sévères sont toutefois rares. Dans une cohorte de 110 patients ayant subi une chirurgie bariatrique de type SG modifiée, le taux de zinc a significativement chuté malgré une supplémentation par multi-vitamines, mais la correction a pu être obtenue *via* une supplémentation orale (27). L'absorption du cuivre et du zinc étant compétitives au niveau intestinal (le 2e diminuant l'absorption du premier), une supplémentation en zinc peut révéler ou aggraver un déficit en cuivre. En cas de supplémentation combinée, il faudra veiller à espacer les prises de chaque élément d'environ 4 heures. Enfin, les taux de

Tableau 2 : Suivi clinique et biologique selon le type de chirurgie

	Sleeve gastrectomie	By-pass gastrique	Dérivation biliopancréatique
Clinique*	x	x	x
Bilan biologique minimal **	x	x	x
Ferritine ***	x	x	x
Vitamine B9	x	x	x
Vitamine B12	x	x	x
PTH	x	x	x
25-OH vitamine D	x	x	x
Vitamine B1	selon contexte	x	x
Zinc/Cuivre	optionnel	x	x
Sélénium	si symptômes	optionnel	x
Vitamine A	si symptômes	si symptômes	x
Vitamine E/K	si symptômes	si symptômes	si symptômes
Bilan urinaire des 24h (oxalates,calcium)	optionnel	optionnel	x
Ostéodensitométrie	À 2 ans, puis selon résultats		

**Clinique : Poids, % âge de perte de poids, activité physique, présence de symptômes*
***Bilan biologique minimal : NFS, glycémie ionogramme sanguin, urée, créatininémie, albumine, bilan hépatique, Ca, Mg*
****Ferritine : à compléter par un fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine si besoin*

sélénium doivent aussi être monitorés car un déficit chronique peut être à l'origine de dysfonction cardiaque ou de troubles du métabolisme osseux.

Le tableau 2 résume les principaux déficits en micronutriments et leur surveillance en fonction de la chirurgie réalisée.

Autres complications nutritionnelles

Hypoglycémie-hyper-insulinique

Après by-pass gastrique, il existe une amélioration significative, voire une résolution du diabète. Cela résulte de la modification de la sécrétion des entéro-hormones gastro-intestinales, de la diminution de la résistance à l'insuline, +/- associée à une majoration de sa sécrétion. Le corollaire est la survenue de phénomènes d'hypoglycémies-hyper-insuliniques, communément appelés « dumping tardif ». Il touche entre 1 et 10 % des patients opérés, selon la méthode diagnostique (28, 29). Elle est plus rare mais également plus sévère que le dumping précoce, lié à l'afflux précoce du bol alimentaire hyperosmolaire au niveau du jéjunum. Elle survient en général 90-120 min après le repas, mais peut être encore plus tardive. Son diagnostic peut être fait par différentes méthodes (monitoring du glucose en continu, test de provocation orale, mixed meal test…). Sa prise en charge est multimodale mais repose sur les conseils diététiques en 1re intention. En cas d'efficacité incomplète, des options thérapeutiques existent comme l'acarbose, le diazoxide ou les analogues de la somatostatine mais avec des effets secondaires non négligeables et une efficacité variable (30). Dans les cas réfractaires, avec un impact très significatif dans la vie quotidienne et/ou une mise en danger, une chirurgie de révision peut être discutée.

Hyperoxalurie entérique

La lithiase oxalique est la complication rénale principale après chirurgie bariatrique. Sa fréquence de survenue est augmentée en cas d'antécédent lithiasique, d'âge élevé, et en fonction du type de chirurgie (les procédures les plus malabsorptives étant, comme toujours les plus à risque) (31). À l'état physiologique, une grande partie des oxalates ingérés *via* l'alimentation est chélatée par le calcium alimentaire, conduisant à la formation de complexes insolubles éliminés dans les selles. En cas de malabsorption chronique, l'afflux d'acides gras au niveau colique va augmenter la séquestration du calcium *via* un mécanisme de saponification, laissant libre une grande quantité de sels d'oxalates très solubles et facilement absorbés à travers la muqueuse. Cet afflux d'oxalates au niveau sanguin va entraîner une augmentation de leur excrétion urinaire, et donc la formation de cristaux d'oxalates de calcium au niveau tubulaire. D'autres phénomènes peuvent aggraver cette surconcentration urinaire en oxalates, comme une baisse de la diurèse (secondaire aux diarrhées), une hypocitraturie ou une hypomagnésémie.

L'hyperoxalurie doit être prise en charge pour éviter la survenue au long cours d'une insuffisance rénale chronique (souvent secondaire à des épisodes lithiasiques répétés, mais aussi plus rarement à une néphropathie à l'oxalate, fruit d'une toxicité directe). Sa prise en charge repose sur des conseils diététiques *via* la limitation des aliments riches en oxalates et une augmentation des apports calciques, une hydratation abondante avec un objectif de diurèse d'au moins 2l/j. En cas de besoin, une supplémentation calcique pouvant aller jusqu'à 3 000 mg/j peut être prescrite, à prendre au moment des repas pour plus d'efficacité.

Suivi et supplémentations

Le suivi après chirurgie bariatrique doit être multidisciplinaire, incluant chirurgiens, endocrinologues, diététiciens et gastroentérologues, et devrait être poursuivi durant toute la vie, de préférence en centre spécialisé pour les chirurgies très malabsorptives. Cependant, étant donné le nombre élevé de patients perdus de vue au fil des ans, et l'augmentation notable du nombre de patients opérés, tout médecin de premier recours devrait connaître les principes généraux de surveillance ainsi que les complications tardives après chirurgie bariatrique.

Les recommandations de l'HAS de 2009 préconisaient une supplémentation systématique uniquement après chirurgie hautement malabsorptive (BPG et DBP) mais toutes les guidelines plus récentes l'incluent aussi après SG, au moins pendant la 1re année, voire de façon plus prolongée au vu de la présence de déficit à distance de l'intervention, surtout si l'alimentation reste déséquilibrée. Celles des sociétés américaines datant de 2019 (32) françaises de 2021 (15) et européennes de 2023 (26) ont été synthétisées dans le tableau 2 ci-contre.

Après intervention, il est admis qu'un suivi clinique et biologique rapproché doit être mené à 3,6 et 12 mois post-opératoires, puis annuellement (ou biannuel pour la DBP). Bien que leur carence puisse survenir après tout type de chirurgie, le dosage systématique de certains micronutriments (tels le zinc et le cuivre) est réservé au suivi post BPG et DBP.

Conclusion

Les chirurgies à visée de réduction pondérale sont des traitements efficaces de l'obésité et des complications métaboliques associées. Cependant, la modification définitive de l'anatomie digestive qu'elles entraînent induit des modifications physiologiques à long terme et imposent un suivi à vie. Plus la chirurgie est malabsorptive, plus le risque de complications nutritionnelles et de déficits en micronutriments est élevé. Au vu de l'augmentation du nombre de patients opérés, il est important que le plus de praticiens possible soient sensibilisés et formés au dépistage et au suivi de ces complications nutritionnelles.

Bibliographie

1. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, *et al.* Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the « Ligue Contre l'Obésité ». J Clin Med. 25 janv 2023;12(3):925.
2. Obésite - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations. 2009;
3. Lazzati A. Épidémiologie de la prise en charge chirurgicale de l'obésité. J Chir Viscérale. 1 avr 2023;160(2, Supplement):S3-7.
4. Xu HC, Pang YC, Chen JW, Cao JY, Sheng Z, Yuan JH, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Ghrelin Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass. Obes Surg. avr 2019;29(4):1343-51.
5. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, *et al.* Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. Int J Obes 2005. nov 2013;37(11):1452-9.
6. Elias K, Webb DL, Diaz Tartera HO, Hellström PM, Sundbom M. Impact of biliopancreatic diversion with duodenal switch on glucose homeostasis and gut hormones and their correlations with appetite. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg. déc 2022;18(12):1392-8.
7. Brown RM, Guerrero-Hreins E, Brown WA, le Roux CW, Sumithran P. Potential gut–brain mechanisms behind adverse mental health outcomes of bariatric surgery. Nat Rev Endocrinol. sept 2021;17(9):549-59.
8. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. Peptides. mars 2016;77:28-37.
9. Kohli R, Bradley D, Setchell KD, Eagon JC, Abumrad N, Klein S. Weight Loss Induced by Roux-en-Y Gastric Bypass But Not Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Increases Circulating Bile Acids. J Clin Endocrinol Metab. avr 2013;98(4):E708-12.
10. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. Modifications de la flore intestinale après chirurgie bariatrique : état des connaissances et mécanismes impliqués. 2012;
11. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. Cell Metab. 4 août 2015;22(2):228-38.
12. Nuijten MAH, Eijsvogels TMH, Monpellier VM, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2022;23(1):e13370.

13. Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, Njike-Nakseu M, *et al*. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. PLOS ONE. 14 mai 2018;13(5):e0197248.

14. Schollenberger AE, Karschin J, Meile T, Küper MA, Königsrainer A, Bischoff SC. Impact of protein supplementation after bariatric surgery: A randomized controlled double-blind pilot study. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. févr 2016;32(2):186-92.

15. Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Sallé A, Gaborit B, *et al.* Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. J Visc Surg. févr 2021;158(1):51-61.

16. Roust LR, DiBaise JK. Nutrient deficiencies prior to bariatric surgery. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. mars 2017;20(2):138.

17. Kikkas EM, Sillakivi T, Suumann J, Kirsimägi Ü, Tikk T, Värk PR. Five-Year Outcome of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, Resolution of Comorbidities, and Risk for Cumulative Nutritional Deficiencies. Scand J Surg. 1 mars 2019;108(1):10-6.

18. Puzziferri N, Roshek TB III, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery: A Systematic Review. JAMA. 3 sept 2014;312(9):934-42.

19. Steenackers N, Schueren BV der, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, *et al.* Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? Proc Nutr Soc. nov 2018;77(4):445-55.

20. Risstad H, Søvik TT, Engström M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsén MF, *et al*. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: a randomized clinical trial. JAMA Surg. avr 2015;150(4):352-61.

21. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. Ann Surg. nov 2008;248(5):714-20.

22. Kröll D, Laimer M, Borbély YM, Laederach K, Candinas D, Nett PC. Wernicke Encephalopathy: a Future Problem Even After Sleeve Gastrectomy? A Systematic Literature Review. Obes Surg. janv 2016;26(1):205-12.

23. Giustina A, di Filippo L, Facciorusso A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, *et al.* Vitamin D status and supplementation before and after Bariatric Surgery: Recommendations based on a systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 4 sept 2023.

24. Favre L, Ferrario C, Mantziari S, Suter M. Recommandations de suivi des carences nutritionnelles après chirurgie bariatrique. Rev Med Suisse. 20 mars 2019;643:626-30.

25. Lu CW, Chang YK, Chang HH, Kuo CS, Huang CT, Hsu CC, *et al*. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore). déc 2015;94(48):e2087.

26. Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, *et al.* Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. Clin Nutr. juin 2023;42(6):987-1024.

27. Hassn A, Luhmann A, Rahmani S, Morris-Stiff G. Medium-Term Results of Combined Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Modified Jejuno-Ileal Bypass in Bariatric Surgery. Obes Surg. oct 2016;26(10):2316-23.

28. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, *et al.* Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. Ann Surg. nov 2016;264(5):878-85.

29. Favre L, Giusti V. Gestion des hypoglycémies après le bypass gastrique. Rev Med Suisse. 30 mars 2011;288:706-10.

30. Øhrstrøm CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. Surg Obes Relat Dis. 1 févr 2017;13(2):345-51.

31. Bhatti UH, Duffy AJ, Roberts KE, Shariff AH. Nephrolithiasis after bariatric surgery: A review of pathophysiologic mechanisms and procedural risk. Int J Surg. 1 déc 2016;36:618-23.

32. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, *et al.* Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update.Endocr Pract. 1 déc 2019;25:1-75.

5.

Les cinq points forts

- La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace à long terme de l'obésité et le nombre de patients opérés continue d'augmenter.
- Elle induit des modifications anatomiques et physiologiques définitives et un suivi à vie est recommandé.
- La perte de poids doit être encadrée afin d'éviter la survenue ou l'aggravation d'une sarcopénie.
- Les déficits en micronutriments les plus fréquents sont ceux en fer, en B12, en calcium et en vitamine D.
- Une supplémentation en micronutriments et une surveillance biologique annuelle sont nécessaires et l'adhésion à ces mesures doit être encouragée.

Quelles recommandations diététiques dans le RGO ?

Frank ZERBIB

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

Frank.zerbib@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs diététiques favorisant le RGO
- Connaître les régimes recommandés dans le RGO et leur efficacité
- Connaître l'impact de la perte de poids dans le RGO
- Savoir à quels patients les prescrire

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Reflux gastro-œsophagien ; régimes alimentaires ; tabac

ABRÉVIATIONS

RGO : reflux gastro-oesophagien, IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; SIO : sphincter inférieur de l'oesophage ; RTSIO : relaxations transitoires du SIO ; CCK : Cholécystokinine ; AGCC : acides gras à chaîne courte ; IMC : index de masse corporelle ; FODMAPs : fermentescible oligo di-mono-saccharides and polyols.

Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est défini par la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage qui occasionne symptômes et/ou lésions de la muqueuse œsophagienne. Étant donné le rôle majeur de la composante acide du « matériel de reflux », les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent la pierre angulaire du traitement du RGO et sont largement prescrits pour soulager les symptômes et cicatriser les lésions muqueuses (œsophagites). Néanmoins, certaines « règles hygiéno-diététiques » font partie de la prise en charge thérapeutique du RGO, dont plusieurs ont fait la preuve de leur efficacité comme la surélévation de la tête du lit et le respect d'un délai de 2 à 3 heures entre le repas et le coucher (1). Le rôle de l'alimentation est souvent mis en avant par les patients, dont un grand nombre associe la survenue des symptômes à la prise de certains aliments. Une étude récente a montré que 85 % des patients pouvaient identifier au moins un aliment occasionnant des symptômes de reflux (2). Cependant, il existe beaucoup d'idées reçues sur le rôle de l'alimentation et l'intérêt des régimes (en particulier d'exclusion) dans la prise en charge du reflux, la plupart non fondées sur des données solides.

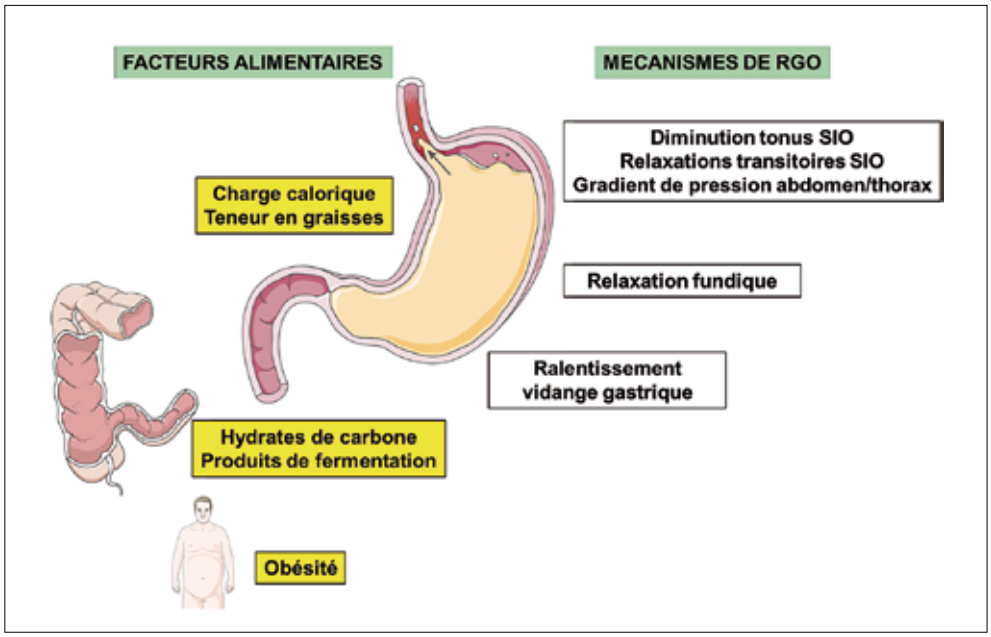
Effets physiologiques de la prise d'un repas sur la physiologie œso-gastrique (figure 1)

Charge calorique et teneur en lipides

La prise d'un repas a plusieurs conséquences sur la physiologie œso-gastrique : diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), augmentation du nombre de relaxations transitoires du SIO (RTSIO), elles-mêmes induites par la distension et la relaxation de l'estomac proximal (3). Ces effets sont médiés par la stimulation des afférences vagales, par l'étirement de mécanorécepteurs de la paroi fundique, et modulés par les effets de neuropeptides comme la cholécystokinine (CCK), peptide libéré par voie endogène par la présence de lipides dans la lumière duodénale. C'est pourquoi la nature du repas ingéré va avoir des conséquences sur l'importance des effets décrits, fonction de la charge calorique et de la teneur en lipides. Le ralentissement de la vidange gastrique induit par un repas hypercalorique va prolonger la distension gastrique, l'hypotonie du SIO et favoriser la survenue de RTSIO (4). Néanmoins, il est difficile de faire la part entre ce qui est lié à la charge calorique du repas et à son contenu en lipides. Plusieurs études ont montré qu'à charge calorique équivalente, la composition

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

Figure 1 : Facteurs alimentaires impliqués dans les mécanismes de reflux gastro-œsophagien



en lipides n'avait pas d'influence significative sur le tonus du SIO et le nombre de RTSIO, tant chez le sujet sain que chez les patients avec RGO (5, 6). En revanche, à charge calorique équivalente, et donc à exposition acide équivalente, la composante lipidique du repas va clairement augmenter la perception des reflux (7). Cet effet « d'hypersensibilité au reflux » induite par les lipides est médié par la libération endogène de CCK et son action sur les afférences vagales, effet également démontré pour la perception des symptômes de dyspepsie fonctionnelle (8, 9).

Les hydrates de carbone

Si la composante protéique d'un repas a peu d'impact sur la physiologie œso-gastrique, le rôle des hydrates de carbones a largement été évalué. Leurs effets sur la motricité œso-gastrique passent par l'intermédiaire de leurs produits de fermentation, essentiellement les acides gras à chaîne courte (AGCC), produits au niveau colique. La perfusion colique de ces AGCC induit une relaxation fundique, une diminution du tonus du SIO et une augmentation du nombre de RTSIO (10). Chez des patients avec RGO, l'enrichissement d'un repas en prébiotiques (fructo-oligosaccharide), en amplifiant la fermentation colique et la production d'AGCC, augmente le nombre de RTSIO, de reflux acides, et les symptômes, par un mécanisme encore mal élucidé mais pouvant faire intervenir des peptides endogènes (GLP-1) (11).

Autres aliments

Certains aliments sont capables de diminuer la pression du SIO comme le café (mais pas le décaféiné) (12), le chocolat (13), le vin blanc (14). Il a également été montré que le vin blanc, la bière (14) et le chocolat (15) augmentaient l'exposition acide de l'œsophage. En revanche, il n'a pas été montré d'effets significatifs en termes de pression du SIO ou de reflux de la consommation d'agrumes ou d'aliments épicés. Cependant, les études sont relativement anciennes et probablement critiquables sur le plan méthodologique.

Obésité et physiologie œsogastrique

Les liens entre obésité et RGO sont bien établis mais les mécanismes impliqués dans le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez le patient obèse sont mal connus. Il a été montré un nombre plus important de RTSIO chez les patients obèses (16), mais il existe maintenant des études qui permettent de confirmer ce que le bon sens suggérait : l'obésité est un facteur de RGO en raison de l'augmentation de la pression abdominale et des contraintes exercées sur la jonction œso-gastrique. Les arguments les plus convaincants sont fournis par une étude en manométrie haute résolution (17). Cette étude montre qu'il existe une corrélation étroite entre la pression intragastrique et l'index de masse corporelle (IMC), corrélation encore plus étroite si le tour de taille est considéré. Ces 2 paramètres étaient également étroitement corrélés au gradient de pression entre l'abdomen (pression positive) et l'œsophage (pression intra-thoracique, négative), particulièrement pendant l'inspiration. En effet, l'obésité est responsable d'efforts inspiratoires plus importants, ce qui accentue la différence de pression entre l'abdomen et le thorax. Enfin, cette étude a montré que plus le tour de taille augmente (et non l'IMC) plus la distance axiale entre le SIO et le diaphragme augmente, ce qui suggère un rôle de l'obésité dans le développement de la hernie hiatale. Toutes ces conséquences ont un effet facilitateur du RGO. L'effet du tour de taille (obésité androïde) est probablement plus important que l'IMC seul, ce qui pourrait expliquer par exemple que les hommes ont des complications du RGO (œsophage de Barrett et cancer) plus fréquemment que les femmes.

Quelles sont les données disponibles en population ?

Obésité

De très nombreuses études ont montré que l'obésité représentait un facteur de risque important de RGO et de ses complications (4, 18). D'une manière générale le risque relatif de développer un RGO symptomatique est de 2 à 3, avec une augmentation linéaire en fonction de l'IMC (19). À titre d'exemple, dans une étude chez 453 employés hospitaliers répartis en 3 groupes selon l'IMC, inférieur à 25, entre 25 et 30 et supérieur à 30, les prévalences des symptômes de reflux étaient de 23,3 %, 26,7 %, et 50 % et de 12,5 %, 29,8 %, et 26,9 % pour l'œsophagite érosive, respectivement (20). Une méta-analyse regroupant 102 études et plus de 460 000 patients a confirmé ces résultats (21).

Alimentation riche en graisses

Même s'il existe quelques discordances dans la littérature probablement liées à des difficultés méthodologiques (différences entre charge calorique et contenu en graisses) plusieurs études ont montré une corrélation entre la consommation de graisses saturées et la présence de symptômes de RGO (4, 18). Dans l'étude de El-Serag *et al*., la consommation de graisses saturées et de cholestérol était associée au RGO indépendamment de la charge calorique des repas, mais après ajustement sur l'IMC, l'association n'était retrouvée que chez les patients en surpoids (IMC>25) (22). À noter que dans cette étude la consommation de fibres semblait avoir un effet protecteur.

Boissons non alcoolisées

Les études concernant thé et café sont contradictoires (4, 18). Deux études, dont une chinoise, n'ont pas mis en évidence de lien entre consommation de thé/café et les symptômes de RGO (23, 24). Néanmoins, dans une étude récente portant sur 48 000 infirmières sans RGO documenté (suivi de 262 000 patients-années), la consommation de thé, café ou sodas augmentait d'environ 30 % le risque d'avoir des symptômes de reflux au moins une fois par semaine, alors que la consommation d'eau, de lait ou de jus de fruit n'avait pas d'impact (25). La consommation de boissons gazeuses ne semble pas non plus augmenter le risque de RGO (26).

Boissons alcoolisées

Si certains alcools ont montré des effets physiologiques favorisant le RGO, les données épidémiologiques concernant la consommation d'alcool comme facteur de risque de RGO sont non concluantes. La plupart des études n'ont pas retrouvé d'association significative (4) ce qui a été confirmé par la méta-analyse de Eusebi *et al.* réalisée à partir de 24 études : la prévalence des symptômes de RGO était légèrement plus élevée chez les buveurs d'alcool que chez les non-buveurs (20,3 % *vs.* 18,1 %), mais sans différence significative (OR 1,11 ; IC 0,85 à 1,46) (21).

Tabac

Les effets physiologiques du tabac sur la jonction œso-gastrique sont peu connus, mais il existe d'autres mécanismes potentiels pouvant expliquer l'augmentation du risque de RGO comme la diminution de la sécrétion salivaire ou les efforts de toux. Cependant, la plupart des études disponibles ont confirmé l'association entre tabagisme et RGO. Dans la méta-analyse de Eusebi *et al.* réalisée à partir de 30 études, la prévalence des symptômes de reflux gastro-œsophagien était plus élevée chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs (19,6 % *vs.* 15,9 % ; OR1,26 ; IC 1,04 à 1,52) (21).

Études d'intervention

Impact de la perte de poids

De nombreuses études ont montré que la perte de poids permettait de réduire la prévalence des symptômes de RGO (1). Deux études en population ont montré l'efficacité de la perte de poids. La première chez 29 000 patients montrait une diminution du risque de RGO d'un facteur 2 (symptômes) à 4 (prise de traitement anti-reflux) chez les patients ayant perdu au moins 3,5 points d'IMC (27). La deuxième menée chez 10 000 infirmières confirme ces résultats avec une diminution du risque de 36 % pour la même perte de poids (19). Des essais randomisés sur de petits effectifs ont montré l'impact de la perte de poids en termes de symptômes et d'exposition acide œsophagienne. Un essai randomisé incluant 330 patients a montré que le groupe inclus dans un programme de perte pondérale (IMC passant de 34,7 à 30,2) avait moins de symptômes de reflux que les patients du groupe témoin (15 *vs.* 37 %) (28).

Diminution de la consommation de graisses

S'il est bien montré que la consommation en graisses était associée au RGO, nous n'avons pas retrouvé d'étude interventionnelle dont l'objectif était spécifiquement d'évaluer un régime pauvre en graisses, ces régimes étant difficiles à mener à charge calorique équivalente.

Régimes appauvris en hydrates de carbones

Il existe plusieurs études évaluant les régimes appauvris en hydrates de carbone (HC) dans le RGO. Une petite étude chez 8 patients avec obésité morbide et régime apportant moins de 20 g d'HC par jour a montré un bénéfice sur les symptômes et l'exposition acide œsophagienne en pHmétrie (29). Une étude randomisée française menée chez 31 patients avec RGO réfractaire a comparé un régime appauvri en FODMAPs et les conseils diététiques habituels donnés dans le RGO : il n'existait pas de différence significative en termes de symptômes ou de paramètres de pH-impédancemétrie (30). Une étude américaine récente menée chez 95 vétérans américains a comparé 4 régimes différents de 9 semaines (charge calorique équivalente) selon la composition totale en HC et en sucres simples (mono et disaccharides) : il existait une amélioration en pHmétrie uniquement dans le groupe qui réduisait les sucres simples, mais une amélioration symptomatique dans tous les groupes qui réduisaient la consommation en sucres (rapides ou non) (31). Ces résultats démontrent de manière solide l'utilité d'un régime appauvri en HC.

Impact de l'arrêt du tabac

Une étude japonaise a évalué l'impact de l'arrêt du tabac chez 141 patients comparés à 50 patients en échec du sevrage (étude non randomisée) : le sevrage était associé à une amélioration des scores symptomatiques et de qualité de vie (32). L'étude scandinave portant sur 29 000 patients a montré que le sevrage tabagique diminuait de manière significative les symptômes de RGO mais uniquement chez les patients de poids normal (IMC <25), les résultats n'étant plus significatifs chez les patients en surpoids ou obèses (33), ce qui signifie probablement qu'en cas d'obésité d'autres facteurs que le tabac jouent un rôle plus important.

Impact de la diminution de la consommation d'alcool

Nous n'avons pas retrouvé d'étude évaluant l'impact de la consommation d'alcool sur la prévalence des symptômes de RGO.

Autres régimes

Il est habituel de conseiller aux patients de réduire ou supprimer les aliments qui provoquent des symptômes de

RGO. Cette attitude a récemment été validée par une étude italienne chez 100 patients dont 85 ont signalé au moins un aliment déclencheur [aliments épicés (62 %), chocolat (55 %), pizza (55 %), tomate (52 %), des aliments frits (52 %)]. Après 2 semaines d'élimination des aliments incriminés, le score moyen RGO-Q était amélioré, le pyrosis avait diminué de 93 à 44 % des patients, tandis que les régurgitations avaient diminué de 72 à 28 %. Environ la moitié des patients ont accepté de continuer avec seulement des recommandations diététiques (2).

Synthèse (tableau 1)

L'alimentation et l'obésité jouent un rôle essentiel dans la survenue des symptômes de RGO selon des mécanismes qui sont maintenant mieux connus, et les règles hygiéno-diététiques font partie intégrante des dernières recommandations publiées sur la prise en charge du RGO (34, 35). Ces conseils devraient théoriquement être prodigués à tous les patients souffrant de RGO, même si leur capacité à faire disparaître totalement les symptômes (objectif difficile à atteindre) ou à diminuer les prises médicamenteuses est mal connue. L'impact de la perte de poids est maintenant bien démontré (indépendamment de toute chirurgie bariatrique) et un régime amaigrissant doit être proposé chez les patients en surpoids souffrant de RGO. La diminution de la charge calorique des repas diminue la survenue des épisodes de reflux, et la teneur en lipides, souvent difficile à différencier de la charge calorique, semble plutôt intervenir dans la perception des épisodes de reflux. Le rôle des hydrates de carbone est moins bien connu des médecins, mais les études disponibles ont bien montré leur effet sur la physiologie œso-gastrique et le bénéfice clinique des régimes pauvres en sucres en général, et en sucres rapides en particulier. Le bon sens qui suggère de supprimer ou de réduire la consommation d'aliments que le patient a identifiés comme pouvant provoquer ou aggraver des symptômes est maintenant validé par une étude clinique. Le café, le thé et les sodas sont bien associés aux symptômes de reflux, et même s'il n'existe pas d'étude d'intervention pour le démontrer, une réduction de leur consommation peut également être conseillée. Enfin, si l'effet physiologique du tabac sur la jonction œso-gastrique est mal connu, les données issues des études en population et d'intervention sont solides et la diminution voire l'arrêt du tabac doivent être conseillés chez les patients avec RGO.

Tableau 1 – Principales mesures diététiques recommandées dans le RGO

	Effets physiologiques	Études en population	Études d'intervention	Recommandation
Perte de poids	+[1]	+	+	oui
Diminution de l'alimentation riche en graisses	+[2]	+	_	oui
Diminution des hydrates de carbones	+	+	+	oui
Réduction de la consommation de café, Thé, Sodas	?	+/-	-	oui
Diminution des prises d'alcool	+[3]	-	-	non
Réduction du tabac	?	+	+	oui
Supprimer les aliments déclenchant les symptômes	?	+	+	oui

1. *effet démontré pour l'obésité*
2. *effet démontré pour la charge calorique difficile en pratique à différencier de la teneur en graisses, la teneur en graisse augmente la perception des reflux*
3. *effet démontré pour le vin blanc et la bière*

Références

1. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, *et al.* Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2016;14:175-82 e1-3.
2. Tosetti C, Savarino E, Benedetto E, *et al.* Elimination of Dietary Triggers Is Successful in Treating Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. Digestive diseases and sciences 2021;66:1565-71. Epub 2020/06/25.
3. Zerbib F, Bruley Des Varannes S, Scarpignato C, *et al.* Endogenous cholecystokinin in postprandial lower esophageal sphincter function and fundic tone in humans. Am J Physiol 1998;275:G1266-73.
4. Festi D, Scaioli E, Baldi F, *et al*. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2009;15:1690-701.
5. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. Gut 1998;42:330-3. Epub 1998/05/13.
6. Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B, *et al*. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. The American journal of gastroenterology 1999;94:1192-6. Epub 1999/05/11.
7. Fox M, Barr C, Nolan S, *et al.* The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2007;5:439-44. Epub 2007/03/17.
8. van Boxel OS, ter Linde JJ, Oors J, *et al.* Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. Neurogastroenterology and motility 2012;24:350-e168. Epub 2012/02/04.
9. Meyer JH, Lembo A, Elashoff JD, *et al.* Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. Gut 2001;49:624-8.
10. Piche T, Zerbib F, Varannes SB, *et al*. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278:G578-84.
11. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, *et al*. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2003;124:894-902. Epub 2003/04/03.
12. Van Deventer G, Kamemoto E, Kuznicki JT, *et al*. Lower esophageal sphincter pressure, acid secretion, and blood gastrin after coffee consumption. Digestive diseases and sciences 1992;37:558-69. Epub 1992/04/01.
13. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. The American journal of digestive diseases 1975;20:703-7. Epub 1975/08/01.
14. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, *et al.* Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. Scandinavian journal of gastroenterology 1998;33:118-22. Epub 1998/03/28.
15. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. The American journal of gastroenterology 1988;83:633-6. Epub 1988/06/01.
16. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, *et al.* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 2007;132:883-9. Epub 2007/02/28.
17. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, *et al.* Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. Gastroenterology 2006;130:639-49.
18. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. Gastroenterology clinics of North America 2014;43:161-73. Epub 2014/02/08.
19. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, *et al*. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. N Engl J Med 2006;354:2340-8.
20. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, *et al*. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. The American journal of gastroenterology 2005;100:1243-50. Epub 2005/06/03.
21. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, *et al.* Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut 2018;67:430-40. Epub 2017/02/25.
22. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. Gut 2005;54:11-7. Epub 2004/12/14.
23. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scandinavian journal of gastroenterology Supplement 1999;231:29-37. Epub 1999/11/24.
24. Wang JH, Luo JY, Dong L, *et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. World J Gastroenterol 2004;10:1647-51. Epub 2004/05/27.
25. Mehta RS, Song M, Staller K, *et al*. Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2020;18:2226-33 e4.
26. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T, *et al.* Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:607-14.
27. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, *et al.* Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. The American journal of gastroenterology 2013;108:376-82.
28. Singh M, Lee J, Gupta N, *et al*. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. Obesity (Silver Spring) 2013;21:284-90.
29. Austin GL, Thiny MT, Westman EC, *et al.* A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. Digestive diseases and sciences 2006;51:1307-12. Epub 2006/07/28.
30. Riviere P, Vauquelin B, Rolland E, *et al.* Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. Neurogastroenterology and motility 2021:e14181.
31. Gu C, Olszewski T, King KL, *et al*. The Effects of Modifying Amount and Type of Dietary Carbohydrate on Esophageal Acid Exposure Time and Esophageal Reflux Symptoms: A Randomized Controlled Trial. The American journal of gastroenterology 2022;117:1655-67. Epub 2022/08/17.
32. Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, *et al*. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. PloS one 2016;11:e0147860. Epub 2016/02/06.
33. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, *et al.* Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. The American journal of gastroenterology 2014;109:171-7.
34. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, *et al.* AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2022;20:984-94 e1.
35. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, *et al.* ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American journal of gastroenterology 2022;117:27-56.

5

Les cinq points forts

- L'alimentation et l'obésité jouent un rôle essentiel dans la survenue des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) et les règles hygiéno-diététiques font partie intégrante des dernières recommandations.
- La perte de poids est efficace pour réduire les symptômes de RGO et doit être recommandée.
- Les repas riches en graisses et/ou en hydrates de carbone favorisent la survenue des épisodes de RGO et leur perception.
- La plupart des patients souffrant de RGO identifient des aliments susceptibles de déclencher leurs symptômes et la réduction de leur consommation est efficace.
- Le sevrage tabagique est efficace pour réduire la survenue des symptômes de RGO et le recours aux traitements médicamenteux.

ATELIERS

TIPS et cirrhose : pour qui, quand, comment ?

Delphine WEIL VERHOEVEN

Service d'Hépatologie et soins intensifs digestifs - CHU Jean Minjoz - 25000 Besançon (France)
dweil@chu-besancon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications du TIPS en cas d'hémorragie digestive
- Connaître les indications du TIPS en cas d'ascite ou hydrothorax réfractaires
- Connaître les indications du TIPS avant chirurgie
- Connaître le bilan pré TIPS et les contre-indications
- Connaître les modalités pratiques de la pose et la surveillance
- Connaître les complications du TIPS, leur prévention et leur traitement

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure n'a pas déclaré avoir de conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

TIPS ; cirrhose ; hypertension portale

ABRÉVIATIONS

ACLF : Acute-on-Chronic Liver Failure ; GOV1 : varice œsogastrique de type 1 ; HTP : hypertension portale ; VO : varices œsophagiennes

Introduction

Le développement d'une hypertension portale (HTP) cliniquement significative, définie par un gradient de pression veineuse porto-sus hépatique ≥10 mmg, est un élément pronostique majeur au cours de la cirrhose, puisqu'elle est à l'origine du développement de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme. Ainsi, le risque de décès à 5 ans est de 20 % en cas de décompensation de cirrhose à la faveur d'une hémorragie digestive liée à l'HTP, de 30 % en cas de complication non hémorragique (principalement l'ascite), et de 88 % si les deux complications sont associées (1). Les mécanismes concourant à l'HTP sont complexes et intriqués. Les modifications architecturales du parenchyme hépatique s'accompagnent d'une capillarisation des sinusoïdes et de la formation de shunts intrahépatiques. À cette composante mécanique, s'ajoute un excès de vasoconstriction intrahépatique favorisée par la dysfonction des cellules endothéliales hépatiques par la transformation des cellules étoilées du foie en myofibroblastes contractiles. La conséquence de ces anomalies fonctionnelles et structurales est l'augmentation des résistances intrahépatiques au flux veineux portal (2). L'augmentation des résistances intrahépatiques favorise le développement d'une circulation collatérale porto-systémique ; elle a aussi pour conséquence l'apparition d'une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique qui elle-même active les systèmes vasoconstricteurs (système sympathique et système rénine-angiotensine-aldostérone) à l'origine de la rétention hydrosodée et de l'augmentation du volume plasmatique, toutes deux contribuant à la survenue de l'ascite. Il résulte également de ces modifications hémodynamiques et volémiques une augmentation du flux porte et une aggravation de l'HTP (malgré le développement des collatéralités) entretenue par l'inflammation systémique observée au cours de la cirrhose décompensée. Lorsque les traitements médicamenteux de première intention sont insuffisamment efficaces pour contrôler les complications de l'HTP, la diminution des résistantes intrahépatiques par la restauration « mécanique » d'un flux porto-sus-hépatique doit être envisagée. La création d'une anastomose porto-cave intrahépatique par voie transjugulaire a ainsi été proposée pour la première fois en 1969 chez le chien par Rösch *et al* (3). Le développement de la procédure endovasculaire pour le traitement de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes (VO) chez l'homme a été freiné par des échecs techniques (notamment car les premiers shunts se refermaient rapidement faute de matériel implantable permettant de les maintenir perméables) qui se traduisaient par un taux élevé de récidive hémorragique et de mortalité à moyen terme (4).

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

L'avènement des prothèses métalliques extensibles a relancé le développement de la technique au milieu des années 1980 (5) mais c'est seulement à partir de 1990 que la procédure telle qu'elle est encore réalisée aujourd'hui a connu en véritable essor pour le traitement de l'hémorragie par rupture de VO (6). L'amélioration de la technique de ponction a permis de réduire le temps de l'intervention et de diminuer la morbidité du geste (7). Le développement des stents expansifs couverts de polytetrafluoroethylene (e-PTFE) en 2004 a constitué une nouvelle avancée significative puisqu'il a permis de diminuer très nettement l'incidence des dysfonctions du TIPS dues aux thromboses précoces observées avec les TIPS non couverts, sans pour autant majorer le risque d'encéphalopathie hépatique. Dans cette mise au point seront abordées les indications du TIPS, les complications du dispositif et leur prise en charge ainsi que les modalités pratiques de l'évaluation pré-TIPS et de la mise en place du stent au cours de la cirrhose. Ce document s'appuie sur les récentes recommandations françaises 2023 de l'Association Française pour l'Étude du Foie « TIPS, indications et modalités » (8).

Indications du TIPS au cours de la cirrhose

Hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne ou varice œsogastrique de type 1 (GOV1)

TIPS préemptif

Au décours d'un épisode de rupture de VO, et malgré la prise en charge médicale et endoscopique optimale, le risque de mortalité à 6 semaines suivant le saignement initial reste élevé (9). L'utilisation du TIPS dans les 72 heures suivant l'épisode hémorragique pour prévenir le resaignement et améliorer le pronostic a été proposée dès les années 2000 avec un premier essai randomisé (TIPS *vs.* traitement standard) qui montrait une diminution du risque de récidive hémorragique (TIPS précoce : 12 % *vs.* traitement standard : 50 %, p< 0,01 et de mortalité à un an (TIPS précoce 31 % *vs.* traitement standard 65 %, p< 0,01) (10). Le second essai randomisé, publié en 2010 par Garcia-Pagan *et al*, a montré un bénéfice de survie chez les patients considérés à haut risque de récidive (score de Child-Pugh C<14 ou Child-Pugh B avec saignement actif au moment de l'endoscopie) par rapport au groupe recevant le traitement standard à 6 semaines (97 % *vs.* 67 %) et à un an (86 % *vs.* 61 % p < 0,001) (9). Ces données ont été confirmées depuis (11, 12). Le bénéfice du TIPS préemptif sur la survie des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A à B7) n'est toutefois pas démontré et la définition du « haut risque » n'est pas encore consensuelle. Le recours au TIPS préemptif chez les patients à haut risque de récidive était déjà indiqué dans la conférence de consensus de Baveno V publiée en 2010 (13). Une étude observationnelle française conduite entre avril 2012 et mai 2013 a montré que seuls 7 % des patients théoriquement éligibles au TIPS préemptif recevaient finalement le dispositif, soulignant les réticences de certains praticiens à la mise en place du TIPS chez les patients les plus graves, et les disparités d'accès sur le territoire (14). Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique internationale du groupe collaboratif Baveno (15). Une autre étude du même groupe a montré récemment que la pose d'un TIPS préemptif améliorait la survie des patients présentant un syndrome *d'Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF) (16). La présence d'une ou plusieurs défaillances d'organes ne suffit donc pas à elle seule à contre-indiquer la pose d'un TIPS préemptif. Depuis 2015, il est recommandé de considérer la pose d'un TIPS préemptif dans les 72 h, idéalement dans les 24 h, chez les patients à haut risque d'échec du traitement pharmacologique et endoscopique (17).

TIPS de sauvetage

Environ 10 à 20 % des patients ayant reçu un traitement pharmacologique et endoscopique optimal présentent une hémorragie réfractaire ou une récidive hémorragique précoce (dans les cinq jours suivant l'épisode initial). L'échec du traitement initial a été défini par le consensus de Baveno V, par la présence de l'un ou l'autre des critères suivants : hématémèse de sang frais ou présence de plus de 100 mL de sang frais dans l'aspiration nasogastrique survenant plus de 2 heures après le traitement médicamenteux et endoscopique spécifique bien conduits, ou la survenue d'un choc hypovolémique ou la baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dL (9 % d'hématocrite) sur une période de 24 heures, en l'absence de transfusion (13). En cas d'hémorragie réfractaire, ou d'hémorragie massive, la pose d'un dispositif de tamponnement œsophagien est indiquée en attendant la mise en place d'un TIPS dit de « sauvetage » (18). L'analyse rétrospective des données de la cohorte internationale du groupe Baveno et de la cohorte française CHOC a montré que, sur 103 patients ayant été traités par tamponnement pour une hémorragie réfractaire, la mise en place d'un TIPS de sauvetage après le tamponnement était associée à une survie cinq fois supérieure à six semaines par rapport au patient ne recevant pas de TIPS. Dans cette population, le pronostic était moins bon chez les patients traités par tamponnement qui présentaient un apparent contrôle de l'hémorragie et chez lesquels il n'était pas mis en place de TIPS de sauvetage (19). La mortalité à six mois et à un an après la pose d'un TIPS de sauvetage reste élevée malgré un effet bénéfique évident sur le contrôle hémorragique immédiat (20, 21). Ceci s'explique principalement par le fait que les patients concernés par la mise en place du TIPS de sauvetage sont pour la plupart ceux qui sont exclus de la procédure de TIPS préemptif, du fait d'une défaillance hépatique majeure (score de Child-Pugh >13), et qui présentent souvent une ou plusieurs défaillances d'organes extra hépatiques. La question du bénéfice ou de la futilité du TIPS de sauvetage en cas de défaillance multiviscérale reste débattue. Dans l'étude de Walter *et al*, le taux de mortalité à 6 semaines des patients ayant un score MELD score ≥ 30 et des lactates ≥ 12 mmol/L dans les 24 heures précédant la pose du TIPS était de 95 % (20). Des données récentes provenant d'une série monocentrique de patients hospitalisés en réanimation semblent toutefois indiquer que, bien que l'ACLF reste un facteur de mauvais pronostic à court terme en cas d'hémorragie réfractaire, la pose d'un TIPS chez ces patients est associée à une meilleure survie à long terme (22). Dans cette étude, le choix de mettre en place ou non d'un TIPS était laissé à l'appréciation de chaque praticien. Ces résultats provenant de données issues d'un centre expert dans la prise en charge de l'ACLF doivent être interprétés avec prudence et nécessitent confirmation. Même si à l'heure actuelle, aucune recommandation ne peut être formulée concernant des critères de « futilité » dans cette situation de menace vitale immédiate (8), la discussion doit être collégiale pour les patients les plus graves pour lesquelles les données de la littérature récente sont encore

peu nombreuses concernant la survie à court et à long terme [dans l'étude de Kumar *et al*, la proportion de patients présentant 3 défaillances d'organes et recevant un TIPS n'était que de 17 % (22)]. La sollicitation d'un centre expert [tel que défini par les recommandations de l'AFEF(8)] est encouragée pour la discussion de ces situations complexes.

Prophylaxie secondaire

Après un épisode de rupture de varices œsophagiennes, la prophylaxie secondaire, chez les patients non candidats au TIPS préemptif, associe l'utilisation d'un traitement bêta-bloquant non cardiosélectif et les ligatures endoscopiques itératives des varices jusqu'à éradication. Dans l'essai randomisé le plus récent ayant comparé le TIPS couvert au traitement conventionnel dans cette situation, il était observé un meilleur contrôle hémorragique dans le groupe TIPS, au prix d'une fréquence accrue d'encéphalopathie hépatique, et sans gain de survie significatif (23). Des résultats similaires étaient retrouvés dans la méta-analyse de Zhou *et al* (24). En cas de thrombose porte, la pose d'un TIPS semble être plus efficace que le traitement conventionnel pour la prévention de la récidive hémorragique mais sans bénéfice de survie (25, 26). L'usage du TIPS est donc pour le moment réservé à l'*échec* de la prophylaxie secondaire bien conduite, sauf en cas de thrombose porte, situation dans laquelle il peut être envisagé d'emblée.

Hémorragie liée à l'HTP hors VO et varices œsogastriques de type 1 hors VO et GOV1

Varices gastriques

L'hémorragie par rupture de varice gastrique (GOV 2 ou varices gastriques isolées) représente environ 10 % des hémorragies liées à l'HTP. Les données concernant l'usage du TIPS préemptif et du TIPS de sauvetage dans cette situation spécifique sont peu nombreuses et proviennent de séries souvent rétrospectives avec de faibles effectifs. Le TIPS a été comparé à l'encollage itératif en prophylaxie secondaire dans un essai randomisé publié en 2007 (27). La pose d'un TIPS était associée à un moindre risque de récidive hémorragique mais sans bénéfice de survie et au prix d'un risque majoré d'encéphalopathie hépatique. Ce dernier est probablement moindre avec les TIPS couverts, mais cela n'a pas été démontré. Un essai randomisé récent n'ayant inclus que 21 patients suggère une meilleure survie sans récidive hémorragique chez les patients traités par TIPS préemptif *vs.* encollage itératif (28). Le consensus de Baveno VII indique que le TIPS préemptif couvert placé dans les 72 h et idéalement dans les 24 h est indiqué chez les patients présentant un saignement de varices gastriques de type 2 présentant un score de Child-Pugh B avec saignement actif ou Child Pugh C, ou en cas de gradient de pression veineuse hépatique >20 mmHg lors de l'épisode hémorragique (18). La place du TIPS préemptif sera précisée très prochainement par les résultats du PHRC national français GAVAPROSEC (NCT03705078). En cas d'hémorragie réfractaire, le tamponnement par stent *œsophagien* est de fait inefficace et des données rétrospectives récentes suggèrent que le TIPS de sauvetage devrait probablement être systématiquement discuté précocément (19).

Gastropathie d'HTP et varices ectopiques

Le niveau de preuve concernant la place du TIPS dans la prise en charge des varices ectopiques est faible. Par analogie avec les VO, et sur la base de données rétrospectives, les experts estiment qu'il est probablement recommandé de mettre en place un TIPS pour la prophylaxie secondaire de la rupture de varices ectopiques, en y associant une embolisation de ces varices pour éviter la récidive hémorragique (8). Concernant la gastropathie d'HTP, des données observationnelles suggèrent que la mise en place d'un TIPS chez les patients dont les besoins transfusionnels restent significatifs malgré le traitement de première intention par BBNS, supplémentation martiale et traitement endoscopique, permet une diminution des besoins transfusionnels (29). Le TIPS n'a en revanche pas de place dans le traitement des ectasies vasculaires antrales (29).

Ascite et hydrothorax réfractaires

Ascite réfractaire

La survenue d'une ascite au cours de la cirrhose marque un tournant évolutif puisque la survie à 5 ans passe de 80 % chez les patients compensés à 50 % chez les patients avec ascite (30). Dans 10 à 30 % des cas, l'ascite persiste malgré l'administration des diurétiques et le régime hyposodé. L'International Ascites Club (31) a défini l'ascite réfractaire comme une ascite persistante ou récidivant précocement (dans les 4 semaines) malgré la prise d'un traitement diurétique intensif (400 mg/jour de spironolactone et 160 mg/jour de furosémide) et une restriction sodée (<90 mmoles/jour soit 5,2 g/j) pendant au moins 1 semaine. L'ascite est dite intraitable lorsque le patient présente une complication imputée directement aux diurétiques (par exemple une encéphalopathie hépatique, une insuffisance rénale aiguë, une hyponatrémie, une dyskaliémie, etc.). Les dernières recommandations de l'AFEF proposent une définition plus « opérationnelle » de l'ascite réfractaire comme une « ascite clinique ne pouvant être éliminée ou récidivant rapidement après ponction ou disparition initiale, malgré un régime sans sel et un traitement diurétique à la dose maximale tolérée » (8). L'ascite est dite *récidivante* lorsqu'elle nécessite au moins 3 paracentèses évacuatrices au cours d'une période d'un an, malgré un traitement médical bien conduit. Le risque cumulé de développer une ascite réfractaire est d'environ 20 % dans les cinq ans qui suivent l'apparition de l'ascite, et la mortalité à 2 ans de l'ascite réfractaire est d'environ 65 % (30). Le traitement de première ligne de l'ascite réfractaire consiste en l'évacuation mécanique de l'ascite (réalisation de paracentèses itératives). Le TIPS permet de faire diminuer la pression dans les sinusoïdes hépatiques et d'augmenter la volémie efficace en redistribuant le sang du territoire splanchnique vers la circulation systémique (32). Le niveau de preuve des études comparant les résultats du TIPS à ceux des paracentèses évacuatrices itératives est élevé car les données proviennent de nombreux essais contrôlés randomisés et de méta-analyses. Même s'il existe une certaine hétérogénéité dans les études concernant le phénotype des patients inclus (par exemple concernant le caractère réfractaire ou récidivant de l'ascite, la durée d'évolution de l'ascite), on retiendra que le contrôle complet ou partiel de l'ascite est obtenu dans environ 60-80 % des cas après mise en place d'un TIPS. Seul l'essai randomisé le plus récent comparant les paracentèses itératives à la pose d'un TIPS a utilisé des stents couverts (33). Dans cette étude, les patients inclus ne présentaient pas les critères de l'ascite réfractaire telle que définie par l'ICA (31). En effet, étaient inclus les patients qui avaient eu deux paracentèses de grand volume à au moins 3 semaines

d'intervalle. Les patients ayant nécessité plus de 6 paracentèses de grand volume au cours des trois mois précédent l'inclusion étaient exclus. L'incidence de l'encéphalopathie hépatique à un an était identique dans les deux groupes (le diamètre maximal du stent était de 10 mm). La survie sans transplantation à un an était meilleure dans le groupe TIPS (93 % *vs.* 52 %), ainsi que cela avait déjà été suggéré notamment dans la méta-analyse de Bai *et al* (34). Le TIPS doit donc être envisagé précocement dans la stratégie de prise en charge de l'ascite difficile à traiter. Il est toutefois important de noter que les patients inclus dans les essais randomisés étaient sélectionnés sur l'âge (inférieur à 70 ans) et sur la sévérité de l'insuffisance hépatique (score MELD généralement < 12). En cas d'ascite récidivante ou réfractaire, *a fortiori* chez les patients avec une fonction hépatique altérée, il est indispensable d'envisager systématiquement la transplantation hépatique, seul traitement curatif de la cirrhose. En cas de délai d'attente présumé long chez un patient sans insuffisance hépatique, la pose d'un TIPS doit être envisagée.

Hydrothorax réfractaire

L'hydrothorax hépatique correspond au passage trans-diaphragmatique de liquide d'ascite dans l'espace pleural, favorisé par la pression intrathoracique négative et par la porosité du diaphragme. Il survient chez 5 à 15 % des patients ayant une HTP. Le traitement médical de première intention est le même que celui de l'ascite. Environ 20 à 30 % des hydrothorax deviennent réfractaires (récidive de l'hydrothorax malgré un traitement médical bien conduit). Le pronostic spontané de l'hydrothorax réfractaire est mauvais, avec une médiane de survie sans transplantation de 3 mois dans l'étude la plus récente (35). L'hydrothorax réfractaire est associé à un surrisque de mortalité liée au foie de 4,6 par rapport aux ascites réfractaires (36). Les résultats du TIPS dans l'hydrothorax réfractaire proviennent de séries toutes rétrospectives avec des effectifs faibles. Une méta-analyse regroupant 198 patients montrait une efficacité complète du TIPS dans 56 % des cas et partielle dans 18 % des cas, et une survie globale post-TIPS de 49,8 % seulement au cours d'un suivi maximal de 5 ans (37). Comme en cas d'ascite réfractaire, la transplantation hépatique doit toujours être envisagée car elle permet un gain de survie et de qualité de vie significatifs en cas d'hydrothorax réfractaire (35, 38).

Thrombose porte

Le traitement de première intention de la thrombose porte (à l'exclusion des envahissements tumoraux) est l'anticoagulation curative, qui permet une recanalisation dans plus de deux tiers des cas (39). Cependant, le taux de recanalisation diminue lorsque la thrombose porte est ancienne ou qu'il existe un cavernome (40). Le TIPS est donc une alternative thérapeutique en cas de thrombose porte résistante à l'anticoagulation ou lorsque cette dernière est contre-indiquée (41). Il doit être notamment envisagé lorsque la thrombose porte est associée à la survenue de complications de l'HTP (ascite ou hémorragie digestive) qui échappent au traitement médical (8). Deux essais randomisés contrôlés ont comparé l'efficacité du TIPS par rapport à l'association bêta-bloquants et ligatures itératives dans la prophylaxie secondaire de la RVO, en cas de thrombose porte (25, 26). Dans ces deux études, même s'il n'était pas montré de bénéfice significatif de survie dans le groupe « TIPS », celui-ci présentait un moindre taux de resaignement et un meilleur taux de recanalisation (42, 43). La procédure de mise en place du TIPS en cas de thrombose porte peut être complexe, et justifie une expertise de l'opérateur.

TIPS avant chirurgie

Lorsqu'une indication chirurgicale est retenue chez un patient atteint de cirrhose, la présence d'une HTP est redoutée en raison du risque hémorragique per-opératoire, de décompensation de la cirrhose et de survenue d'ACLF en période post-opératoire. La possibilité de limiter ces risques par la pose d'un TIPS pré-opératoire a été évoquée mais aucune étude prospective n'a été réalisée à ce jour. Les données de la littérature doivent être interprétées avec d'autant plus de prudence que les séries rétrospectives et les études de cohortes concernées sont très hétérogènes, aussi bien concernant les critères d'inclusion des patients (par exemple sévérité de la cirrhose, indication de la chirurgie, type de chirurgie hépatique ou non hépatique etc.), que concernant les critères de jugement utilisés. Les circonstances de la pose du TIPS étaient variables, certains TIPS étant déjà en place pour une autre indication au moment de la chirurgie, d'autres étant posés spécifiquement dans la perspective de la chirurgie. Les revues récentes semblent indiquer que la procédure de TIPS préopératoire est bien tolérée (44, 45). Dans la série multicentrique française de Tabchouri *et al*, qui comparait 56 patients ayant reçu un TIPS à 68 patients n'en ayant pas reçu avant une chirurgie abdominale, le taux de complications post-opératoires sévères et la mortalité à 3 mois étaient similaires entre les deux groupes ; seule la survenue d'une ascite post opératoire était moins fréquente dans le groupe ayant reçu un TIPS (46). Compte tenu du faible niveau de preuve des études disponibles à ce jour, les experts ne recommandent pas la pose d'un TIPS avant chirurgie en cas de cirrhose avec HTP (8).

Principes techniques, modalités pratiques de la pose

Le shunt est réalisé à l'aide d'une procédure endovasculaire complexe dont la maîtrise passe par une courbe d'apprentissage. La ponction transveineuse qui permet de canuler la veine porte à partir de la veine hépatique est l'étape la plus délicate et la plus fréquemment source de complications per-procédure (tableau 1). Elle est généralement réalisée sous guidage échographique mais de nouvelles techniques de guidage (fusion, 3D) pourraient permettre de simplifier la procédure à l'avenir (47, 48). Les enjeux du bon positionnement du TIPS sont d'une part d'assurer sa perméabilité, et d'autre part de ne pas complexifier la chirurgie d'explantation ou la création d'anastomose en cas de transplantation hépatique ultérieure (49). La prothèse est recouverte d'une membrane de PTFE (50) afin d'éviter le développement d'une hyperplasie pseudo-intimale. Le diamètre du shunt est de 8 mm ou de 10 mm (51). La modification du diamètre du shunt permet de moduler le gradient de pression veineuse hépatique en fonction de l'objectif fixé si possible préalablement à la procédure (hors TIPS de sauvetage) et qui tient compte à la fois de la nécessité de contrôler les complications de l'HTP et du risque d'encéphalopathie hépatique post TIPS (8). Les prothèses auto-expansives à diamètre contrôlé, de dévelop-

Tableau 1. Résumé des indications pour lesquelles la mise en place d'un TIPS est recommandée

	TIPS de sauvetage	TIPS préemptif	TIPS programmé
Pour qui ?	Hémorragie réfractaire au traitement pharmacologique et endoscopique optimal ou récidive hémorragique précoce dans les 5 jours suivant l'épisode initial	Hémorragie digestive par rupture de VO ou GOV 1, chez un patient à haut risque de resaignement (GPVH> 20 mmHg au moment de l'hémorragie ; Child-Pugh C<14 ou Child-Pugh B>7 avec saignement actif lors de l'endoscopie initiale)	• Ascite / hydrothorax réfractaire • Echec de la prophylaxie secondaire de l'hémorragie (VO, GOV, IGV, varices ectopiques, gastropathie d'HTP*) • Thrombose porte : échec ou contre-indication au traitement anticoagulant, complication(s) de l'HTP résistante(s) au traitement médical
Quand ?	En urgence dès le diagnostic d'échec du traitement pharmacologique et endoscopique	Dans les 72 h, idéalement dans les 24 h, suivant l'endoscopie initiale	

Abréviations : GOV : varice œsogastrique ; GPVH : gradient de pression veineuse hépatique ; HTP : hypertension portale ; IGV : varice gastrique isolée
** Si nécessité de transfusions itératives malgré l'association bêtabloquants et traitement endoscopique*

pement récent, semblent prometteuses bien que les données d'efficacité et de tolérance soient encore peu nombreuses et contradictoires (52-54). La procédure est réalisée dans la majorité des cas sous anesthésie générale. L'évaluation clinique juste avant la pose doit permettre de s'assurer de l'absence d'infection patente (une infection documentée ou suspectée devant faire différer la procédure, en dehors des situations d'hémorragie réfractaire). Il n'y a pas de recommandation formelle concernant la surveillance post TIPS immédiate ; la durée d'hospitalisation est laissée à l'appréciation du clinicien et dépend du contexte clinique (TIPS programmé ou procédure d'urgence, âge et comorbidités, sévérité de la cirrhose…). Les experts proposent une surveillance clinique (avec un dépistage de l'encéphalopathie hépatique) et biologique (surveillance de la fonction hépatique) au cours de la première semaine post TIPS, puis à 1 mois, 3 mois puis tous les 3 mois pendant 12 mois. La réalisation d'une échographie doppler hépatique est préconisée à 6 mois puis selon le rythme semestriel recommandé par ailleurs pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) (8).

Complications : prévention et traitement

Dans les études historiques, le taux de complications majeures directement liées à la procédure de TIPS était de 5 %. Une série rétrospective récente recensait une mortalité directement liée aux complications de la procédure inférieure à 1 % (55). La morbidité du geste est probablement moindre en 2023, grâce à l'amélioration des techniques d'implantation, et de la gestion des complications, notamment par la prévention médicamenteuse de l'encéphalopathie hépatique et la possibilité de recalibrer le stent. Pour autant, une étude récente a rapporté un taux de ré-hospitalisation de 30 % dans les 3 mois suivant la pose du TIPS (56). Certaines complications peuvent survenir pendant la procédure, d'autres dans les suites immédiates du geste ou à distance (tableau 1). Dans le cas des procédures programmées (prévention de la récidive hémorragique et ascite/hydrothorax réfractaire principalement), les complications survenant au décours de la procédure doivent être anticipées au maximum lors du bilan pré-TIPS. Le tableau 2 indique les principales complications pouvant survenir pendant et après la pose d'un TIPS.

Tableau 2 : Principales complications pendant et après la pose du TIPS

Pendant la procédure	• Ponction carotidienne / perforation oreillette droite • Dilacération de la capsule / ponction extracapsulaire • Fistule bilio-vasculaire, hémopéritoine, biliopéritoine • Compression biliaire
Après la procédure	• Insuffisance hépatique aiguë/ insuffisance cardiaque • Encéphalopathie hépatique • Migration du TIPS / Thrombose du TIPS • Étranglement herniaire • Tipsite, bactériémie • Cholangite chronique segmentaire

Insuffisance hépatique

La mise en place de la prothèse s'accompagne d'une diminution de la perfusion hépatique. Bien qu'en partie compensée par l'augmentation immédiate du flux sanguin artériel hépatique, cette déportalisation partielle peut favoriser la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire sévère, aggraver une dysfonction hépatique préexistante et impacter négativement la survie sans transplantation hépatique. Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer un niveau d'insuffisance hépatique qui contre-indiquerait formellement le TIPS programmé, car les patients les plus graves étaient exclus des études *a priori*. De nombreux scores pronostiques spécifiques (57-60) ont été élaborés pour tenter d'améliorer la prédiction du score MELD, historiquement développé dans cette indication, mais les résultats concernant les performances de ces scores sont contradictoires (61, 62). Le score bilirubine-plaquettes (63) et plus récemment le *Freiburg index of post-TIPS survival (FIPS)* qui intègre l'albumine (64) ont, eux, fait l'objet de validations externes et sont des outils utiles pour l'appréciation de la fonction hépatique. Lorsque celle-ci est altérée (Child-Pugh C, MELD > 18, bilirubine > 50 µmol/L, plaquettes < 75G/L), la prudence doit être la règle et le TIPS ne peut être discuté que chez les patients pour lesquels la transplantation hépatique est envisageable en cas de complication sévère de la procédure (8).

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique post TIPS est une complication fréquente. Sa prévalence reste élevée (environ 30 %) même après avoir soigneusement sélectionné les patients. La présence de facteurs de risque d'encéphalopathie hépatique préalablement à la procédure (antécédents d'encéphalopathie hépatique, présence d'une encéphalopathie hépatique minime, altération de la fonction hépatique et/ou rénale, hyponatrémie, sarcopénie, âge élevé, présence de volumineux shunts porto-systémiques, diabète) doivent être recherchés, mais ceux-ci ne sont pas suffisants pour contre-indiquer le TIPS. Seule l'existence d'une encéphalopathie hépatique chronique ou récurrente en l'absence de facteur déclenchant clairement identifié, représente une contre-indication au TIPS (65). Un essai randomisé récent sur 197 patients a comparé un groupe de patients recevant une prévention primaire de l'encéphalopathie hépatique par rifaximine par rapport à un groupe recevant un placebo avant la mise en place du TIPS (66). L'incidence de l'encéphalopathie hépatique clinique au cours des 6 mois post TIPS était de 34 % dans le groupe rifaximine *versus* 53 % dans le groupe placebo (odds ratio, 0,48 [IC, 0,27- 0.-,87]). L'administration de rifaximine débutée 15 jours avant la pose d'un TIPS programmé et poursuivie 6 mois la procédure est recommandée (8). Aucun autre traitement médicamenteux n'a encore démontré son intérêt dans cette indication. L'optimisation du statut nutritionnel, le contrôle du diabète sont bien sûr recommandés. L'embolisation des shunts de plus de 6 mm concomitamment à la pose d'un TIPS a montré un intérêt dans un essai randomisé récent (67), mais des données confirmatoires sont nécessaires. Lorsque l'encéphalopathie hépatique survient, la lactulose est le traitement de première intention ; en cas d'échec, la rifaximine peut être prescrite seule ou en association au lactulose si celui-ci est bien toléré. En cas d'encéphalopathie hépatique réfractaire au traitement médical, une réduction du calibre du shunt voire une occlusion complète peuvent être tentées mais le résultat est inconstant et cette complication doit systématiquement faire discuter la transplantation hépatique (8).

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est également une complication qui peut survenir après la pose d'un TIPS et dont le risque doit être évalué au cours du bilan pré-TIPS. Les modifications hémodynamiques consécutives à la création du shunt porto cave favorisent l'augmentation de la précharge cardiaque, l'exacerbation de l'état hyperkinétique, l'élévation des pressions artérielles pulmonaires moyennes, et la diminution des résistances vasculaires systémiques (68-70). Bien que la prévalence exacte de la cardiomyopathie cirrhotique reste débattue, les études les plus récentes utilisant les critères diagnostiques actualisés estiment qu'elle concerne environ 30 % des patients atteints de cirrhose (71). Seule une étude prospective française a évalué l'impact d'une cardiopathie préexistante sur les décompensations cardiaques post TIPS (72). Dans cette cohorte, un diagnostic de cardiopathie était posé chez 28 % des patients avant la pose du TIPS. Parmi les patients présentant une décompensation cardiaque post-TIPS, 45 % n'avaient pas de cardiopathie compensée connue avant la pose du TIPS. L'évaluation cardiaque par ETT est donc indispensable dans le bilan pré-TIPS (8). Cette ETT devra notamment permettre de dépister une valvulopathie sévère ou une hypertension porto pulmonaire qui contre-indiqueraient le geste. En cas d'hypertension porto pulmonaire, les modifications hémodynamiques secondaires à la pose du TIPS sont susceptibles de provoquer une insuffisance cardiaque droite majeure voire létale (73). L'augmentation des pressions droites peut elle-même être responsable d'une augmentation de la pression portale se traduisant par une inefficacité du TIPS (74, 75). Un cathétérisme invasif des cavités cardiaques droites doit donc être réalisé au moindre doute échographique. Il est recommandé de ne pas proposer de TIPS en cas d'hypertension porto pulmonaire sévère (PAPm > 45 mmHg). En cas d'hypertension porto pulmonaire modérée (PAPm 35-45 mmHg), la prudence est recommandée et la balance bénéfice/risque doit être évaluée avec les cardiologues (8).

Contre-indications au TIPS

Les contre-indications absolues à la mise en place d'un TIPS sont peu nombreuses. Les contre-indications liées à l'état clinique du patient qui sont retenues par les sociétés savantes sont l'hypertension artérielle pulmonaire sévère (PAPm > 45 mmHg), une dysfonction cardiaque droite ou gauche sévère, une valvulopathie sévère, une encéphalopathie hépatique réfractaire (encéphalopathie hépatique persistante malgré un traitement médical optimal), un sepsis non contrôlé (8, 32, 76, 77). D'un point de vue radiologique, la contre-indication technique formelle est l'absence d'accès vasculaire. Il existe des contre-indications relatives qui peuvent être temporaires, et qui peuvent parfois être contournées grâce à l'expérience de l'opérateur (dilatation des voies biliaires, polykystose hépatique par exemple) (8).

Les données disponibles dans la littérature concernant les résultats du TIPS pré emptif et du TIPS de sauvetage en cas de CHC sont peu nombreuses et hétérogènes en particulier concernant le stade du CHC. En cas d'hémorragie par rupture de varice œsophagienne ou gastrique chez un patient avec CHC, le rapport bénéfice/risque est favorable à la pose du TIPS (discutable toutefois en cas d'envahissement tumoral vasculaire) (8). Dans le cadre de l'ascite réfractaire, la mise en place du TIPS peut parfois permettre le traitement du carcinome hépatocellulaire après assèchement de l'ascite. La présence d'un CHC n'est donc pas une contre-indication en soi à la pose d'un TIPS. En cas de projet de transplantation hépatique, il faut s'assurer de ne pas poser le TIPS en situation transtumorale pour ne pas favoriser les emboles tumoraux et la récidive de CHC post transplantation (8). Ainsi que cela a été mentionné plus haut, les experts estiment qu'il n'est probablement pas recommandé de programmer un TIPS si la fonction hépatique est altérée (Child-Pugh C, MELD >18, bilirubine > 50µ mol/L, plaquettes <75 G/L), mais que cela peut être discuté au cas par cas chez les patients pour lesquels une transplantation hépatique est envisageable en cas de complication sévère de la procédure (8). Les données de la littérature concernant l'impact de l'âge sur la morbi-mortalité post TIPS sont peu nombreuses car les patients âgés de plus de 65 ans étaient généralement exclus des études. Néanmoins, l'âge avancé est un facteur de risque d'en-

céphalopathie hépatique et l'étude de Vizzutti *et al* a identifié une surmortalité liée au foie chez les patients âgés de plus 70 ans recevant un TIPS (60). Chez les patients âgés non éligibiles à la transplantation hépatique, le rapport bénéfice-risque du TIPS doit toujours être soigneusement mesuré (8).

Bilan à réaliser avant la pose du TIPS

Le bilan pré TIPS a pour but d'une part de dépister une contre-indication absolue ou relative à la pose du dispositif et d'autre part d'anticiper et de prévenir la survenue de complication(s) au décours du geste. Il faut en effet distinguer le contexte de l'urgence (TIPS de sauvetage, TIPS préemptif) de celui du geste programmé (ascite/hydrothorax réfractaire, prophylaxie secondaire de la rupture de VO ou gastrique, thrombose porte, chirurgie). Quelle que soit l'indication, la recherche de signes cliniques d'insuffisance cardiaque et la réalisation d'un électrocardiogramme, d'une échographie cardiaque transthoracique à la recherche de signes directs ou indirects d'HTAP, ainsi que la réalisation d'une imagerie abdominale (au minimum une échographie doppler hépatique) sont indispensables. En cas de TIPS programmé, il est important de prendre le temps d'évaluer la fonction hépatique en calculant les scores pronostiques, de dépister l'encéphalopathie hépatique et d'évaluer les paramètres associés au risque d'encéphalopathie hépatique post TIPS (appréciation de l'état nutritionnel, de la sarcopénie, de la fragilité, de la fonction rénale). La réalisation d'une imagerie en coupes est recommandée. Une consultation d'anesthésie est requise. Ce bilan doit être l'occasion de solliciter l'avis d'un « centre expert TIPS », d'identifier les situations dans lesquelles une discussion multidisciplinaire est indispensable, et de discuter systématiquement la transplantation hépatique comme option thérapeutique alternative ou de recours en cas de complication du TIPS (8).

Conclusion et perspectives

La place du TIPS dans l'algorithme de prise en charge de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes et de l'ascite réfractaire est bien définie et fait l'objet de recommandations de haut grade (8). Les progrès réalisés dans la technique de pose et dans la conception des stents au cours de la dernière décennie ont permis de diminuer significativement l'incidence des complications et en particulier de l'encéphalopathie post TIPS. Il persiste des questions non résolues qui ouvrent des perspectives sur la possibilité d'étendre les indications du TIPS programmé à des patients plus âgés (60), et du TIPS préemptif à des patients présentant une fonction hépatique plus altérée (16) mais des études confirmatoires seront nécessaires. L'évaluation de l'état général du patient souvent fragile et de ses comorbidités (en particulier le diabète et la sarcopénie) est cruciale et doit faire l'objet d'une attention particulière et d'une prise en charge spécifique en cas de pose de TIPS, afin de limiter le risque de complications au décours de la procédure, en particulier l'encéphalopathie hépatique. La méta-analyse de Larrue *et al* qui a comparé l'évolution de 2 338 patients traités par TIPS ou traitement standard en cas d'ascite réfractaire ou de prévention de la récidive hémorragique, a montré que le TIPS était associé à un risque 2 fois inférieur de nouvelle décompensation de la cirrhose et à une meilleure survie à 2 ans que le traitement standard (78). Si ces données sont confirmées, le TIPS pourrait dans un futur proche être envisagé encore plus précocement au cours de l'histoire naturelle de la cirrhose. En dépit de l'élargissement récent et sans doute à venir des indications du TIPS, la morbidité associée à la procédure en particulier chez les patients les plus sévères doit faire systématiquement évoquer la transplantation hépatique comme traitement alternatif ou comme traitement de recours en cas d'inefficacité ou de complication du dispositif. Lorsqu'une indication de TIPS programmé est identifiée, la discussion de la stratégie thérapeutique avec le centre de TIPS et le centre de transplantation hépatique est donc toujours encouragée. Le traitement de la cause de la cirrhose, lorsqu'il est possible, doit toujours être entrepris.

Références

1. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, *et al.* Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1180-93.
2. Moller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. Liver Int. 2018;38(4):570-80.
3. Rosch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. Radiology. 1969;92(5):1112-4.
4. Gordon JD, Colapinto RF, Abecassis M, Makowka L, Langer B, Blendis LM, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. Can J Surg. 1987;30(1):45-9.
5. Rossle M, Richter GM, Noeldge G, Siegerstetter V, Palmaz JC, Wenz W, *et al.* [The intrahepatic portosystemic shunt. Initial clinical experiences with patients with liver cirrhosis]. Dtsch Med Wochenschr. 1989;114(40):1511-6.
6. Conn HO. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: the state of the art. Hepatology. 1993;17(1):148-58.
7. Perarnau JM, Noeldge G, Rossle M. [Intrahepatic portacaval anastomosis by the transjugular approach. Use of the Palmaz endoprosthesis]. Presse Med. 1991;20(36):1770-2.
8. AFEF. Recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie: TIPS, indications et modalités. 2023.
9. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, *et al*. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010;362(25):2370-9.
10. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, *et al*. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. Hepatology. 2004;40(4):793-801.
11. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, *et al*. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. Gut. 2019;68(7):1297-310.
12. Nicoara-Farcau O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, *et al*. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. Gastroenterology. 2021;160(1):193-205 e10.
13. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53(4):762-8.
14. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, *et al*. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. J Hepatol. 2017;68(1):73-81.
15. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, *et al.* Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. Hepatology. 2019;69(1):282-93.
16. Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarch C, Garcia E, *et al*. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. J Hepatol. 2020;73(5):1082-91.
17. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743-52.
18. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74.
19. Weil-Verhoeven D, Thabut D, Hernandez-Gea V, Cervoni J-P, Procopet B, Pauwels A, *et al.* Rescue TIPS (rTIPS) must be considered as soon as a tamponade is used: results from two international multicenter cohorts of 3019 patients with portal hypertension (PTH)-related bleeding. Hepatology. 2022;76.
20. Walter A, Rudler M, Olivas P, Moga L, Trepo E, Robic MA, *et al.* Combination of Model for End-Stage Liver Disease and Lactate Predicts Death in Patients Treated With Salvage Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Variceal Bleeding. Hepatology. 2021;74(4):2085-101.
21. Bouzbib C, Cluzel P, Sultanik P, Bernard-Chabert B, Massard J, Benosman H, *et al.* Prognosis of patients undergoing salvage TIPS is still poor in the preemptive TIPS era. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(6):101593.
22. Kumar R, Kerbert AJC, Sheikh MF, Roth N, Calvao JAF, Mesquita MD, *et al.* Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding. J Hepatol. 2021;74(1):66-79.
23. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, *et al.* Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. Hepatology. 2016;63(2):581-9.
24. Zhou GP, Sun LY, Wei L, Qu W, Zeng ZG, Liu Y, *et al.* Comparision between portosystemic shunts and endoscopic therapy for prevention of variceal re-bleeding: a systematic review and meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2019;132(9):1087-99.
25. Luo X, Wang Z, Tsauo J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis: A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. Radiology. 2015;276(1):286-93.
26. Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, *et al.* Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. Gut. 2018;67(12):2156-68.
27. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, *et al*. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. Endoscopy. 2007;39(8):679-85.
28. Escorsell A, Garcia-Pagán JC, Alvarado-Tapia E, Aracil C, Masnou H, Villanueva C, *et al*. Pre-emptive TIPS for the treatment of bleeding from gastric fundal varices: Results of a randomised controlled trial. JHEP Rep. 2023;5(6):100717.
29. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2000;118(5):905-11.
30. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, *et al*. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol. 2018;68(3):563-76.
31. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38(1):258-66.
32. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020;2(4):100122.
33. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, *et al.* Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology. 2017;152(1):157-63.
34. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2704-14.
35. Osman KT, Naritsin A, Amuchi B, Qamar AA. Liver transplantation for refractory hepatic hydrothorax is associated with a greater survival benefit compared to other complications of cirrhosis. Liver Transpl. 2023.

36. Chin A, Bastaich DR, Dahman B, Kaplan DE, Taddei TH, John BV. Refractory hepatic hydrothorax is associated with increased mortality with death occurring at lower MELD-Na compared to cirrhosis and refractory ascites. Hepatology. 2023.

37. Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. World J Hepatol. 2015;7(13):1797-806.

38. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, *et al*. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. Transpl Int. 2005;18(6):672-5.

39. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, *et al.* Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60(6):846-52.

40. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. Gastroenterology. 2019;156(6):1582-99.e1.

41. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64(1):179-202.

42. Salem R, Vouche M, Baker T, Herrero JI, Caicedo JC, Fryer J, *et al.* Pretransplant Portal Vein Recanalization-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients With Complete Obliterative Portal Vein Thrombosis. Transplantation. 2015;99(11):2347-55.

43. Habib A, Desai K, Hickey R, Thornburg B, Vouche M, Vogelzang RL, *et al*. Portal vein recanalization-transjugularintrahepatic portosystemic shunt using the transsplenic approach to achieve transplant candidacy in patients with chronic portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2015;26(4):499-506.

44. Lahat E, Lim C, Bhangui P, Fuentes L, Osseis M, Moussallem T, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to non-hepatic surgery in cirrhotic patients with severe portal hypertension: a systematic review. HPB (Oxford). 2018;20(2):101-9.

45. Jain D, Mahmood E, M VB, Feyssa E. Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery. Ann Gastroenterol. 2018;31(3):330-7.

46. Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, Perarnau JM, Muscari F, Fares N, *et al.* Original Study: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt as a Bridge to Abdominal Surgery in Cirrhotic Patients. J Gastrointest Surg. 2019;23(12):2383-90.

47. Ketelsen D, Groezinger G, Maurer M, Lauer UM, Grosse U, Horger M, *et al.* Three-dimensional C-arm CT-guided transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: Feasibility, technical success and procedural time. Eur Radiol. 2016;26(12):4277-83.

48. Boning G, Ludemann WM, Chapiro J, Jonczyk M, Hamm B, Gunther RW, *et al*. Clinical Experience with Real-Time 3-D Guidance Based on C-Arm-Acquired Cone-Beam CT (CBCT) in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt (TIPSS) Placement. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(7):1035-42.

49. Matsushima H, Fujiki M, Sasaki K, Cywinski JB, D'Amico G, Uso TD, *et al.* Can pretransplant TIPS be harmful in liver transplantation? A propensity score matching analysis. Surgery. 2020;168(1):33-9.

50. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, *et al*. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2014;60(5):962-8.

51. Riggio O, Ridola L, Angeloni S, Cerini F, Pasquale C, Attili AF, *et al.* Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. J Hepatol. 2010;53(2):267-72.

52. Miraglia R, Maruzzelli L, Luca A. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Single-Centre Mid-term Experience Using the Viatorr Controlled-Expansion Stent. Dig Dis Sci. 2021;66(12):4565-7.

53. Srinivasa RN, Srinivasa RN, Chick JFB, Hage A, Saad WA. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Reduction Using the GORE VIATORR Controlled Expansion Endoprosthesis: Hemodynamics of Reducing an Established 10-mm TIPS to 8-mm in Diameter. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(3):518-21.

54. Kloster ML, Ren A, Shah KY, Alqadi MM, Bui JT, Lipnik AJ, *et al.* High Incidence of Hepatic Encephalopathy After Viatorr Controlled Expansion Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. Dig Dis Sci. 2021;66(11):4058-62.

55. Yin X, Gu L, Zhang M, Yin Q, Xiao J, Wang Y, *et al*. Covered TIPS Procedure-Related Major Complications: Incidence, Management and Outcome From a Single Center. Front Med (Lausanne). 2022;9:834106.

56. Khan A, Maheshwari S, Gupta K, Naseem K, Chowdry M, Singh S. Rate, reasons, predictors, and burden of readmissions after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(3):775-81.

57. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, *et al*. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. Gastroenterology. 2000;118(1):138-44.

58. Brensing KA, Raab P, Textor J, Gorich J, Schiedermaier P, Strunk H, *et al.* Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(7):723-31.

59. Bai YW, Liu JC, Yang CT, Wang YL, Wang CY, Ju SG, *et al*. Inclusion of sarcopenia improves the prognostic value of MELD score in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022;34(9):948-55.

60. Vizzutti F, Celsa C, Calvaruso V, Enea M, Battaglia S, Turco L, *et al*. Mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in older adult patients with cirrhosis: A validated prediction model. Hepatology. 2023;77(2):476-88.

61. Zhou C, Hou C, Cheng D, Tang W, Lv W. Predictive accuracy comparison of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores for survival in patients underwent TIPS placement: a systematic meta-analytic review. Int J Clin Exp Med. 2015;8(8):13464-72.

62. Allegretti AS, Frenk NE, Li DK, Seethapathy H, Vela Parada XF, Long J, *et al*. Evaluation of model performance to predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. PLoS One. 2019;14(5):e0217442.

63. Bureau C, Metivier S, D'Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, *et al.* Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. J Hepatol. 2011;54(5):901-7.

64. Bettinger D, Sturm L, Pfaff L, Hahn F, Kloeckner R, Volkwein L, *et al.* Refining prediction of survival after TIPS with the novel Freiburg index of post-TIPS survival. J Hepatol. 2021;74(6):1362-72.

65. Horhat A, Bureau C, Thabut D, Rudler M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: Indications and posttransjugular intrahepatic portosystemic shunt complications in 2020. United European Gastroenterol J. 2021;9(2):203-8.

66. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, *et al.* The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2021;174(5):633-40.

67. Lv Y, Chen H, Luo B, Bai W, Li K, Wang Z, *et al.* Concurrent large spontaneous portosystemic shunt embolization for the prevention of overt hepatic encephalopathy after TIPS: A randomized controlled trial. Hepatology. 2022;76(3):676-88.

68. Fili D, Falletta C, Luca A, Hernandez Baravoglia C, Clemenza F, Miraglia R, *et al.* Circulatory response to volume expansion and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: Relationship with diastolic dysfunction. Dig Liver Dis. 2015;47(12):1052-8.

69. Ascha M, Abuqayyas S, Hanouneh I, Alkukhun L, Sands M, Dweik RA, *et al.* Predictors of mortality after transjugular portosystemic shunt. World J Hepatol. 2016;8(11):520-9.

70. Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, Clemmesen JO, Larsen FS, Goetze JP, *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018;314(2):G275-G86.

71. Moller S, Hove JD. Cirrhotic cardiomyopathy: Toward an optimized definition. Liver Transpl. 2022;28(8):1283-4.

72. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, *et al.* A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. Hepatology. 2019;70(6):1928-41.

73. Parvinian A, Bui JT, Knuttinen MG, Minocha J, Gaba RC. Right atrial pressure may impact early survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. Ann Hepatol. 2014;13(4):411-9.

74. DuBrock HM, Krowka MJ. The Myths and Realities of Portopulmonary Hypertension. Hepatology. 2020;72(4):1455-60.

75. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-731.

76. Fagiuoli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, *et al.* Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. Dig Liver Dis. 2017;49(2):121-37.

77. Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ, *et al.* North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(8):1636-62 e36.

78. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, Lv Y, Bucsics T, Rudler M, *et al.* TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. J Hepatol. 2023;79(3):692-703.

5.

Les cinq points forts

- La pose d'un TIPS en urgence doit être envisagée en cas d'hémorragie massive ou réfractaire au traitement médical et endoscopique (TIPS de sauvetage) et en cas de rupture de varice œsophagienne chez un patient à haut risque de resaignement (TIPS préemptif).
- La pose d'un TIPS programmé doit être envisagée en cas d'ascite ou d'hydrothorax réfractaires.
- Le bilan pré-TIPS doit permettre d'identifier les contre-indications formelles au TIPS et d'anticiper le risque de survenue de complications post-TIPS (en particulier pour l'encéphalopathie hépatique).
- La possibilité ou non d'une transplantation hépatique doit être envisagée en cas de discussion de TIPS programmé.
- La discussion multidisciplinaire avec un centre expert est toujours encouragée.

Les « régimes sans » ont-ils encore du sens en HGE ?

Chloé MELCHIOR

Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis, CHU Rouen, CIC-CRB 1404, Department de gastroentérologie, 76000 Rouen (France)

Chloe.melchior@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'intérêt du régime sans résidus
- Connaître l'intérêt du régime pauvre en graisse
- Connaître l'intérêt du régime sans lactose
- Connaître l'intérêt du régime pauvre en FODMAPS
- Connaître l'intérêt du jeûne

MOTS-CLÉS

Alimentation thérapeutique ; régime non strict ; alimentation adaptée

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Kyowa Kirin, Norgine, Biocodex, Mayoly Spindler, Tillots Pharma, Ipsen, Nestlé Health Science

ABRÉVIATIONS

FODMAP : fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols

Introduction

L'alimentation a toujours été au cœur de nos préoccupations. Tout d'abord il s'agit d'un besoin vital, primaire. D'une alimentation de chasseurs-cueilleurs à une alimentation ultra transformée, déterminée par des facteurs sociaux, elle est aujourd'hui associée à de nombreuses maladies. En gastroentérologie, la relation entre nutrition et pathologies digestives est fondamentale. Elle a notamment été étudiée depuis plusieurs décennies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. De nombreuses stratégies nutritionnelles ont été utilisées comme traitement primaire ou adjuvant et sont notamment beaucoup utilisée en pédiatrie (1). Il n'est plus à démontrer que dans la prise en charge des colites aiguës graves, depuis l'utilisation des corticoïdes par voie intraveineuse, la mise au repos du tube digestif n'a aucun intérêt sur l'évolution de la maladie (2). De la même manière, les régimes utilisés dans notre spécialité ont évolué dans le temps avec une tendance à prescrire des régimes moins restrictifs.

L'alimentation thérapeutique pauvre en fibres, dite sans résidu

L'alimentation thérapeutique sans résidu consiste à réduire de l'alimentation les résidus de viande et les fibres, c'est-à-dire toutes les portions non absorbables des aliments (apports en fibres autour de 10 à 14 g/j). Un tel régime a prouvé son efficacité dans la préparation colique à l'endoscopie, permettant une bonne visibilité de l'opérateur lors de l'examen (3). Les recommandations de la société européenne (ESGE) sont de le prescrire pour une durée de 1 jour avant l'examen (4). Un essai randomisé n'a pas démontré la supériorité de ce régime sur une durée de 3 jours en comparaison à 1 jour (5).

Ce régime était auparavant recommandé dans plusieurs situations difficiles comme les maladies inflammatoires en poussées, ou les diverticulites aiguës. Ce régime entraînerait une diminution du volume des selles, une diminution du transit intestinal et en éliminant l'apport de fibres insolubles, il éviterait d'irriter la muqueuse intestinale. Il n'était en revanche jamais recommandé au long cours, devant son caractère trop restrictif (table 1).

De nos jours aucun régime riche ou pauvre en fibres n'est recommandé de manière systématique dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (6).

Table 1 : Alimentation thérapeutique sans résidu

Aliments déconseillés	Aliments conseillés
- Matières grasses cuites (beurre ou huile cuits) - Toutes les fritures	- Beurre cru et huile
- Charcuterie, viandes grasses (ex mouton) ou cuites dans la graisse, abats, viandes marinées et gibier, œufs frits, jambon fumé, bacon	- Viande blanche ou rouge, cuite sans graisse, volaille sans peau, - Œufs non frits (durs ou coque) - Jambon
- Conserves de poisson à l'huile, ou vin blanc, à la tomate - Poissons panés	- Poissons frais ou surgelés cuits au four micro-ondes, papillote, court bouillon - Thon en conserve au naturel
- Légumes verts cuits ou crus, légumes secs, oignon, ail, échalote, frites	- Riz, pâtes, semoule, pommes de terre. - Bouillon de légumes
- Pain de seigle, complet, aux céréales, aux son	- Biscotte nature, pain blanc, pain grillé, pain de mie blanc
- Sauces pimentées (câpres, oignons, curry, paprika, piment) ou à base de vin - Mayonnaise, sauce tomate, ketchup	- Jus de citron sans pulpe, sans pépins - Concentré de tomates - Crème fraiche
- Condiments : moutarde, cornichons, herbes aromatiques, tous les aromates - Plats cuisinés tout faits	- Sel, vinaigre
- Fromages fermentés et forts (camembert, brie, bleu, roquefort, chèvre, munster) aux épices et aux herbes - Lait, yaourts, petits suisses, fromages blancs, flans, crèmes desserts	- Fromage à pâtes cuite : gruyère, cantal, hollande, bonbel, tome de Savoye, des Pyrénées, crème de gruyère - Lait matin léger de lactel, lait de soja
- Fruits crus, cuits et au sirop - Pâtisseries, beignets et confitures, certaines compotes	- Biscuits secs, meringues, génoise, sucre, gelée - Compote de pomme, de coing ou de banane - Pomme cuite sans la peau
- Boissons gazeuses, cidre, bière, apéritifs et autres boissons alcoolisées et jus de fruits	- Eau, café, thé, tisane, jus de fruits dilués sans pulpe et pépins, sirop de fruits, soda sans pulpe

Il est conseillé une alimentation diversifiée, afin de répondre aux recommandations nutritionnelles nationales (7). Chez les patients avec une maladie de Crohn sténosante, il peut être envisagé au cas par cas de réduire la quantité journalière de fibres (7). En cas de diverticulite aiguë, un régime liquide est recommandé jusqu'à amélioration des symptômes pour une meilleure tolérance, et doit être élargi dès que possible. Un régime sans résidu n'est plus recommandé au long cours. Désormais les recommandations sont plutôt d'avoir une alimentation de haute qualité afin d'éviter les récidives (8).

L'alimentation thérapeutique pauvre en graisse

Ce régime consiste à éliminer les aliments riches en matières grasses et les graisses cuites. Il est conseillé dans la réalimentation des pancréatites aiguës modérées. Il permet d'éviter une stimulation importante de la sécrétion pancréatique. Dans ce régime, il faut privilégier une cuisson simple aliments : viandes grillées, poissons au court-bouillon, œufs à la coque, pochés ou durs, légumes cuits à l'eau ou à la vapeur. Il faut supprimer les fritures, les plats en sauce, les charcuteries, les plats préparés. En revanche, les matières grasses crues sont autorisées en faible quantité et seront systématiquement ajoutées crues après toute cuisson. L'alcool est également proscrit pour éviter la survenue d'autres complications de l'alcoolisme.

Dans les pancréatites aiguës modérées, il est recommandé par la société européenne de nutrition d'utiliser un régime pauvre en graisse au cours de la phase de réalimentation (9). Les patients peuvent reprendre une alimentation orale dès que leurs symptômes le permettent (nausée et douleur) et que les paramètres inflammatoires s'améliorent (9). De même après une nécrosectomie, une alimentation orale doit être préférée, sauf en cas de complications (9). Ce régime est beaucoup moins strict qu'il y a quelques années, et varie d'une équipe à l'autre devant l'absence de recommandations claires. Aucun régime restrictif n'est en revanche recommandé dans les pancréatites chroniques, y compris avec insuffisance pancréatique exocrine (9). Les patients dénutris doivent au contraire avoir une alimentation hypercalorique et hyperprotidique. Chez certains de ces patients lorsque les symptômes de stéatorrhée ne peuvent être contrôlés avec le traitement médical, peut se poser la question de proposer un régime pauvre en graisse (9). Des compléments nutritionnels oraux et une supplémentation vitaminique peuvent être proposés à ces patients en cas de dénutrition ou de carences (9).

L'alimentation thérapeutique pauvre en lactose

L'alimentation thérapeutique pauvre en lactose consiste à supprimer l'ensemble des laits et des produits dérivés

Table 2 : Alimentation thérapeutique pauvre en lactose

Aliments déconseillés	Aliments conseillés
- Laits de tous mammifères et dérivés - Laitages et entremets - Boissons lactées - Crèmes desserts - Flan, mousse	- Entremets faits avec du lait sans lactose - Fromages à pâtes cuites - Lait AL 110 - Lait de soja - Lait de coco, lait d'amande…
- Plats cuisinés du commerce - Quenelles - Boudin blanc	- Tous les viandes, volailles non transformées - Abats - Poissons - Œufs - Charcuterie
- Pommes de terre cuisinées du commerce - Plats préparés du commerce (ex. lasagnes)	- Pommes de terre - Pâtes, riz, semoule, tapioca, blé - Farine de blé, de seigle, d'avoine, de maïs, de riz
- Pain au lait, brioche	- Tous les autres pains
- Légumes cuisinés du commerce	- Tous les légumes frais ou surgelés non préparés crus ou cuits
- Aucun fruit	- Tous les fruits
- Sauces industrielles - Crème fraîche	- Beurre - Huiles - Mayonnaise
- Toutes les pâtisseries du commerce contenant une crème à base de lait - Viennoiseries (brioche, pain aux raisins, pain au lait…) - Chantilly - Crèmes glacées - Crêpes et gaufres - Chocolat au lait	- Sucre ordinaire (de betterave, de canne, d'érable) - Miel, confiture, gelée - Confiseries, dragées, nougat, pâtes de fruits - Pâtisseries maison ou du commerce sans lactose - Biscuits maison ou du commerce sans lactose - Crème de marron - Chocolat noir - Chocolat en poudre
- Boissons lactées	- Toutes les autres boissons
- Sauces industrielles contenant du lactose	- Sel, poivre - Ketchup - Moutarde - Sauce tomate cuisinée du commerce - Vinaigres aromatisés - Ail, oignon, échalote - Cornichons, câpres - Vanille - Gélatine alimentaire - Vinaigres non aromatisés

qui contiennent du lactose (table 2). Lorsque le lait est hydrolysé, il ne contient plus de lactose. Les laitages ayant subi une hydrolyse comme les fromages à pâte cuite peuvent donc être consommés. Cette alimentation n'est indiquée que lorsque la malabsorption du lactose s'accompagne de signes d'intolérance (définis par la présence de symptômes digestifs suite à l'ingestion de lactose) (10). Un apport en moyenne de l'ordre de 12 à 20 g de lactose par jour est habituellement toléré par les malades ayant une authentique malabsorption du lactose (10). Il faut en effet éviter les régimes stricts qui exposent à un risque d'ostéoporose.

Le lactose est un disaccharide composé de glucose et de galactose. Il s'agit du principal sucre contenu dans le lait. Habituellement bien toléré, le lactose peut être responsable de symptômes lorsqu'il n'est pas absorbé par la muqueuse intestinale. L'absorption du lactose nécessite une hydrolyse préalable au niveau de la bordure en brosse, par une bêta-galactosidase. En cas de malabsorption, le lactose peut causer des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, ballonnement, douleur abdominale, flatulences…) par un effet osmotique, source potentielle de diarrhée et par fermentation colique, entraînant la production accrue de gaz. Il est important de souligner qu'il n'existe pas de corrélation entre la malabsorption vraie du lactose (démontrée par un test respiratoire après charge en lactose) et l'intolérance au lactose (11). La malabsorption du lactose à l'âge adulte résulte le plus souvent de la non-persistance de la lactase. Une cause fréquente de déficit en lactase est la gastroentérite aiguë, à la suite des lésions des microvillosités (riches en lactase). Heureusement, la plupart des individus avec une malabsorption n'ont pas d'intolérance. L'intolérance au lactose est multifactorielle. Elle est dépendante de la dose ingérée, de la prise concomitante d'autres aliments, de l'expression de la lactase, des antécédents du patient et du microbiote intestinal (11). Il est important de noter que la perception de l'intolérance au lactose doit être vérifiée par un test, car elle n'est pas toujours associée à une malabsorption (12).

Table 3 : Conseils diététiques standards

Habitudes alimentaires	Repas réguliers, prendre le temps de manger, manger assis, bien mâcher la nourriture, ne pas manger juste avant de se coucher Éviter de sauter des repas et d'avoir des périodes prolongées sans manger
Boissons (dont alcool)	Réduire la consommation d'alcool (Consommation dans les limites nationales recommandées) et la consommation de boissons gazeuses
Caféine	Restreindre à 3 tasses de thé/café par jour (Maximum 400 mg/jour)
Épices	À éviter
Graisse	Consommation dans les limites nationales recommandées
Eau	Boire au moins 8 tasses de liquide par jour (soit 1.5 à 3 L/j)

L'alimentation thérapeutique pauvre en FODMAPs

L'alimentation thérapeutique pauvre en FODMAP consiste à réduire l'ensemble des hydrates de carbone, peu absorbés dans l'intestin grêle et qui sont à risque de générer des symptômes (les galacto-oligosaccharides, les fructanes, le lactose, le fructose, le sorbitol et le mannitol). Ce régime est celui ayant le meilleur niveau de preuve dans le syndrome de l'intestin irritable (13). Il est recommandé en 2e intention lorsque les patients ont un lien entre l'alimentation et la survenue de leurs symptômes (14).

La première phase consiste à exclure les FODMAP sur une période de 4 à 6 semaines. En l'absence d'amélioration, l'alimentation contrôlée devra être arrêtée. En cas d'amélioration symptomatique, une phase de réintroduction des aliments concernés par catégorie de FODMAP sera effectuée afin de définir la tolérance par catégorie de FODMAP. Cette phase est la plus importante du régime mais également la plus fastidieuse à suivre. Ensuite, le patient rentre dans la troisième phase de régime, où il adapte son régime à ses symptômes avec comme objectif de consommer plus de FODMAP que pendant la période stricte initiale. Cela permet de maintenir l'amélioration des symptômes dans le temps sans s'exposer aux risques nutritionnels à long terme. Ce régime doit absolument être encadré par un diététicien expérimenté et le patient doit-être réévalué par son gastroentérologue. Il est déconseillé de le prescrire chez les patients éliminant déjà beaucoup d'aliments, chez ceux à risque de dénutrition, ainsi que ceux avec antécédent de troubles du comportement alimentaire (13). Lorsque l'ensemble de ces conditions ne sont pas réunies, il est préférable de proposer les conseils diététiques traditionnels (table 3) (15).

Le jeûne ou mise au repos digestif

Une mise au repos digestif associée à une nutrition parentérale est conseillée dans certains cas de fistules entéro-cutanée. C'est notamment le cas en présence d'insuffisance intestinale. Le cas typique est la présence d'une fistule proximale à haut débit, avec une absorption en nutriments insuffisante pour maintenir un statut nutritionnel optimal.

Cependant, il est rarement utile de prolonger cette mesure au-delà de 4 à 6 semaines. Cela n'aidera pas la fistule à se refermer. En revanche, lorsque la fistule alimente une cavité et/ou une collection intra-abdominale, cette mesure peut aider à contrôler l'infection. Devant l'impact psychologique de l'absence totale d'alimentation orale pendant une durée prolongée, il est important de bien appréhender la situation et la durée avec le patient.

Il n'y a aucun intérêt à mettre les patients souffrant d'une pancréatite aiguë à jeûne de manière systématique. Auparavant, on pensait que la mise au repos du pancréas permettait une meilleure cicatrisation. Ce concept est obsolète aujourd'hui. Il a désormais été démontré que l'utilisation du tube digestif permet de prévenir l'atrophie intestinale et de prévenir les translocations bactériennes et les infections intra-abdominales (16). Cette nutrition a une visée anti-inflammatoire, dans la phase précoce des pancréatites aiguës (16). Bien sur le délai et la méthode dépend de la sévérité de la maladie. Dans les pancréatites aiguës sévères (SIRS ≥2), l'atteinte pancréatique peut imposer une réduction des ingesta, voire une mise à jeun, liée à l'intolérance digestive (douleurs et iléus réflexe). Cette période de jeûne ne doit idéalement pas dépasser 48 h, bien que le délai optimal ne soit pas encore connu (17). Une nutrition entérale sera privilégiée et rapidement débutée car elle a démontré sa supériorité sur la nutrition parentérale (18, 19).

Conclusion

Aujourd'hui les régimes « sans » se sont beaucoup allégés en gastroentérologie. Certains d'entre eux reposaient sur de faibles niveaux de preuve. Il reste cependant important de bien connaître les indications de ces régimes qui sont pour certains toujours utilisés dans notre quotidien.

Références

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, *et al*. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179-207.
2. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, *et al.* Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. Gut. 1986;27(5):481-5.
3. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Chiu KW, Lu CC, Chiu YC. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy. Dis Colon Rectum. 2011;54(1):107-12.
4. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, *et al.* Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. Endoscopy. 2019;51(8):775-94.
5. Gimeno-Garcia AZ, de la Barreda Heuser R, Reygosa C, Hernandez A, Mascareno I, Nicolas-Perez D, *et al*. Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: a randomized controlled trial. Endoscopy. 2019;51(7):628-36.
6. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(3):576-86.
7. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
8. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160(3):906-11 e1.
9. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020;39(3):612-31.
10. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J. 2013;1(3):151-9.
11. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019;68(11):2080-91.
12. Tomba C, Baldassarri A, Coletta M, Cesana BM, Basilisco G. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(7):660-9.
13. Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. Gastroenterology. 2022;162(6):1737-45 e5.
14. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, *et al.* Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. United European Gastroenterol J. 2017;5(6):773-88.
15. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, *et al.* British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet. 2012;25(3):260-74.
16. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, *et al.* Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(6):405-32.
17. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, *et al*. Early *versus* on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med. 2014;371(21):1983-93.
18. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition *versus* enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ. 2004;328(7453):1407.
19. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, *et al.* Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med. 2012;51(6):523-30.

5.

Les cinq points forts

- La principale indication de l'alimentation pauvre en fibres est la préparation colique en vue d'une coloscopie.
- En cas de pancréatite aiguë modérée, il est recommandé de réalimenter le patient avec une alimentation thérapeutique pauvre en graisse.
- L'alimentation thérapeutique pauvre en lactose ne doit être proposée que chez des patients avec une malabsorption au lactose associée à une intolérance.
- Le régime pauvre en FODMAPs peut-être proposé en 2e intention chez des patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable, à condition d'avoir un suivi et une prise en charge diététique spécialisée et d'avoir éliminé un trouble du comportement alimentaire.
- La mise au repos digestif avec nutrition parentérale n'a que très peu d'indications, principalement les fistules entéro-cutanées proximales à haut débit.

NOTES

IPP : du bon usage à la connaissance des effets secondaires

Gilles MACAIGNE

Service d'hépato-gastro-entérologie. Centre Hospitalier Intercommunal Le Raincy Montfermeil
10 avenue du Général-Leclerc - 93370 Montfermeil (France)
Mail : gilles.macaigne@ght-gpne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le contexte actuel des prescriptions d'IPP et les enjeux de leur bon usage
- Savoir prescrire les IPP
- Connaître les indications de l'AMM, les indications pertinentes et les non-indications
- Connaître les effets secondaires des traitements par IPP au long cours
- Connaître les risques de la sous-prescription

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

IPP - Bon usage - Effets secondaires

ABRÉVIATIONS

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
PAP : Pompes à protons
AMM : Autorisation de mise sur le marché
HAS : Haute autorité de santé
RGO : Reflux acide gastro-œsophagien
CM : Colite microscopique
Hp : *Helicobacter pylori*
ILA : Infection du liquide d'ascite
NIA : Néphrite interstitielle aiguë
IRC : Insuffisance rénale chronique
MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont commercialisés depuis 1989 et ont révolutionné la prise en charge des pathologies digestives liées à l'acidité gastrique. Ils ont ensuite été génériqués en 2004 et sont actuellement disponibles en vente libre, « Over The Counter », depuis le 1er juillet 2008. Leur consommation n'a cessé d'augmenter depuis la fin des années 90 et les IPP représentent actuellement l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites en ville et à l'hôpital.

Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité en raison de leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques, les IPP sont depuis quelques années incriminés dans la survenue d'effets indésirables en rapport, soit avec l'hypochlorydrie induite, soit avec des effets extra-gastriques (tableau I).

Au cours de ces dernières années, les communautés médicale et scientifique ont pris la mesure des effets indésirables potentiels d'une classe thérapeutique dont l'efficacité et la sécurité d'emploi supposée ont été à l'origine de l'explosion du nombre de prescriptions. Cependant, malgré une littérature floride, les niveaux de preuve permettant d'incriminer les IPP dans la survenue de la majorité des effets indésirables sont considérés comme faibles ou très faibles.

Mécanisme d'action des IPP

L'IPP est un pro-médicament inactif gastro-résistant absorbé au niveau de l'intestin grêle qui parvient sous forme non

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

Tableau I : Effets secondaires rapportés aux IPP

Liés à l'hypochlorydrie induite	Non liés à l'hypochlorydrie
Effet rebond acide Pneumopathie infectieuse **Infections gastro-intestinales** **Pullulation bactérienne du grêle** Infection spontanée du liquide d'ascite Encéphalopathie hépatique **Adénocarcinome gastrique / tumeur carcinoïde** Ostéoporose avec augmentation du risque de fracture osseuse **Interactions médicamenteuses** Carence en fer - Carence en vitamine B12 Dysbiose (MICI, diabète…)	Pneumopathies infectieuses Hyponatrémie **Colites microscopiques** Néphrite interstitielle et insuffisance rénale aiguë / chronique Démence **Interactions médicamenteuses (clopidogrel)** Évolution MICI

ionisée, *via* la circulation sanguine, jusqu'à sa cible pharmacologique située au niveau des cellules pariétales gastriques. L'IPP ionisé est transformé en molécule sulfénamide active et établit une liaison covalente irréversible avec la pompe à protons (PAP), à l'origine de son inhibition irréversible. La demi-vie de renouvellement des PAP étant de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique d'IPP permet une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures. L'effet maximal de l'IPP est obtenu en cas de prise à jeun, 20 à 30 minutes avant le premier repas de la journée, afin de bloquer les PAP au moment de leur stimulation induite par le repas et les protéines alimentaires. En cas de reflux acide nocturne prédominant et difficilement contrôlé, une prise vespérale avant le dîner est possible, en respectant le délai de 20 à 30 minutes entre la prise et le repas.

Le bon usage des IPP : premier temps de la prévention des effets secondaires

Nous pouvons schématiquement distinguer 3 niveaux de pertinence des prescriptions d'IPP (tableau II). Tout d'abord, les indications de l'AMM ré-évaluées par l'HAS en 2009 puis 2022, les indications hors AMM considérées comme pertinentes qui ne concernent généralement que quelques « niches de malades » parmi lesquelles ceux en réanimation, ceux ayant un grêle court ou une œsophagite à éosinophiles et les véritables non-indications des IPP, telles que la dyspepsie fonctionnelle non ulcéreuse et non liée à un RGO, la prévention des lésions gastro-duodénales chez des sujets non à risque, l'hypertension portale (gastropathie congestive, varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires non hémorragiques) et, enfin, les traitements d'épreuve en cas de syndrome douloureux abdominal aigu.

Principaux effets secondaires et complications attribuées aux IPP

Généralités

La majorité des données concernant les effets indésirables des IPP proviennent de cas cliniques, d'études rétrospectives de cohortes ou cas contrôles, sujettes à de nombreux biais et facteurs confondants potentiels (tabac, inactivité physique, comorbidités, polymédication) et de méta-analyses incluant les études antérieures.

Tableau II : Indications des IPP

Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal Éradication de l'*Helicobacter pylori* Traitement du RGO sans œsophagite Traitement de l'œsophagite peptique Prévention des lésions GD sous AFD chez les patients à risque* Prévention des lésions GD sous AINS chez les patients à risque* Syndrome de Zollinger-Ellison	Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque** Prévention des lésions GD sous corticoïde chez les sujets à risque* Traitement des manifestations atypiques du RGO Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques Traitement de première intention dans les œsophagites à éosinophiles	Dyspepsie fonctionnelle Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets non à risque Prévention des lésions GD sous corticoïde, AINS ou AFD chez des patients non à risque Hypertension portale Test thérapeutique en cas de douleur abdominale aiguë

** facteurs de risque (AFSSAPS 2007, HAS 2009) : âge > 65 ans ; antécédent d'ulcère gastro-duodénal ; association à un anti-agrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel), à un anticoagulant ou à un corticoïde.*

*** sujets en secteur de réanimation et de soins intensifs ayant au moins l'un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures ; présence de troubles de la coagulation (Plaquettes < 50 000/mm³, INR > 1.5, TCA > 2.5N) ; état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique) ; insuffisance rénale aiguë ; coma neurologique.*

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien - GD : gastro-duodénales – AFD : aspirine à faible dose.

Tableau III : Puissance de l'association IPP- effet secondaire

Effets secondaires	Puissance de l'association
Infection à *Clostridium difficile*	Modérée
Autres infections gastro-intestinales	
Pullulation bactérienne chronique du grêle	
Colite microscopique	
Hypomagnésémie	
Effet rebond acide	
Infection du liquide d'ascite (ILA) chez le cirrhotique	Faible à modérée
Hyponatrémie	Faible
Toute infection hors ILA chez le cirrhotique	
Encéphalopathie chez le cirrhotique	
Pneumopathie bactérienne	
Ostéoporose - Fracture du col du fémur - Fracture vertébrale	
Carence en vitamine B12, fer et calcium	
Risque cardio-vasculaire	
Toxicité rénale (néphrite interstitielle aiguë, Insuffisance rénale aiguë et chronique)	
Interaction avec l'évolution des MICI	
Implication dans le DNID et autres maladies métaboliques	
Démence	Faible à nulle

En raison de ces biais systématiques et aléatoires qu'il n'est pas possible d'ajuster, de l'hétérogénéité des populations étudiées, de l'absence d'études randomisées, les niveaux de preuve permettant d'incriminer les IPP dans la survenue de la majorité des effets indésirables sont considérés comme faibles ou très faibles (tableau III). Par ailleurs, les études observationnelles, de cohortes ou cas-contrôles, ne permettent que de mettre en évidence une éventuelle association entre l'IPP et un effet indésirable donné mais ne peuvent en aucun cas permettre d'effectuer un lien de causalité entre les 2.

Effets secondaires à « niveau de preuve plus élevé »

Effet rebond acide

L'effet rebond acide (ERA) se définit par une augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement. Il a été bien démontré chez le sujet sain, un traitement par IPP d'une durée de 8 semaines entraînant au cours des 2 semaines suivant son arrêt un rebond acide symptomatique chez 44 % des sujets initialement asymptomatiques (1).

L'ERA survenant à l'arrêt de l'IPP pourrait durer de 8 à 26 semaines après son arrêt et serait proportionnel à la durée et au niveau de la suppression acide (2). En effet, l'intensité et la durée de l'ERA sont proportionnelles à l'hypergastrinémie induite par l'hypochlorydrie, elle-même à l'origine d'une hyperplasie des cellules entéro-chromafines et des cellules pariétales.

En pratique, il faut privilégier les traitements à la demande chez les patients ayant un RGO sans œsophagite ou avec une œsophagite minime. Chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement prolongé de plus de 8 semaines, malgré l'absence de données solides, une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines peut être proposée avant son arrêt. Au cours de cette décroissance, l'ajout d'un anti-H2 ou d'une barrière anti-acide pourrait également être proposé afin de soulager les symptômes liés à l'hyper-acidité.

Infections digestives

L'acidité gastrique joue un rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut. L'hypocholrydrie peut favoriser les infections à bactéries acido-sensibles telles que *Clostridium difficile, Salmonella* et *Campylobacter,* la pullulation bactérienne dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle. La seule étude contrôlée, randomisée *versus* placebo menée sur une période de 3 ans avec 17 598 malades a évalué les effets secondaires du pantoprazole 40 (3). Les résultats ont montré que seule la survenue d'une infection digestive était significativement plus fréquente dans le groupe pantoprazole que dans le groupe contrôle avec un OR : 1.33; 95 % IC, (1.01–1.75).

Colites microscopiques

L'association entre IPP et colite microscopique (CM) a été évaluée et confirmée dans de nombreuses études cas-contrôles, plusieurs méta-analyses et cas cliniques. À partir des données de la littérature, il est possible d'avancer

qu'en cas de CM d'origine iatrogène, la diarrhée peut apparaître jusqu'à 4 mois, en moyenne 4 à 8 semaines, après l'introduction du médicament causal, son arrêt entrainant une amélioration clinique en quelques jours et la disparition des lésions histologiques en quelques semaines, au maximum 6 mois plus tard.

Tous les IPP ont été impliqués dans la survenue de CM mais le lansoprazole est celui le plus souvent incriminé. Il n'existe pas d'effet classe, l'introduction d'un IPP différent de celui causal n'ayant pas entraîné de récidive de la diarrhée dans plusieurs cas cliniques.

Hypomagnésémie

L'homéostasie du magnésium est régulée par l'absorption intestinale, passive au niveau grêlique et active au niveau colique, et l'excrétion rénale.

Les IPP vont diminuer l'absorption passive du magnésium au niveau grêlique en augmentant le pH intra-luminal à l'origine d'une diminution de la solubilité du magnésium et au niveau colique en réduisant l'activité des canaux TRPM6 à l'origine de l'absorption active du magnésium (4).

L'incidence de cette association est largement sous-estimée (< 1/10 000) en raison de la méconnaissance de cette éventuelle relation et de la pauvreté des symptômes décrits, surtout en cas d'hypomagnésémie légère à modérée, des tableaux cliniques sévères ayant cependant été rapportés.

Le risque d'hypomagnésémie est dose-dépendant (OR 2.13 ; 95 % CI 1.26–3.59 pour dose élevée) et durée-dépendant (OR 2.99 ; 95 % CI 1.73–5.15 quand durée > 6 mois). Il s'agit d'un effet de classe commun à tous les IPP, l'oméprazole et l'esoméprazole étant les plus souvent mis en cause.

L'hypomagnésémie en association au traitement par IPP surviendrait préférentiellement chez les sujets âgés, volontiers traités de façon concomitante par un médicament hypomagnésémiant (digitaliques, diurétiques).

Cancer gastrique et Helicobacter pylori

Le risque relatif de développer un adénocarcinome gastrique est augmenté en cas d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp), de traitement au long cours par IPP associé à une infection par Hp (5). Une augmentation du risque de cancer gastrique en cas de traitement par IPP sans infection par Hp n'a jusque-là jamais été prouvée, les résultats de la littérature étant discordants.

Plus que le traitement au long cours par IPP, le degré d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale sont les principaux facteurs de risque de développement d'un cancer gastrique. De ce fait, il est important d'évaluer le stade de la gastrite au début d'un traitement au long cours par IPP afin d'adapter la surveillance endoscopique et histologique.

Il faut également signaler le risque potentiel des IPP d'être à l'origine d'un retard diagnostique de cancer gastrique en cas de traitement empirique de symptômes non spécifiques.

En pratique, il est actuellement recommandé d'éradiquer l'Hp chez tout sujet infecté nécessitant un traitement par IPP au long cours, idéalement avant le développement de la gastrite atrophique, et de connaitre le degré de gastrite en début de traitement, l'atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale étant les 2 principaux facteurs de risque de cancer gastrique.

Autres effets secondaires à niveau de preuve plus faibles

Infection du liquide d'ascite et encéphalopathie hépatique

Il faut tout d'abord rappeler que la prescription d'IPP au long cours ne diminue pas l'incidence des hémorragies liées à l'hypertension portale chez les malades cirrhotiques. En revanche, l'inhibition de la sécrétion acide prédispose à la pullulation bactérienne de l'intestin grêle et facilite la translocation bactérienne. Ainsi, l'utilisation d'IPP augmenterait le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA).

Dans une cohorte rétrospective menée chez plus de 76 000 vétérans américains cirrhotiques, la prise d'IPP était associée à une augmentation de 77 % des ILA et de 64 % du risque de décompensation de la cirrhose (6).

Les IPP ont également été incriminés dans la survenue d'encéphalopathie hépatique chez les malades cirrhotiques par le biais de plusieurs mécanismes parmi lesquels une modification du microbiote intestinal pouvant favoriser la production de dérivés ammoniaqués, la translocation bactérienne et les infections intestinales et l'accumulation intra-cérébrale de métabolites toxiques des IPP.

Carence en vitamine B12 et en fer

La majorité des déficits en vitamine B12 est causée par la non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, secondaire à l''hypochlorydrie induite par les IPP. Le risque de carence en vitamine B12 est associé à la dose et à la durée du traitement par IPP, à l'infection par *Helicobacter pylori* (Hp) et à la gastrite atrophique.

En cas de prise d'IPP au long cours, il est possible de recommander de doser la vitamine B12 au moindre doute de carence, particulièrement en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques.

L'acidité gastrique dissocie le fer non héminique de ses complexes alimentaires et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable. Le rôle de l'hypochlorydie induite par les IPP dans la survenue d'une carence martiale par malabsorption est actuellement controversé. Aucune répercussion a été notée chez le sujet avec apports alimentaires et réserves martiales normaux, l'organisme adaptant les pertes à l'absorption ; au contraire, chez des sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas, l'hypochlorydrie pourrait contribuer à la carence en réduisant l'absorption du fer non héminique.

Infections pulmonaires

L'hypochlorydrie induite par les IPP favorise la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. Les 2 mécanismes incriminés sont tout d'abord un phénomène de translocation bactérienne par micro-aspirations de liquide gastrique enrichi en bactéries et une altération de la fonctionnalité des leucocytes de l'arbre respiratoire.

Les résultats de la littérature sont discordants malgré les résultats d'une méta-analyse qui a montré un sur-risque de 27 % de pneumopathie communautaire ou nosocomiale sous IPP (OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46) (7). La seule étude contrôlée randomisée comparant pantoprazole 40 à un placebo n'a pas montré de sur-risque de pneumopathie infectieuse dans le groupe IPP (3).

Ostéoporose et risque fracturaire

Les résultats de la littérature concernant l'association IPP et risque de fractures osseuses sont discordants, certaines études ne retrouvant pas de sur-risque fracturaire et d'autres montrant un sur-risque modeste uniquement dans des populations avec facteurs de risque d'ostéoporose. Ainsi, l'une des hypothèses évoquées serait l'existence de facteurs confondants ayant échappé aux ajustements, les IPP pouvant alors être un marqueur de comorbidités associé à un plus grand risque osseux.

Cette absence de lien de causalité entre IPP et risque fracturaire a été renforcée par les résultats d'une large étude prospective multicentrique ouverte publiée en 2015 ayant regroupé 2 cohortes européennes de malades ayant un RGO, les études SOPRAN et LOTUS (8). Dans l'étude SOPRAN, les auteurs ont réparti les malades dans 2 groupes, l'un traité par oméprazole et l'autre bénéficiant d'une chirurgie anti-reflux par laparotomie avec une durée de suivi de 14 ans ; dans l'étude LOTUS, les auteurs ont comparé un groupe de malades traités par ésoméprazole à un autre bénéficiant d'une chirurgie anti-reflux laparoscopique avec une durée de suivi de 7 ans. Les calcémies, les taux sériques de vitamine D et de phosphatase alcaline et le risque fracturaire étaient identiques dans les différents groupes.

En pratique, si la prescription d'IPP doit toujours être justifiée, il faut insister pour que cela soit également le cas chez les sujets à risque de fractures osseuses (femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes…). L'état actuel de nos connaissances ne permet pas de contre-indiquer ou de stopper un traitement par IPP justifié afin de réduire le risque potentiel de fracture osseuse. En cas d'apport calcique, il est préférable de privilégier les sels de calcium sous forme soluble telle que le citrate au carbonate.

Toxicité rénale

Néphrite interstitielle aiguë

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal et des tubules, le plus souvent liée à une réaction idiosyncrasique ou à un mécanisme d'hypersensibilité à médiation humorale ou cellulaire, induite par un médicament dans 60 % des cas. La NIA est à l'origine de 10 à 15 % des insuffisances rénales chroniques. La NIA est une complication rare des IPP, probablement sous-estimée en raison de sa méconnaissance et de l'essor grandissant de leur emploi (9).

Le risque de développer une NIA ne semble pas lié à la durée d'exposition ni au dosage de l'IPP et la toxicité est liée à un effet de classe. De ce fait, en cas de NIA induite par un IPP, l'administration ultérieure d'un autre IPP n'est pas recommandée.

Le pronostic de la NIA est bon à l'arrêt de l'IPP dans la plupart des cas, mais des travaux ont montré que la fonction rénale pouvait ne pas récupérer totalement dans 30 à 70 % des cas, seule une minorité d'entre eux (< 10 %) nécessitant des séances d'hémodialyses transitoires ou plus rarement permanentes.

Insuffisance rénale aiguë

Les résultats de la littérature sont là encore discordants. Les mécanismes à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë ne sont pas clairs : la NIA, hypothèse la plus souvent avancée, l'hypomagnésémie induite par les IPP à l'origine d'un stress oxydatif avec réaction inflammatoire entraînant un dysfonctionnement des cellules endothéliales et une toxicité rénale à bas bruit révélée par une insuffisance rénale chronique (IRC).

Ce sur-risque, noté avec tous les IPP et principalement chez les sujets de moins de 60 ans, pourrait être lié à une réaction d'hypersensibilité aux IPP, plus fréquente chez les sujets jeunes.

Insuffisance rénale chronique

Plusieurs études de cohortes ont montré une association entre traitement au long cours par IPP et IRC, le plus souvent par l'intermédiaire de NIA, d'insuffisances rénales aiguës à répétition ou de l'hypomagnésémie. Une toxicité à bas bruit (dégradation de la fonction endothéliale et accélération de la sénescence endothéliale et vasculaire) menant progressivement à l'IRC a également été évoquée.

Il n'y a actuellement pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance régulière de la fonction rénale, mais le médecin prescripteur doit être vigilant aux signes cliniques de NIA pouvant survenir au cours des premières semaines de traitement.

Interactions médicamenteuses

Les IPP peuvent interagir avec d'autres médicaments, soit en modifiant leur absorption par l'augmentation du pH intragastrique qu'ils induisent, soit en affectant leur métabolisme par l'intermédiaire des cytochromes qui les métabolisent (tableau IV). En effet, les IPP sont en grande partie métabolisés par le cytochrome P450 2C19.

Une interaction entre les IPP et le clopidogrel aboutissant à une diminution de l'activité anti-agrégante plaquettaire a été initialement évoquée au regard des résultats d'études pharmacodynamiques réalisées *ex vivo*. Les résultats des études cliniques initiales et de nombreuses méta-analyses ont été par la suite contradictoires, certaines montrant une augmentation significative du risque de complications cardio-vasculaires, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez les malades sous IPP et clopidogrel par rapport à ceux sous clopidogrel seul et d'autres pas. Cependant, l'absence de surmortalité liée à l'association IPP-clopidogrel a été constatée dans l'ensemble de ces publications.

Une méta-analyse publiée en 2017 (10) a montré que l'association IPP-clopidogrel entraînait une augmentation de 42 % du risque d'évènements cardio-vasculaires graves (OR 1.42 ; IC 95 % : 1,30-1,55) uniquement chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19, les IPP n'atténuant pas de manière significative la fonction antiplaquettaire du clopidogrel chez les métaboliseurs lents. Seul le rabéprazole, dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2C19, n'avait pas d'interaction sur l'effet anti-agrégant plaquettaire du clopidogrel, quel que soit le statut de métaboliseur. Il faut par ailleurs préciser que le phénotype « métaboliseur rapide » est présent chez plus de 85 % des caucasiens et africains et chez environ 65 % des populations asiatiques.

Tableau IV : interactions médicamenteuses et IPP

Mécanismes	Médicaments (DCI)
Diminution de l'absorption	itraconazole - etoconazole - ketoconazole - posaconazole - voriconazole atazanavir - indinavir - nelfinavir - saquinavir midazolam rifampicine - érythromycine
Diminution des concentrations plasmatiques (interaction avec les cytochromes)	mycophanolate mofedil clopidogrel thyroxine erlotinib
Augmentation des concentrations plasmatiques (interactions avec les cytochromes)	diazépam - phénytoïne - citalopram imipramine - clomipramine méthotrexate coumadine cyclosporine - tacrolimus digoxine

Autres

Risque cardio-vasculaire

Indépendamment de l'interaction potentielle entre IPP et clopidogrel, les IPP ont également été incriminés dans la survenue d'évènements cardio-casculaires graves malgré des résultats de la littérature hétérogènes et contradictoires.

Dans la seule étude contrôlée prospective, randomisée ayant comparé le pantoprazole 40 au placebo, menée sur une période de 3 ans avec 53 000 patients / année de suivi, le traitement par pantoprazole n'était pas associé à un sur-risque d'évènements cardio-vasculaires, d'infarctus et de mortalité par cause cardio-vasculaire (3).

Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

La rationnel de l'interaction potentielle des IPP sur l'évolution des MICI repose sur plusieurs hypothèses dont l'hypochlorydrie entrainant une modification du microbiote et une augmentation du risque d'infections digestives, l'influence du système immunitaire par l'altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une réduction de l'activité bactéricide et la modification de la fonction des cellules mononucléées entraînant une diminution de l'adhérence aux cellules endothéliales.

Les données de la littérature actuelles sont relativement limitées mais une méta-analyse publiée en 2021 et regroupant 5 études contrôlées randomisées de malades avec maladie de Crohn et recto-colite hémorragique traités par infliximab (ACCENT I et II, ACT 1 et 2, SONIC) a montré une diminution possible du taux de rémission chez les patients sous IPP traités par anti-TNF (11).

Diabète non insulino-dépendant

Les modifications du microbiote induites par les IPP pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies métaboliques, notamment l'obésité, la résistance à l'insuline, la stéatose hépatique non alcoolique et le diabète.

Les résultats de la littérature sont actuellement contradictoires mais la seule étude prospective randomisée ayant comparé le pantoprazole 40 au placebo (3), menée sur une période de 3 ans, ne montre pas d'association entre la consommation d'IPP et la survenue de diabète.

Démence

Malgré un rationnel physiopathologique séduisant, l'association entre IPP et démence semble avoir définitivement été exclue suite aux résultats d'une méta-analyse récente regroupant 10 études et plus de 642 000 malades (12) et d'une étude prospective américaine menée chez 13 864 infirmières (13) n'ayant pas montré de sur-risque de développer une démence ni une maladie d'Alzheimer chez les consommateurs au long cours d'IPP.

Conclusion

Le bénéfice-risque de tout traitement par IPP doit être considéré à l'introduction et être évalué régulièrement au cours du suivi. Ainsi, lorsque l'IPP est indiqué et correctement prescrit, le bénéfice du traitement est de loin supérieur aux risques potentiels et il n'est pas légitime d'envisager son arrêt dans le but d'éviter d'éventuels effets indésirables ; à l'inverse, pour une prescription inappropriée, la survenue du moindre effet secondaire devient problématique en raison de l'absence de bénéfice attendu par le traitement.

Malgré la longue liste d'effets secondaires potentiels des IPP et les nombreuses publications de ces dernières années, la qualité des preuves apportées dans la littérature à ces associations demeure faible, notamment en raison des nombreux biais potentiels liés à l'interprétation des études rétrospectives.

Références

1. Reimer C, Sondergaard Bo, Hilstead L, BytZer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterol 2009. 137 (1); 80-7.
2. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 149–54.
3. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, *et al*. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology 2019; 157: 682–91.
4. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27: 180-5.
5. Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. Gut 2006; 55: 1538-44.
6. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related, outcomes in patients with cirrhosis: a veterans affairs cohort study. Gastroentero- logy 2022 ; 163 (1) : 257-269.e6.
7. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, *et al*. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systemic review and meta-analysis. CMAJ 2011; 183: 310-9.
8. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, *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; 41: 1162-74.
9. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, *et al*. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dialysis Transplant 2018; 33: 331–42.
10. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, *et al*. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017. 22; 2: 142-52.
11. Lu TX, Dapas M, Lin E, Peters T, Atsushi Sakuraba A. The influence of proton pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: a patient-level meta-analysis of randomised controlled studies. Gut 2021;70:2076–2084. doi:10.1136/gutjnl-2020-321609.
12. Song YQ, Li Y, Zhang SL, Gao J, Feng SY. Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: An updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. Plos one 2019. doi.org/10.1371/journal.pone.0219213.
13. Lochhead P, Kaitlin Hagan K, Amit D. Joshi AD, *et al*. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. Gastroenterology 2017;153:971–9.

5.

Les cinq points forts

- Le bon usage (indication, posologie, durée et réévaluation) des IPP est le prérequis à la prévention des effets secondaires.
- Le risque individuel de survenue d'un effet indésirable durant un traitement au long cours par IPP est faible, notamment à la dose recommandée.
- Le niveau de preuve des études rapportant les effets indésirables potentiellement associés aux IPP est faible à très faible. Par conséquent, un traitement par IPP indiqué et efficace ne doit pas être arrêté au motif de la survenue potentielle d'effets indésirables.
- Une recherche et une éradication de l'*Hp* sont recommandées en cas de traitement par IPP au long cours (supérieur à 6 mois).
- Les principaux effets indésirables des IPP ayant un niveau de preuve plus élevé sont l'effet rebond acide à l'arrêt, les infections digestives, les colites microscopiques, l'hypomagnésémie.

NOTES

Pancréatite aiguë : prise en charge à la phase initiale

Vinciane REBOURS

Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, DMU DIGEST - Hôpital BEAUJON, APHP,
100 boulevard du Général-Leclerc - 92110 Clichy (France)

vinciane.rebours@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évaluer la gravité de la pancréatite aiguë
- Connaître le traitement à la phase initiale selon la gravité
- Savoir mener l'enquête étiologique
- Connaître les prises en charge spécifiques en fonction de l'étiologie

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt dans le cadre de l'écriture de sa présentation

MOTS-CLÉS

Pancréatite aiguë ; Prise en charge ; Nécrose pancréatique

ABRÉVIATIONS

pancréatite aiguë (PA) ; syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) ; C Reactive Protein (CRP) ; index scanographique de sévérité (CSTI) ; pancréatite chronique (PC) ; lipoprotéine lipase (LPL)

Introduction

À l'échelle mondiale, la pancréatite aiguë (PA) a touché plus de 17 millions de personnes en 2013, ce qui en fait la 35e maladie la plus répandue dans le monde. Aux États-Unis, on estime que l'incidence est environ 40/100 000 personnes, correspondant à plus de 130 000 nouveaux cas par an (1). En 2012, la PA a été identifiée comme la première cause d'hospitalisation pour maladies gastro-intestinales aux États-Unis, coûtant environ 2,6 milliards de dollars en coûts d'hospitalisation, de même c'est la première cause d'admission pour urgence abdominale en Europe et aux États-Unis (1, 3). La mortalité globale, toutes formes confondues, est de 1 % mais varie de 30 à 40 % en cas de PA nécrosantes. Même si 80 % des PA sont bénignes, il est recommandé d'hospitaliser de manière systématique toute pancréatite afin d'évaluer leur sévérité potentielle.

La consommation chronique d'alcool ou une origine biliaire sont les deux grandes causes prédominantes en Occident et représenteraient près de 80 % des causes de PA. Cependant cette approche est réductrice, l'évolution des connaissances suggère un processus plus complexe mettant en jeu des interactions entre génétique, environnement et agents pancréato-toxiques.

Diagnostic positif de pancréatite aiguë

Le diagnostic de PA repose sur l'association d'une élévation de la lipasémie supérieure à 3 fois la norme supérieure et de douleurs abdominales pancréatiques typiques. En cas de prise en charge retardée (soit> 48 h après le début des douleurs), la lipasémie peut s'être normalisée. Le diagnostic ne doit pas être remis en cause en cas de douleur typique pancréatique. Afin de confirmer le diagnostic, une scanographie pancréatique peut être réalisée pour mettre en évidence des anomalies morphologiques typiques (4).

Évaluation de la gravité d'une pancréatite aiguë

Les PA sont classées en 3 catégories [Classification d'Atlanta de 2012 (5)] selon leur niveau de gravité :

1. PA bénigne (80 % des cas) : pas de défaillance d'organe, pas de complications locales
2. PA modérément sévère : défaillance d'organe transitoire<48 h ou présence de complications locales
3. PA sévère : défaillance d'organe simple ou multiple> 48 heures

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

L'évaluation de la gravité d'une PA est avant tout clinique

Le terrain, les facteurs de risque de PA sévère sont :

- Âge > 70 ans
- Obésité : Index de masse corporelle > 30 kg/m^2
- Insuffisance d'organe pré existante, notamment insuffisance rénale chronique
- Dénutrition
- Immunodépression : diabète, corticothérapie au long cours…

Signes locaux :

- Ecchymoses pariétales
- Distension abdominale majeure : iléus réflexe, séquestration liquidienne> 2 litres
- Ascite et épanchements pleuraux

Signes généraux, chercher une défaillance d'organe :

- Hémodynamique : PAM< 65 mmHg
- Pulmonaire : PaO2<60mmHg ; Sat O2< 92 %
- Neurologique : Score de Glasgow< 13
- Rénale : Anurie ou chute de la clairance de la créatininémie

De nombreux scores clinico-biologiques ont été proposés. En pratique courante, ils n'ont aucun intérêt et ne sont pas utilisés. On recherche uniquement, **la présence d'un SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique**, c'est à dire la présence de 2 critères au minimum parmi :

- Température < 36 C ou > 38° C
- Fréquence cardiaque > 90/min
- Fréquence respiratoire > 20/min ou $PaCO_2$ < 32 mmHg
- Leucocytose > 12 000/mm^3, < 4 000/mm^3

Au cours du suivi, **le dosage de la C Reactive Protein (CRP) à H48** peut avoir une valeur prédictive de sévérité. Si le taux de CRP< 150 mg/L, la valeur prédictive négative est de 94 %. Une concentration> 300 mg/l n'influence pas le pronostic, mais doit faire rechercher une complication locale (5).

Score modifié de Balthazar ou index scanographique de sévérité (CSTI)

La scanographie (sans et avec injection de produit de contraste) est l'examen de référence dans l'évaluation morphologique de la gravité. Les signes de gravité reposent sur l'évaluation de l'inflammation et de la nécrose de la glande. Elle ne doit être réalisée qu'entre la 48e et la 72e heure après le début des symptômes pour ne pas sous-évaluer les lésions. (Tableau ci-dessous)

Prise en charge à la phase initiale

En cas de pancréatite aiguë bénigne (80 % des cas)

Par définition, il n'y a pas de critères de gravité clinique (pas de défaillance d'organe), biologique ou radiologique (absence de nécrose). La prise en charge est simple pour ces patients. Une hospitalisation en secteur conventionnel est suffisante. La prise en charge consiste :

- à la mise à jeun tant que les douleurs persistent ;
- une hydratation standard pour couvrir les besoins liés au jeun ;
- des antalgiques adaptés aux douleurs, antalgiques pouvant varier des paliers 1 à 3.

Une reprise de l'alimentation est recommandée dès que possible, c'est-à-dire dès l'arrêt des douleurs. Il n'y a pas lieu de monitorer la lipasémie ou d'attendre un retour à la norme. La reprise de l'alimentation doit être progressive en quelques jours. Il n'y a pas d'intérêt à maintenir un régime sans graisses pendant plusieurs jours. Un régime standard et équilibré est recommandé dès la disparition des douleurs.

De nombreux essais randomisés [dont le dernier, étude Waterfall, 2022, NEJM (7)] ont confirmé l'absence de bénéfice clinique d'une hyperhydratation agressive en cas de PA bénigne : cela ne permet pas de diminuer la mortalité (déjà quasi nulle) ou les complications loco-régionales. Au contraire, il y avait plus d'effets secondaires à type de surcharge hydrique dans le groupe de patients avec hyperhydratation.

En cas de pancréatite aiguë, modérément sévère ou sévère (20 % des cas)

Par définition, le patient présente une défaillance d'organes transitoire ou permanente. Sa prise en charge requiert une hospitalisation en unité de soins continus, voire en réanimation, selon la gravité clinique et biologique.

Selon les défaillances, la prise en charge peut nécessiter :

- une assistance respiratoire avec ventilation mécanique ou oxygénothérapie simple selon l'état du patient ;
- une hydratation dite agressive dès les premières heures pour lutter contre l'hypovolémie. Le type de soluté à privilégier est le Ringer Lactate avec perfusion de bolus pendant les premières heures, puis perfusion intraveineuse pendant 24 heures dont le débit est adapté, selon les paramètres hémodynamiques du patient. Les objectifs cliniques sont une pression artérielle moyenne> 65 mm Hg et un taux de lactate sérique< 2 mmol/L.

Inflammation pancréatique et péri-pancréatique	Nécrose pancréatique
Grade A : Pancréas normal (0 pt)	Pas de nécrose (0 pt)
Grade B : Élargissement focal ou diffus (1 pt)	Nécrose ≤ 30 % (2 pts)
Grade C : Pancréas hétérogène et densification de la graisse péri-pancréatique (2 pts)	Nécrose 30-50 % (4 pts)
Grade D : Coulée péri pancréatique unique (3 pts)	Nécrose > 50 % (6 pts)
Grade E : Coulées multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée (4 pts)	

Les valeurs de l'index vont de 0 à 10 points. Si le score est< 3, le risque de mortalité est nul et de morbidité de 4 %. Si le score est> 7, le risque de mortalité est de 17 % et de morbidité, 92 % (6).

Un apport nutritionnel doit être mis en place dès le J1 de la prise en charge pour lutter contre la dénutrition et la translocation bactérienne, source d'infection de nécrose survenant 2 à 3 semaines en médiane après le début des douleurs. L'apport nutritionnel doit se faire de façon exclusive par le tube digestif, soit per os si l'état clinique du patient le permet et si l'objectif calorique est atteint, soit par la pose d'une sonde de nutrition entérale en site gastrique (8).

Il n'y a aucune indication à une antibiothérapie prophylactique pour limiter le risque de surinfection de nécrose à distance. De même, il n'y a aucune indication à l'usage de probiotiques à visée prophylactique (9-10).

Savoir mener l'enquête étiologique

La recherche de la cause de la PA est dépendante de la présence de lésions préexistantes de pancréatite chronique (PC), de l'âge et du terrain du patient, de ses antécédents pancréatiques personnels ou familiaux. Dans les pays occidentaux, les causes de PA sont dominées par l'intoxication alcoolique chronique (40 %) et une origine biliaire (40 %). Cependant des études récentes occidentales suggèrent un processus plus complexe mettant en jeu des interactions entre génétique, environnement et pancréato-toxiques. Il existe des facteurs de susceptibilité, notamment génétiques, expliquant que seuls 5 % des alcooliques chroniques présenteront au cours de leur vie une pancréatopathie.

Une origine alcoolique

Elle peut être retenue en cas d'intoxication prolongée (en moyenne> 10 ans) et importante (en moyenne> 50 g/jour). Il faut savoir ne pas conclure trop rapidement à une origine alcoolique, notamment en cas :

- de tableaux atypiques : consommation< 50 g/j depuis moins de 10 ans ;
- de PA sur pancréatite chronique alcoolique ancienne asymptomatique depuis de nombreuses années. Il faut chercher une cause surajoutée, et notamment l'apparition d'une tumeur.
- en cas de survenue tardive d'une première PA au cours d'une intoxication alcoolique ancienne toujours asymptomatique, il faut savoir chercher une origine tumorale.
- en cas de PA précoce au cours d'une intoxication alcoolique chronique récente. Il faut chercher des facteurs favorisants associés : génétiques, tabagisme actif important, variation anatomique canalaire, tumeur bénigne (ou non) kystique (ou non).

Maladie lithiasique

Une origine biliaire doit être évoquée systématiquement et doit toujours être écartée avant de chercher une cause plus rare. Des tests hépatiques (transaminases, enzymes de la cholestase et bilirubinémie) doivent être pratiqués dès l'admission, ainsi qu'une échographie des voies biliaires et de la vésicule biliaire. La présence d'une cytolyse dans les 48 h après le début des douleurs, doit faire évoquer le diagnostic jusqu'à preuve du contraire. Si l'échographie ne permet pas de mettre en évidence une lithiase ou du sludge vésiculaire, une échoendoscopie doit être pratiquée rapidement afin de confirmer le diagnostic.

Tumeur pancréatique maligne ou bénigne, solide ou kystique

Si la PA n'est pas biliaire ou alcoolique, une origine tumorale doit être traquée, notamment chez les patients ayant un âge> 40 ans. On rappelle que 10 % des adénocarcinomes du pancréas se révèlent par une PA dans les 2 ans précédents le diagnostic de cancer. Il faut donc répéter les examens d'imagerie à distance des phénomènes inflammatoires et ne pas s'arrêter aux données de la scanographie faite à H72. Il est recommandé de refaire TDM, IRM et échoendoscopie (EUS) à 1 mois (11).

Causes rares de PA

Les causes non alcoolique, non biliaire et non tumorale de PA peuvent être dues à des processus inflammatoires chroniques d'origine diverse : auto immune, dysmétabolique (hypercalcémie et hypertriglycéridémie), obstructive canalaire sur malformation, génétiques, d'origine biliaire secondaire à une bile lithogène (LPAC syndrome), toxique médicamenteuse, iatrogène post CPRE, en lien avec une dysfonction du sphincter d'Oddi.

Ces causes sont à évoquer selon l'âge du patient, le terrain, les antécédents personnels et familiaux. Un bilan d'imagerie complet par TDM, IRM et EUS permet d'éliminer une large partie de ces diagnostics.

Connaître les prises en charge spécifiques en phase aiguë en fonction de la cause : 2 situations à connaître

PA biliaire

- Toutes les recommandations d'experts préconisent la réalisation de la cholécystectomie au cours de la même hospitalisation, ce geste ne doit en aucun cas être différé. L'essai PONCHO a clairement démontré le risque de récidive de complication biliaire ou de mortalité> 17 % dans les 4 semaines qui suivent la réalimentation si l'intervention n'a pas été effectuée (12).
- Depuis les essais cliniques APEC-1 et 2, il est confirmé qu'il n'y a aucune indication à une sphinctérotomie d'urgence en cas de PA biliaire afin de limiter le risque de morbidité ou mortalité à distance. La seule indication à une sphinctérotomie en urgence est une angiocholite confirmée sur calcul enclavé dans les voies biliaires (13-14).

PA sur hypertriglycéridémie

La prise en charge ne diffère pas d'une pancréatite aiguë de toute autre cause. Il faut être attentif au taux de triglycérides dans les premières 48 heures et s'assurer de la normalisation du taux sérique. Il a été proposé différents procédés pour accélérer le retour à la norme, notamment en favorisant la libération de la lipoprotéine lipase (LPL). Ainsi, il a été suggéré, soit une héparinothérapie afin de recruter la LPL sur la surface des cellules endothéliales, soit une bithérapie

(glucose et insulinothérapie) afin de mobiliser la LPL synthétisée par les cellules musculaires et le tissu adipeux. Ces deux attitudes ne sont pas validées et très débattues. Il n'y a pas de recommandations d'experts qui les recommandent.

Quelle est la place de la plasmaphérèse ?

Les séries publiées sont hétérogènes et les effectifs de petites tailles. Dans les formes graves de pancréatite avec défaillances d'organes multiples, les échanges plasmatiques montreraient un bénéfice clinique en cas de taux de triglycérides sériques toujours> 5 mmol/L après 48-72 heures (15). La place de la plasmaphérèse reste très limitée, voire exceptionnelle, car la demi-vie des chylomicrons et des VLDL étant de moins d'une heure, cela permet une normalisation du taux de triglycérides en quelques heures.

Références

1. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743–800.
2. Park A, Latif SU,Shah AU,*et al*.Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:316–322.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013; 144:1252–1261.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 13 (2013) e1-e15.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013 Jan;62(1):102-11.
6. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology, 1994, 193 : 297-306.
7. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, *et al.* Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):989-1000.
8. O'Keefe SJ, McClave SA. Feeding the injured pancreas. Gastroenterology. 2005 Sep; 129(3):1129-30.
9. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD002941.
10. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;371:651-9.
11. J Kirkegård, D Cronin-Fenton, U Heide-Jørgensen, FV Mortensen. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. Gastroenterology. 2018 May;154(6):1729-1736.
12. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, *et al*. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015 Sep 26;386(10000):1261-1268.
13. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, Anten MGF, Bollen TL, da Costa DW, *et al.* Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2020 Jul 18;396(10245):167-176.
14. Hallensleben ND, Stassen PMC, Schepers NJ, Besselink MG, Anten MGF, Bakker OJ, *et al.* Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study. Gut. 2023 Aug;72(8):1534-1542.
15. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2015 Jul-Aug;15(4):313-20.

5

Les cinq points forts

- Les pancréatites aiguës sont classées en 3 catégories selon leur niveau de gravité : bénigne, modérément sévère ou sévère.
- Le scanner abdominal avec injection de produit de contraste, réalisé 72 à 96 heures après le début des douleurs, est l'examen de référence pour évaluer la gravité par le score CTSI.
- Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est le facteur clinico-biologique prédictif de sévérité à rechercher.
- Après exclusion d'une origine biliaire ou alcoolique, une cause tumorale doit être scrupuleusement recherchée, particulièrement chez les patients âgés de plus de 40 ans.
- Au cours d'une pancréatite biliaire non sévère, la cholécystectomie doit être effectuée au cours de la même hospitalisation et en aucun cas être différée.

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)

→ Dépistage du cancer colo-rectal (CCR) dans la population générale par test immunologique fécal (FIT) : état des lieux

Sylvain MANFREDI (Dijon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les cancers colo-rectaux, quel est le pourcentage de cancers sporadiques ?

- ❍ A. 70 %.
- ❍ B. 75 %.
- ❍ C. 80 %.
- ❍ D. 85 %.
- ❍ E. 90 %.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel taux de participation minimal est requis pour qu'un programme de dépistage de masse du cancer colorectal soit considéré comme efficient ?

- ❍ A. 35 %.
- ❍ B. 40 %.
- ❍ C. 45 %.
- ❍ D. 55 %.
- ❍ E. 65 %.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel(s) professionnel(s) de santé peu(ven)t délivrer un test FIT ?

- ❍ A. Uniquement le médecin traitant.
- ❍ B. Le médecin traitant, le gastro-entérologue.
- ❍ C. Le médecin traitant, le gastro-entérologue, le gynécologue.
- ❍ D. Le médecin traitant, le gastro-entérologue, le gynécologue, le médecin de centre de santé.
- ❍ E. Le médecin traitant, le gastro-entérologue, le gynécologue, le médecin de centre de santé, le pharmacien.

➔ Comment prendre en charge les patients âgés en cancérologie digestive ?

Blandine GALLET-SUCHET (Montpellier)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les cancers colorectaux, quel pourcentage d'entre eux sont diagnostiqués après l'âge de 75 ans ?

- ❍ A. 70 %.
- ❍ B. 55 à 70 %.
- ❍ C. 45 %.
- ❍ D. 10 à 30 %.
- ❍ E. Moins de 10 %.

Question 2

1 seule réponse exacte

L'évaluation gériatrique approfondie doit être proposée aux patients de plus de 75 ans ?

- ❍ A. Si le test G8 n'est pas réalisable par une infirmière.
- ❍ B. Seulement pour les patients de 80 ans et plus.
- ❍ C. Si le test G8 est compris entre 15 et 16.
- ❍ D. Si le test G8 est compris entre 16 et 17.
- ❍ E. Si le test G8 est ≤ 14.

Question 3

1 seule réponse exacte

Les traitements oncologiques digestifs devraient idéalement être proposés aux patients de plus de 75 ans :

- ❍ A. Ayant eu une évaluation gériatrique approfondie (EGA).
- ❍ B. Considérés comme ayant un vieillissement harmonieux après EGA.
- ❍ C. Considérés comme « vulnérable » après EGA.
- ❍ D. Si les marqueurs ACE et CA 19.9 sont élevés.
- ❍ E. Considérés comme « fragile » après EGA.

➔ Cancer colorectal métastatique : nouveautés thérapeutiques

Clémence TOULLEC (Avignon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le standard de 1re ligne des CCRM MSI* BRAF *mutés V600E ?

- ❍ A. Nivolumab+|pilimumab.
- ❍ B. Triplet+Bevacizumab.
- ❍ C. Pembrolizumab.
- ❍ D. Encorafenib+Cetuximab.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les altérations moléculaires ciblables ci-dessous, laquelle n'a aucun impact sur le choix de la 1re ligne du CCRM ?

- ❍ A. *HER2*.
- ❍ B. *KRAS*.
- ❍ C. *NRAS*.
- ❍ D. *BRAF*.
- ❍ E. *BRCA*.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les options suivantes, laquelle n'a pas fait l'objet d'une validation en phase III randomisée en 3e ligne des CCRM ?

- ❍ A. Trifluridine-tipiracil.
- ❍ B. Trifluridine-tipiracil + bevacizumab.
- ❍ C. Irinotecan-cetuximab.
- ❍ D. Regorafenib.

➔ Traitements systémiques des cancers des voies biliaires

Jean-Frédéric BLANC (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel examen complémentaire doit être réalisé en première intention chez un patient de 72 ans ictérique (Bilirubinémie 350 µmol/l), OMS 1, chez qui l'examen TDM fait suspecter un cholangiocarcinome péri-hilaire sans localisation à distance ?

- ❍ A. CPRE avec biopsies et pose de prothèse biliaire.
- ❍ B. Cholangioscopie avec biopsies.
- ❍ C. TEP-scan au FDG.
- ❍ D. IRM avec injection de gadolinium et Bili-IRM.
- ❍ E. Échoendoscopie avec biopsies de la tumeur.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement de première ligne de référence chez un patient de 62 ans sans antécédent significatif, OMS 1, chez qui l'on vient de découvrir un cholangiocarcinome intra-hépatique multifocal associé à des localisations secondaires osseuses et pulmonaires ? Le portrait moléculaire met en évidence la présence d'une fusion FGFR2.

- ❍ A. Gemcitabine - oxaliplatine – durvalumab.
- ❍ B. Gemcitabine -cisplatine – durvalumab.
- ❍ C. Pemigatinib.
- ❍ D. Gemcitabine -cisplatine -pemigatinib.
- ❍ E. Soins de support exclusifs.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement à privilégier chez une patiente de 52 ans suivie pour un cholangiocarcinome intra-hépatique métastatique progressant après 6 cycles de traitement associant gemcitabine-cisplatine et durvalumab sachant que le portrait moléculaire a identifié une mutation IDH1 ?

- ❍ A. FOLFOX.
- ❍ B. FOLFIRI.
- ❍ C. Capécitabine.
- ❍ D. Futibatinib.
- ❍ E. Ivosidenib.

➔ Les complications de l'immunothérapie en oncologie digestive

Delphine BONNET (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos des effets indésirables de l'immunothérapie par inhibiteur de check-point immunologique (ICPI) :

- ❍ A. Les bithérapies anti-PD(L)1 + anti-CTLA4 exposent à des toxicités de grade élevé plus fréquentes que les traitements conventionnels (chimiothérapie, inhibiteur de tyrosine-kinase).
- ❍ B. Les toxicités digestives représentent plus de 50 % des causes de décès toxique attribuables aux anti-CTLA4.
- ❍ C. Les toxicités cardiaques représentent la 1re cause de mortalité liée à l'immunothérapie.
- ❍ D. La survenue d'un effet indésirable attribuable à l'immunothérapie n'est pas possible 1 mois après l'arrêt de celle-ci.
- ❍ E. Les décès toxiques attribuables à l'immunothérapie surviennent le plus souvent au-delà du 3e mois de traitement.

Question 2

1 seule réponse exacte

Dépistage et prise en charge précoce des effets indésirables de l'immunothérapie par ICPI :

- ❍ A. Le traitement des effets indésirables de l'immunothérapie repose sur la corticothérapie de façon systématique à partir d'un grade 3.
- ❍ B. La posologie d'induction utilisée pour la corticothérapie est d'au moins 1 mg/kg.
- ❍ C. Après amélioration de l'effet indésirable sous corticothérapie, celle-ci est sevrée sur 3 mois.
- ❍ D. En-dessous de 0,5 mg/kg/jour d'équivalent-prednisone, le risque infectieux lié à la corticothérapie est négligeable.
- ❍ E. En cas de cortico-résistance d'une colite à ICPI, les causes infectieuses étant éliminées, un traitement par Infliximab doit être initié.

Question 3

1 seule réponse exacte

À propos de la prescription d'une immunothérapie par ICPI chez un patient affecté d'une maladie auto-immune (MAI) ou avec comorbidité :

- ❍ A. Le dépistage d'un terrain auto-immun infra-clinique, en particulier par la recherche d'anticorps antinucléaires, est nécessaire avant une immunothérapie par ICPI.
- ❍ B. Le risque de poussée d'une MAI préexistante sous immunothérapie est >50%.
- ❍ C. Les patients ayant un terrain d'auto-immunité ont plus de risques de présenter des effets indésirables de l'immunothérapie par ICPI.
- ❍ D. La présence d'une infection virale B ou C contre-indique l'initiation d'une immunothérapie par ICPI tant que la charge virale n'a pas été négativée.
- ❍ E. Les sujets âgés ont un risque majoré de toxicité attribuable à l'immunothérapie par ICPI.

Dépistage du cancer colo-rectal (CCR) dans la population générale par test immunologique fécal (FIT) : état des lieux

Sylvain MANFREDI

Université de Bourgogne, CHU Dijon-Bourgogne. BP 87 900, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon (France)
sylvain.manfredi@chu-dijon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie du cancer colorectal en France
- Connaître les principes, indications et modalités de réalisation du dépistage par FIT
- Connaître les résultats actuels du dépistage par FIT
- Connaître les principaux moyens évalués pour améliorer le taux de participation

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le sujet de cet article

MOTS-CLÉS

efficience, coût-efficacité, taux de participation

ABRÉVIATIONS

CCR : cancer colorectal ; FIT : test fecal immunologique ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; HNPCC : human non polyposis colorectal cancer ; INCa : institut national du cancer ; CRCDC : centre régional de coordination des dépistages des cancers ; CNAM : caisse nationale de l'assurance maladie ; SNDS : système national des données de santé ; IC95% : intervalle de confiance à 95 % ; PACA : provence alpes côte d'azur ; DGOS : Direction générale de l'offre de soins

Épidémiologie du cancer colorectal en France

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur, avec plus de 1,9 million de nouveaux cas et plus de 900 000 décès par an dans le monde. Le CCR est ainsi le 4e cancer en termes d'incidence, et le second en terme de mortalité (1). La France fait partie, comme un grand nombre des pays industrialisés, des pays à plus forte incidence. (Figure 1)

En France les estimations 2023 (2) sont de 47 582 nouveaux cas (26 212 hommes et 21 370 femmes). L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme, le taux d'incidence baisse de 0,5 % par an en moyenne entre 2010 et 2023 pour les hommes, et augmente de 0,4 % pour les femmes. Le CCR est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme, après ceux de la prostate et du poumon, et représente 11,2 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins. Chez la femme, ce cancer est le deuxième plus fréquent après le cancer du sein, et représente 11,3 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. (Figure 2)

Fig 1 : Incidence du cancer colorectal dans le monde (1)

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

Fig 2 : Incidence des cancers en France en 2023 (2)

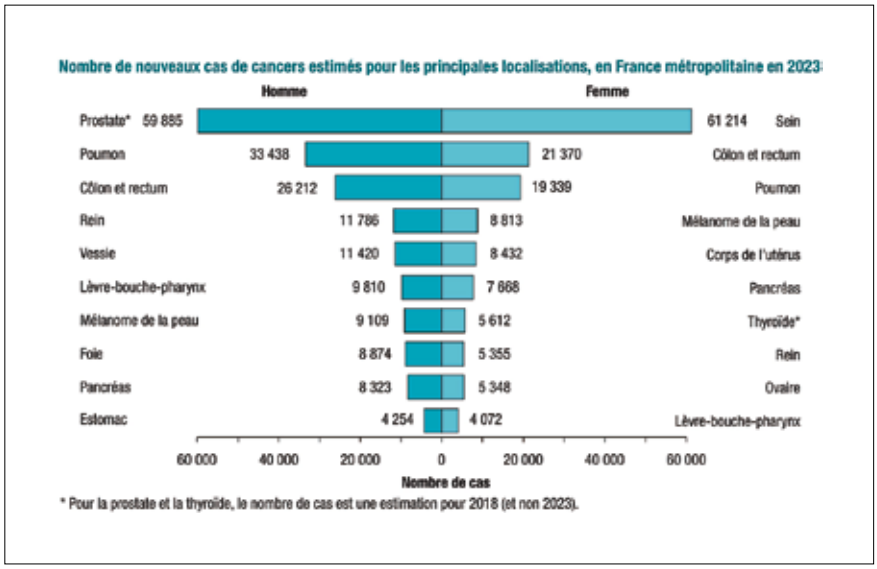


Fig 3 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal depuis 1990 (3)

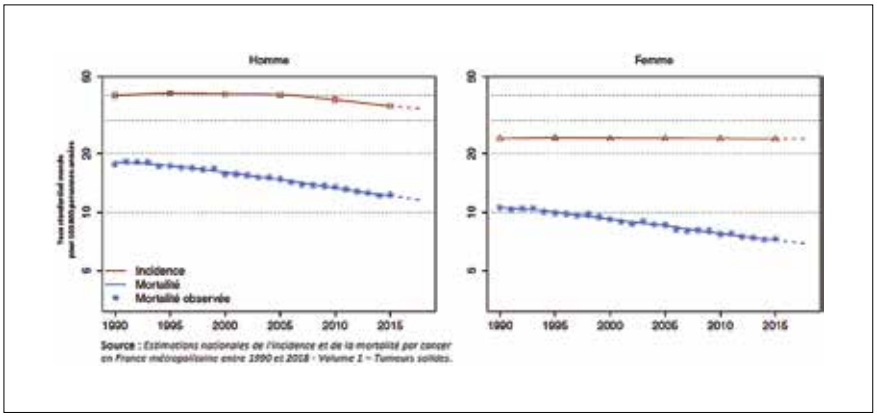
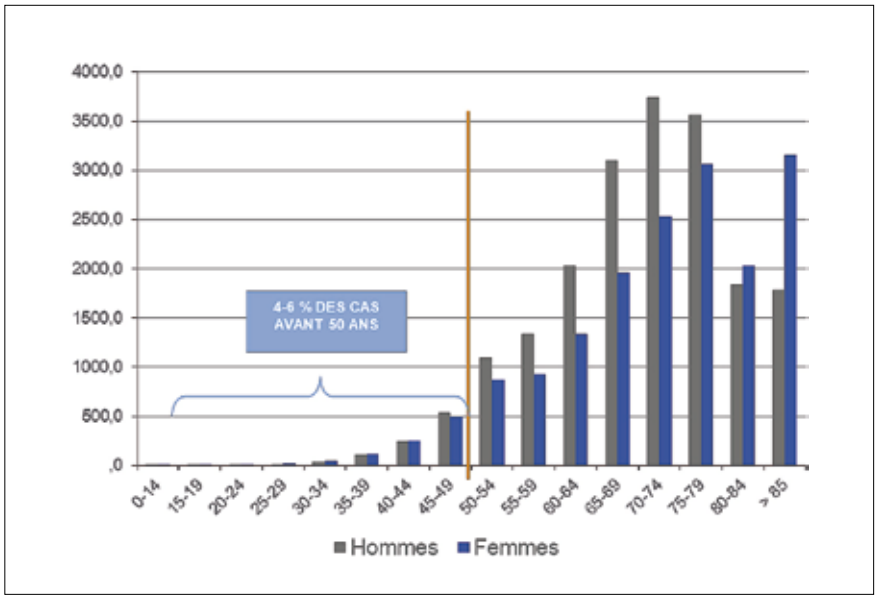


Fig 4 : Incidence du cancer colorectal en France par tranche d'âge (Source : Panorama des cancers en France, INCa, 2022)



Le CCR constitue la deuxième cause de décès par cancer en France, avec près de 12 % de l'ensemble des décès par cancer, en particulier chez les plus de 65 ans. La mortalité par CCR en 2018 était de 17 100 décès (9 200 hommes et 7 900 femmes), avec un âge médian au décès de 77 ans chez l'homme, 81 ans chez la femme. On observe une diminution du taux de mortalité de 1,8 % par an en moyenne chez l'homme et de 1,6 % chez la femme entre 2010 et 2018, expliquée en partie par l'accès au dépistage du CCR et à la résection des lésions précancéreuses. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est de 63 % (62 % chez l'homme, 65 % chez la femme), elle était de 54 % pour la période 1989-1993 (3). (Figure 3)

Principes, indications et modalités de réalisation du dépistage par FIT

Le CCR est une maladie grave, dont l'incidence augmente après 50 ans, justifiant l'organisation d'un dépistage en population générale à partir de cet âge. (Figure 4)

Le dépistage du CCR a pour objectif de détecter des lésions précancéreuses ou des cancers à un stade précoce permettant une prise en charge plus souvent curative, moins agressive, et moins coûteuse que la prise en charge à un stade tardif. À l'échelle de la santé publique le but est de diminuer à court terme la mortalité par CCR, de diminuer à moyen terme l'incidence et de limiter les coûts du cancer pour l'ensemble de la société.

L'histoire naturelle du CCR est bien connue : la plupart de ces cancers se développe à partir de lésions pré-cancéreuses, les polypes adénomateux, en particulier les adénomes avancés, définis par une taille de 10 mm ou plus, et/ou la présence d'une dysplasie de haut grade, et/ou d'un contingent villeux de plus de 25 %. Les polypes festonnés ≥1 cm et/ou présentant une dysplasie sont désormais également considérés comme des lésions à risque. La séquence adénome-cancer, transformation d'un adénome de petite taille sans dysplasie en adénome à risque puis en cancer dure une dizaine d'années. Le principe du dépistage est de détecter pendant cette longue phase

asymptomatique, des lésions précoces facilement traitables à visée curative. (Figure 5)

Les antécédents personnels et familiaux permettent de distinguer 3 niveaux de risque de CCR : la population à risque moyen est constituée des individus sans antécédent personnel ou familial de CCR ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), on parle alors de CCR sporadique qui représente 80 % de l'ensemble des CCR ; la population à risque élevée est constituée des individus avec antécédents personnels ou familiaux au 1er degré d'adénome à risque ou de CCR et les individus atteints de MICI, 15 % des CCR sont diagnostiqués dans cette population ; la population à risque très élevé est constituée des formes héréditaires de CCR : polyposes (polypose adénomateuse familiale, polypose liée à MUTYH) et syndrome de Lynch ou HNPCC, responsable de 5 % de l'ensemble des CCR. (Figure 6)

Chaque groupe de risque bénéficie d'une stratégie de dépistage adaptée :

- La population à risque moyen se voit proposer un dépistage par recherche de sang occulte dans les selles, itératif, dans le cadre d'un programme de dépistage de masse.
- Les populations à risque élevé et très élevé se voient proposer un dépistage individuel basé sur des examens endoscopiques réguliers pour le risque élevé et des explorations génétiques et des examens endoscopiques réguliers pour le risque très élevé.

À ce jour, la stratégie de dépistage du CCR en population générale à risque moyen repose sur la recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans de 50 ans à 74 ans et la réalisation d'une coloscopie pour les tests positifs. Le programme de dépistage de masse du CCR est national en France depuis 2009, initialement par test au gaiac (Hemoccult®), remplacé en 2015 par le test immunologique (FIT) plus spécifique de l'hémoglobine humaine, plus simple de réalisation (1 seul prélèvement) et de lecture (automatisée) et plus performant car détectant plus de cancers et d'adénomes à risque. Le dépistage par détection de la présence de sang occulte dans les selles a prouvé son efficacité en population générale, avec une réduction de 14 % à 16 % de la mortalité spécifique par CCR (4), et une baisse d'incidence de l'ordre de 18 % avec le test FIT (5). Des études médico-économiques ont confirmé que ce dépistage était coût-efficace. Malgré un taux de participation insuffisant, le dernier rapport médico-économique de l'INCa confirme que le dépistage organisé actuel en France est coût-efficace lorsqu'on le compare à l'absence de dépistage, et plus coût-efficace que les autres stratégies en particulier endoscopiques (6).

En pratique, le test FIT est proposé tous les 2 ans aux hommes et aux femmes, asymptomatiques, âgés de 50 à 74 ans à risque moyen de développer un CCR. La population cible française est estimée à 19,7 millions de personnes. La coordination des programmes de dépistage organisé (sein, CCR, col de l'utérus) est confiée depuis 2019 aux 18 centres régionaux de coordination de dépistage des cancers (CRCDC).

Initialement les personnes âgées de 50 à 74 ans recevaient par courrier une invitation à se rendre chez leur médecin pour une consultation dédiée au dépistage et pour se faire délivrer après vérification de l'éligibilité le test à réaliser à domicile.

Depuis 2018, cette modalité de remise médicale a été étendue aux hépato-gastro-entérologues, gynécologues, et médecins d'un centre d'examen de santé du régime général de l'assurance maladie. Durant la consultation, le médecin vérifie l'éligibilité, informe l'individu et remet le kit de dépistage.

À compter du 1er janvier 2024 les invitations sont intégralement gérées par la CNAM qui définit grâce aux données du SNDS et des données complémentaires des CRCDC la population cible. Les invitations se feront majoritairement par voie dématérialisée et en dernier recours par voie postale.

Depuis 2022, les individus peuvent avec leur invitation, commander directement le test en ligne, sans consultation médicale préalable, ou se le faire délivrer dans les pharmacies agréées pour la remise de test. Les individus peuvent également demander un test au médecin ou au pharmacien sans invitation, ce qui permet de rattraper un retard de participation.

Trois à quatre mois après l'invitation une 1re relance est adressée, puis une 2e relance à 8-9 mois en cas de non-participation. Un test est fourni automatiquement avec la 2e relance en cas de participation à une des 3 campagnes antérieures.

Fig 5 : Histoire naturelle du cancer colorectal (Source : INCa 2022, dépistage du cancer colorectal)

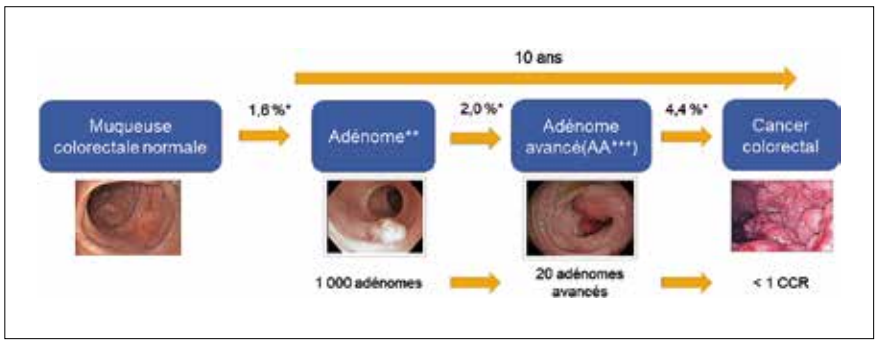


Fig 6 : Répartition des formes de cancer colorectal en fonction du risque. (Source : HAS, 2017)

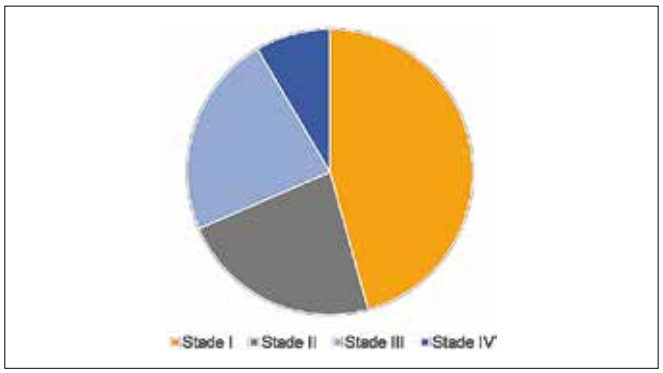
Fig 7 : Survie à 5 ans du cancer colorectal en fonction du stade TNM de diagnostic. (Source : Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, Francim / HCL / SpF / INCa, 2019)

Stades des lésions détectées	Survie relative à 5 ans
Local (limité et avancé) : stades 1 et 2	90,2 %
Régional : stade 3	71,8 %
Avancé (métastases) : stade 4	14,3 %

Fig 8 : Stade au diagnostic des cancers colorectaux en population. (Source : Bouvier *et al*. Stade au diagnostic des cancers - Sein, côlon et rectum. (Période 2009-2012), Partenariat Francim / HCL / SpF / INCa, 2018)

Stades des lésions détectées*	Tous sexes confondus	Homme	Femme
Local limité : stade 1	21 %	22 %	20 %
Local avancé : stade 2	24 %	23 %	24 %
Régional : stade 3	22 %	20 %	23 %
Avancé : stade 4	34 %	34 %	33 %

Fig 9 : Stades des cancers colorectaux dépistés par FIT. (Source : Évaluation épidémiologique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal, 2018-2019, Santé publique France)



La principale caractéristique du test est que le patient le réalise lui-même à domicile sur un échantillon de selles. Le prélèvement est ensuite envoyé sous 24 à 48 heures par courrier grâce à une enveloppe T pré-payée au laboratoire national d'analyse CERBA. Le test utilise des anticorps spécifiques de l'hémoglobine humaine permettant la mise en évidence et la quantification de sang dans les selles. En France, le seuil de positivité retenu est de 30 µg de sang par g de selles. À ce seuil, la sensibilité du test est située entre 81 % et 89 % (7). Le patient et son médecin traitant sont informés par courrier du résultat du test. Il est important que les patients ayant un test positif aient une coloscopie totale afin de diagnostiquer les éventuelles lésions et dans le même temps, la plupart du temps, réaliser le traitement par exérèse endoscopique. Les patients ayant un résultat négatif sont invités à refaire le test deux ans plus tard.

La survie des CCR est fortement liée au stade au diagnostic : la survie à 5 ans est excellente pour les stades précoces, 90,2 % pour les stades TNM 1 et 2, 71,8 % pour les stades 3 et 14,3 % pour les stades 4. (Figure 7)

En population, seuls 45 % des CCR en France sont diagnostiqués à un stade précoce. (Figure 8)

Le but d'un programme de dépistage est d'augmenter la part des cancers diagnostiqués à un stade précoce. L'évaluation par Santé Publique France des stades de cancers dépistés par test FIT en 2016-2017 montre que dans la population dépistée plus de 2/3 des cancers sont diagnostiqués à un stade précoce et environ 10 % à un stade métastatique. (Figure 9)

Résultats actuels du dépistage par FIT en France

Le test de dépistage FIT est positif dans 4,0 % des cas, plus élevé chez les hommes (4,9 %) que chez les femmes (3,2 %) et augmente avec l'âge de 3,9 % à 6,4 % chez les hommes et de 2,8 % à 4,1 % chez les femmes (8). Une revue de la littérature Cochrane (9) montre une sensibilité du FIT de 76 % (IC 95 % 0,57-0,88) pour le dépistage du CCR. Le test FIT permet de détecter 2,4 fois plus de cancers et 3,7 fois plus d'adénomes avancés que le test au gaïac.

Le taux de participation au dépistage organisé du CCR en France est trop faible, toujours inférieure à 35 %, en dessous de l'objectif européen minimal d'efficience fixé à 45 %, et bien loin du 65 % idéal. Les taux de participations dans d'autres pays européens sont supérieurs : 42 % en Italie, 56 % au Royaume-Uni, 64 % au Danemark, 69 % dans le Pays basque espagnol et 72 % aux Pays-Bas. (Figure 10)

Le taux de participation est très variable d'une région à l'autre en France. (Figure 11)

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette faible participation :

Fig 10 : Évolution de la participation au programme de dépistage du cancer colorectal en France, par test au gaïac de 2009 à 2015, par FIT depuis 2015. Source : https://www.santepubliquefrance.fr

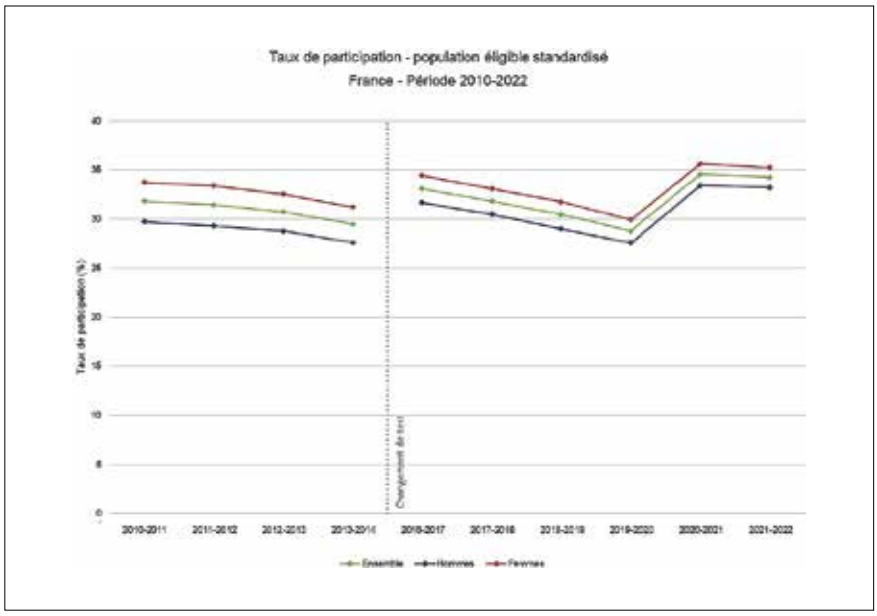
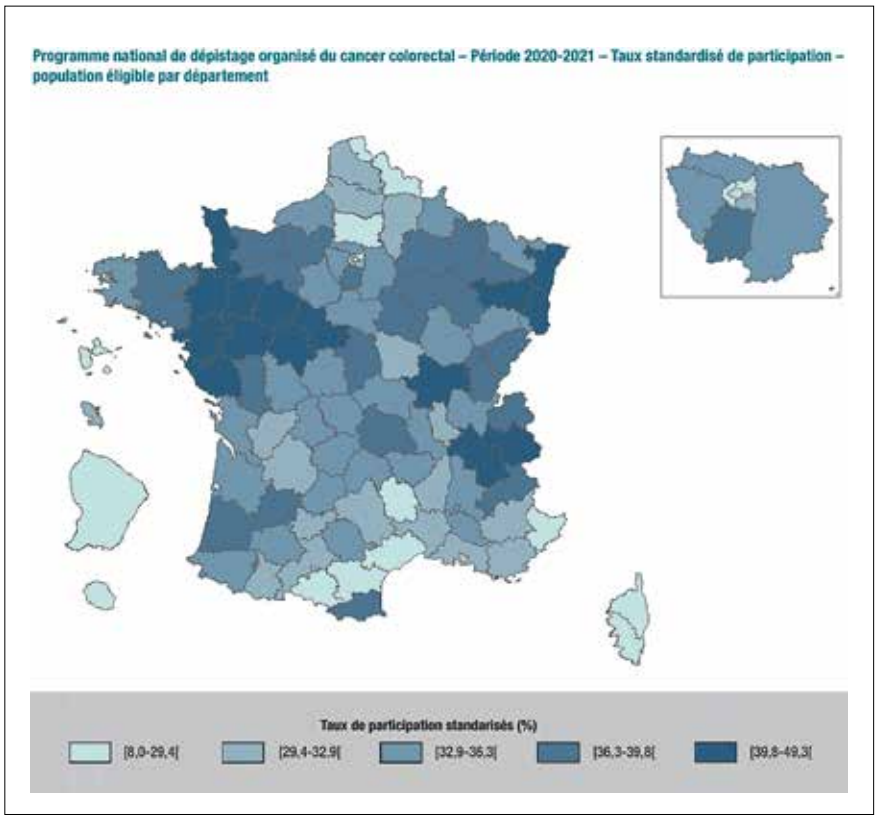


Fig 11 : Taux de participation 2020-2021 au dépistage organisé du cancer colorectal, par département (10)



- Le passage en 2015 du test au gaiac au test FIT s'est traduit par l'absence de test disponible pendant près de 9 mois, soit quasiment une campagne complète, cassant ainsi la dynamique du programme 5 ans après sa mise en œuvre. Le changement de marché publique en 2020 s'est aussi traduit par une baisse de la participation, avec là aussi l'absence de test disponible pendant quelques mois. La pandémie Covid-19 de 2019-2020 a aussi fortement impacté le programme de dépistage (arrêt de l'envoi des tests pour limiter la demande d'actes d'endoscopie surtout pendant les périodes de confinement), un retard conséquent à la reprise des invitations a été constaté avec des délais d'accès à l'endoscopie fortement allongés.
- Les individus devaient initialement obligatoirement se rendre chez un médecin pour récupérer le kit de dépistage. Cette modalité n'est plus exclusive depuis 2022, le patient pouvant désormais commander son test en ligne ou le récupérer dans une pharmacie agréée. L'évaluation de l'impact de ces 2 modalités de délivrance du test est attendue prochainement.
- La manipulation de selles par l'individu peut poser un problème d'acceptabilité du test, bien que le test FIT ne nécessite qu'un prélèvement contre 3 précédemment avec le test au gaïac.
- La définition exacte de la population cible est mal connue, comme le prouve une étude réalisée en région PACA sur la campagne 2016-2017 où la prise en compte des individus ayant réalisé une coloscopie dans les 5 ans fait passer le taux de couverture du dépistage de 25,6 % (FIT uniquement) à 46 % (FIT ou coloscopie de moins de 5 ans) (11).

La participation élevée est essentielle à tout programme de dépistage. L'efficience d'un programme de dépistage, en termes de baisse de mortalité spécifique, de baisse d'incidence et de coût-efficacité est fortement corrélée à la participation, comme l'a montré l'évaluation médico-économique de l'INCa (6). Actuellement, avec un taux de participation d'environ 30 %, 2 600 décès par CCR sont évités par an, l'augmentation de participation à 45 % augmenterait ce chiffre à 4 000, et atteindrait 6 600 décès évités par an pour une participation à 65 %. De la même façon, l'augmentation de la participation augmenterait le nombre de cancers évités par an (baisse d'incidence) de 2 200 pour une participation à 30 %, à 3 500 pour une participation à 45 % et 5 700 pour une participation à 65 % (6). (Figures 12 et 13)

Fig 12 : Modélisation de l'impact du dépistage sur le nombre de décès évités / an en fonction du taux de participation. (Source : Évaluation médico-économique du dépistage du cancer colorectal - Rapport technique, INCa, 2019) (6)

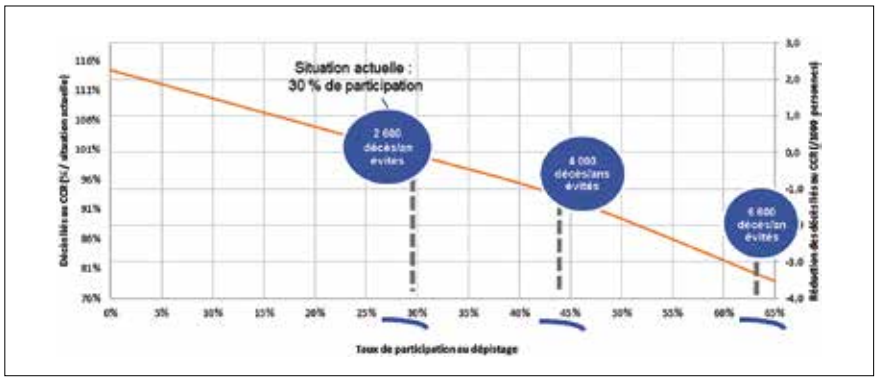
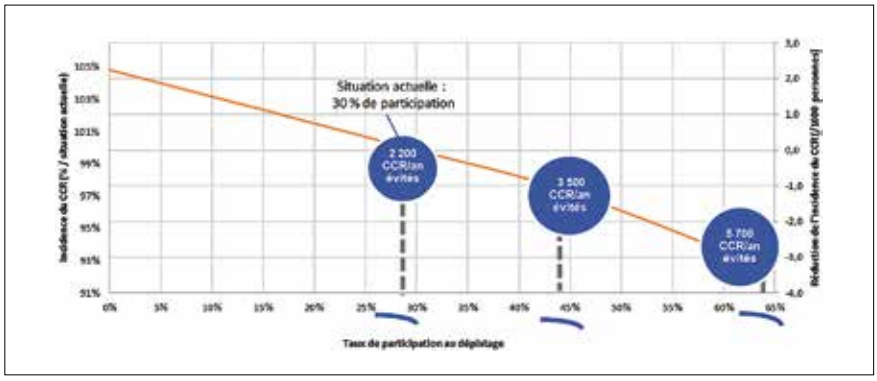


Fig 13 : Modélisation de l'impact du dépistage sur le nombre de cancers évités / an en fonction du taux de participation. (Source : Évaluation médico-économique du dépistage du cancer colorectal - Rapport technique, INCa, 2019) (6)



Les principaux moyens d'amélioration du taux de participation

- Une meilleure définition de la population cible : les critères d'exclusion du programme organisé sont bien définis dans le cahier des charges. En pratique, ils sont basés sur un interrogatoire médical ou un auto-questionnaire pour les assurés commandant leur test en ligne. Comme l'a montrée l'étude réalisée en région PACA (11), l'exclusion des individus ayant eu une coloscopie dans les 5 ans, toutes indications confondues, par la consultation du SNDS (Système National des Données de Santé) fait monter le taux de couverture des individus effectivement dépistés à plus de 45 %. À compter du 1er janvier 2024, la CNAM prend en charge l'ensemble des invitations aux dépistages des cancers et défini après consultation du SNDS et en collaboration avec les CRCDC les fichiers de population cible après exclusion. Cette modalité n'était jusqu'alors pas possible en routine.
- Une diversification des modalités d'invitation : initialement les invitations étaient adressées uniquement par voie postale. À compter du 1er janvier 2024, date de reprise des invitations par la CNAM les invitations sont majoritairement réalisées sous formes dématérialisées *via* le compte AMELI des assurés, *via* SMS, *via* emailing, avec des rappels téléphoniques et en dernier recours par courrier.
- Une facilitation de l'accès au test : initialement le test n'était disponible qu'auprès de son médecin traitant après réception d'une invitation. Depuis 2018, la remise médicale du test a été étendue à d'autres professionnels de santé : hépato-gastroentérologue, gynécologue, sages-femmes, médecins de centre de santé. Depuis 2022, les assurés peuvent commander en ligne leur test ou le retirer en pharmacie. Les différents professionnels de santé sont incités à avoir une action proactive et à proposer la remise du test hors invitation aux assurés. Les assurés peuvent ainsi bénéficier d'un test en dehors des campagnes d'invitation, leur permettant de participer à la demande. La 2e relance peut sous condition de participation à au moins une des 3 campagnes antérieures être accompagnée de l'envoi du test à domicile. Plusieurs expérimentations d'envoi du test à domicile sont en cours en France.
- Une meilleure connaissance des « non-participants » afin de définir des stratégies adaptées de promotion et de délivrance des tests. Cette approche fait partie de la stratégie d'« allers vers » promue par l'INCa, la DGOS et la CNAM. Il est ainsi demandé aux CRCDC d'identifier les zones géographiques et les populations participant le moins afin d'identifier des leviers d'action spécifiques : zones rurales, déserts médicaux, populations précaires, défavorisées, handicap, barrière linguistique, etc.
- Mise en place d'une politique d'« allers vers » déclinée à l'échelon national (campagnes de promotion), régional (formation des professionnels de santé, campagnes de promotion régionales), départemental (identification des zones à faible participation, analyse des déterminants de cette participation, mise en place d'actions ciblées). Cette politique d'« allers vers » va être structurée dès 2024.
- Une réflexion sur une approche personnalisée du dépistage prenant en compte un continuum de risque. La classification en 3 groupes de risque, à l'heure du test FIT quantitatif, paraît de plus en plus obsolète. Cette classification ne prend pas en compte les facteurs de risques alimentaires (alimentation, alcool, tabac, surpoids et obésité, activité physique), et environnementaux (expositions professionnelles, radiations ionisantes) responsables de près de 40 % des cancers (12). Le test quantitatif FIT permet d'envisager différents seuils de positivité en fonction du risque, la périodicité de réalisation du test peut également être adaptée aux risques identifiés, et enfin la pente des valeurs du FIT pourrait être prise en compte pour déclencher la réalisation d'une coloscopie (7). Cette personnalisation du test pourrait inciter plus fortement les individus à participer. La population à risque élevé, qui adhère peu aux

programmes de surveillance endoscopique (13, 14) pourrait également intégrer le dépistage par FIT avec des seuils de positivité et/ou des fréquences de réalisation adaptés.

- Une amélioration de l'acceptabilité du test. Le développement d'alternatives au test fécal ne cesse de s'accroître : tests sériques (protéomiques, métabollomiques, ADN ou ARN tumoral circulant), coloscopie virtuelle par entéro-scanner ou entéro-IRM, etc. aucun de ces nouveaux tests n'a pour l'instant prouvé sa supériorité par rapport au test fécal, sans parler de leur coût disproportionné dans un contexte de dépistage de masse. Des études sont en cours évaluant essentiellement des tests sériques qui sont *a priori* mieux acceptés par la population.

Références

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249.
2. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, *et al*. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd. 2023; (12-13): 188-204. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html.
3. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019). Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Expertises-etpublications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-etchiffres-edition-2019.
4. Barré S, Leleu H, Vimont A, Kaufmanis A, Gendre I, Taleb S, De Bels F. Estimated impact of the current colorectal screening program in France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2020; 68: 171-177.
5. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, *et al.* Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. ; NordICC Study Group. N Engl J Med. 2022; 387: 1547-1556.
6. Barré S, Leleu H, Benamouzig R, Saurin JC, Vimont A, Taleb S, De Bels F. Cost-effectiveness analysis of alternative colon cancer screening strategies in the context of the French national screening program. Therap Adv Gastroenterol. 2020; 13:1756284820953364.
7. Denis B. prévention et dépistage du cancer colorectal par test immunochimique fécal : efficacité, égalité, sobriété. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2023 ; 30 : 271-281.
8. https://www.santepubliquefrance.fr
9. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zauber AG, *et al.* Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2022 ; 6: CD009276.
10. Quintin C, Plaine J, Rogel A, de Maria F. Premiers indicateurs de performance du programme de dépistage du cancer colorectal (participation, tests non analysables, tests positifs). Évolution depuis 2010 et focus sur les années Covid 2020-2021 en France. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(14):266 -72. http://beh.
11. Seitz JF, Lapalus D, Arlotto S, Gentile S, Ettori F, Rinaldi Y, Grandval P, Delasalle P. Colorectal cancer screening by fecal immunochemical test or colonoscopy in France: how many people are actually covered? Focus on the Provence-Alpes-Côte d'Azur region. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022; 34: 405-410.
12. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine Centre international de Recherche sur le Cancer. Lyon, 2018. https://publications.iarc.fr.
13. Cottet V, Jooste V, Fournel I, *et al.* Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. Gut 2012;61: 1180-6.
14. Van Heijningen E-MB, Lansdorp-Vogelaar I, Steyerberg EW, *et al.* Adherence to surveillance guidelines after removal of colorectal adenomas: a large, community-based study. Gut 2015;64:1584-92.

5.

Les cinq points forts

- Le dépistage du cancer colorectal permet le diagnostic de lésions précancéreuses et de cancers à un stade précoce.
- Les programmes de dépistage de masse du cancer colorectal permettent une réduction de mortalité à court terme et une baisse d'incidence à moyen terme.
- En France, le taux de participation, actuellement inférieur à 35 %, doit être amélioré afin d'atteindre ces objectifs.
- Le test de dépistage doit être renouvelé périodiquement pour être efficace.
- Le test immunologique de recherche de sang dans les selles (FIT) est actuellement le plus performant et le plus coût-efficace.

Comment prendre en charge les patients âgés en cancérologie digestive ?

Blandine GALLET-SUCHET

ICM, parc Euromédecine 208 rue des apothicaires 34090 Montpellier (France)
blandine.gallet@icm.unicancer.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les spécificités de la prise en charge des patients âgés
- Savoir quand demander une consultation d'onco-gériatrie
- Connaître les principaux éléments d'évaluation d'une consultation d'onco-gériatrie
- Connaître l'impact de l'évaluation gériatrique sur la prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

Servier, Amgen, Mundipharma, mais aucun lien d'intérêt avec cette présentation

MOTS-CLÉS

cancers digestifs, patients âgés, évaluation gériatrique approfondie

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

En France, 20 % de la population est âgée de plus de 65 ans et 9 % a plus de 75 ans, soit un habitant sur dix (1). Ce chiffre est en constante augmentation. Selon l'INSEE la part des plus de 70 ans en 2070 passerait à 28 % de la population contre 21 % en 2021. L'augmentation de l'espérance de vie participe à l'augmentation du nombre de cancers. L'âge médian au diagnostic des cancers digestifs est de 71 ans (2). Les cancers du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas, sont parmi les tumeurs les plus fréquentes du sujet âgé. Les dernières données d'incidence en 2017 montraient que les cancers colorectaux après 75 ans représentaient 43 % des cas, pour les cancers du pancréas, du foie, de l'estomac et de l'œsophage la part des plus de 75 ans représente respectivement 47 %, 33 %, 46 %, 33 % des patients pour chaque pathologie (3). [Le nombre total de nouveaux cas en 2023 est de 47 582 pour le cancer colorectal, 12 000 pour les cancers œsogastriques, 15 991 pour le cancer du pancréas, et 11 600 pour le cancer du foie. Le cancer colorectal est le 2e cancer le plus fréquent chez la femme (après le cancer du sein) et le 3e chez l'homme (après le cancer de la prostate et du poumon).

Dans la population âgée, les troubles fonctionnels, les dépendances et les comorbidités sont plus fréquentes. La prévention et l'accompagnement de ces patients est un enjeu de santé publique. L'âge n'est plus un frein aux traitements oncologiques. Grâce à une collaboration entre les différentes spécialités (gastro-entérologue, radiologue, oncologue, chirurgien, radiothérapeute et gériatre), la prise en charge des patients âgés de plus de 70 ans doit s'adapter aux fragilités spécifiques de cette population dont l'espérance de vie augmente.

Connaître les spécificités de la prise en charge des patients âgés

La question du bénéfice / risque des traitements anticancéreux est cruciale dans la population âgée dans la mesure où l'impact du traitement sur la qualité de vie revêt une importance majeure. Le vieillissement hétérogène impose de traiter les patients en fonction de leur état de santé et de leur environnement social, ce qui amène à l'élaboration d'un programme de soins personnalisé, adapté à chaque patient. Idéalement le traitement devrait être « à la carte » et prendre en compte l'ensemble des caractéristiques d'un patient donné (présence et nombre de syndromes gériatriques, fonctions rénale et hépatique, nombre et type de comorbidités, traitements au long cours et interactions médicamenteuses, mobilité, dépendance, tissu social, etc.) en faisant intervenir

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

de nombreux acteurs à la fois médicaux et paramédicaux. Les modifications physiologiques associées au vieillissement ont été étudiées au cours des dernières années mais la littérature manque de références scientifiques permettant d'individualiser des posologies et des schémas d'administration spécifiques pour les sujets âgés. Les critères d'inclusions dans les essais excluent, la plupart du temps, les patients de plus de 75 ans ou sélectionnent ceux dont le vieillissement est harmonieux, de sorte qu'ils ne représentent que 25 % de l'ensemble des patients inclus et que les résultats ne permettent pas d'étendre les conclusions à l'ensemble des sujets âgés (4, 5). Une étude récente a montré que les patients de plus de 70 ans éligibles se voient moins souvent proposer les essais cliniques en cours et pour les plus de 80 ans, l'inclusion est un frein du seul fait de l'âge (6, 22). Afin d'appréhender le sujet âgé atteint de cancer dans sa globalité et sa complexité, une évaluation gériatrique approfondie (EGA) est recommandée (7). Cette évaluation doit faire partie intégrante du bilan pré-thérapeutique car elle sera une aide à la prise de décision pour les oncologues, les chirurgiens, les radiothérapeutes. Le vieillissement est caractérisé par une diminution de la réserve fonctionnelle de multiples organes, susceptible d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de nombreux médicaments (8,9). Dans certains cas, la chimiothérapie et la radiothérapie doivent être adaptées afin de préserver la qualité de vie. La dose intensité ainsi que le nombre de produits de chimiothérapie doivent être discutés au cas par cas en fonction du bénéfice attendu. Les prescriptions de chimiothérapie ont augmenté depuis ces dix dernières années mais restent encore moins fréquentes notamment chez les patients de plus de 80 ans. Or on sait maintenant que certains patients en tirent un bénéfice en survie et sans dégradation de la qualité de vie. Pour les patients en bon état général, le traitement standard adjuvant dans le cancer colorectal a montré un bénéfice similaire aux patients plus jeunes. Sept essais randomisés ont montré que pour les patients de plus de 70 ans ayant été opérés d'un cancer colorectal, la chimiothérapie adjuvante améliore la survie globale, mais l'intensification avec l'ajout de l'oxaliplatine au 5FU n'a pas montré de bénéfice en survie sans récidive et en survie globale (10, 11). Des recommandations ont été formulées par la société française d'oncogériatrie (SOFOG) pour la prise en charge des cancers coliques métastatiques afin d'adapter au mieux la prise en charge de ces patients (12). Le plan de traitement doit se discuter avec un gériatre, la décision de traitement sera adaptée en fonction des comorbidités sévères, d'une démence avancée ou d'une perte sévère d'autonomie. Dans le cancer du côlon, plusieurs essais ont montré que chez des patients âgés de plus de 70 ans métastatiques vulnérables, un schéma adapté permettait d'avoir une efficacité similaire à une chimiothérapie plus intensifiée sans dégradation de qualité de vie (13, 14). La radiothérapie doit également être adaptée à l'âge pour les patients plus fragiles. Par exemple, un essai clinique réalisé chez les patients de plus de 75 ans avec un cancer du rectum localisé a montré qu'une radiothérapie seule délivrée selon un schéma court et suivie d'une chirurgie avait un meilleur bénéfice/risque que la radio-chimiothérapie classique (15, 16). Si la baisse d'intensité des traitements est à discuter au cas par cas, l'âge physiologique ne doit pas être un frein à un traitement.

Savoir quand demander une consultation d'oncogériatrie

Tous les patients de plus de 70 ans n'ont pas le même mode de vieillissement. Il convient de dépister ceux pour lesquels une évaluation gériatrique approfondie (EGA) est nécessaire afin de repérer une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique. Cette évaluation devrait être proposée à chaque patient de plus de 70 ans mais le temps imparti à cette EGA ne permet pas sa réalisation en pratique courante (17). Un **questionnaire G8** validé par une étude nationale (ONCODAGE) a permis de sélectionner les patients nécessitant une évaluation gériatrique approfondie (18) (tableau 1). Ce questionnaire peut être réalisé aisément en consultation par un médecin ou une infirmière. Il prend en compte l'âge mais aussi et surtout la perte de poids, l'autonomie, les troubles neuropsychologiques, le nombre de médicaments et le ressenti de chaque patient sur sa maladie. Ce test permet de sélectionner les patients qui bénéficieront le plus d'une évaluation approfondie. Un score ≤ à 14 révèle une vulnérabilité devant conduire à une EGA. Cet outil est une aide permettant de mieux définir le compromis entre les bénéfices et le risque de toxicité des traitements.

Connaître les principaux éléments d'évaluation d'une consultation d'oncogériatrie

L'évaluation gériatrique approfondie est pluridimensionnelle, elle est à la fois diagnostique et interventionnelle. Elle permet d'évaluer l'état de santé globale d'un patient et surtout de mettre en place des actions visant à corriger les problèmes identifiés qui permettront la réalisation des traitements. Tout au long de la prise en charge, le traitement doit être adapté et modifié, ce qui exige un suivi, qui en pratique est peu fait par manque de moyen. L'évaluation gériatrique approfondie utilise des outils permettant d'estimer individuellement les risques et bénéfices d'un traitement oncologique quel qu'il soit et le risque de mortalité (19). Elle prend en compte :

- ***L'environnement social :*** Il est fondamental car un isolement social expose à un risque plus important de mortalité dans la population âgée, et ce d'autant plus si le patient a un cancer. L'environnement du patient permet de définir les modalités de prise en charge, d'anticiper la mise en place d'aides nécessaires aux traitements (aides ménagères, infirmière…) et repérer si une prise en charge en centre de soins de suite et réadaptation (SSR) est à anticiper notamment après une chirurgie.
- ***L'autonomie :*** L'évaluation fonctionnelle en gériatrie est définie par les scores **ADL** (autonomie dans les actes de vie courantes) et **IADL** (autonomie dans les activités instrumentales de la vie courante). Une dépendance aux ADL est associée à une diminution de l'espérance de vie. La dépendance aux IADL est associée à un risque plus important de toxicités aux chimiothérapies (20). De façon globale, la dépendance est associée à une augmentation de la mortalité indépendamment des traitements anti-cancéreux.

Tableau 1 : Oncodage G-8

Items	Score
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de dégrutition ?	**0** : anorexie sévère **1** : anorexie modérée **2** : pas d'anorexie
B Perte récente de poids (< 3 mois)	**0** : perte de poids > 3 kilos **1** : ne sait pas **2** : perte de poids entre 1 et 3 kilos **3** : pas de perte de poids
C Motricité	**0** : du lit au fauteuil **1** : autonome à l'intérieur **2** : sort du domicile
E Problèmes neuropsychologiques	**0** : démence ou dépression sévère **1** : démence ou dépression modérée **2** : pas de problème psychologique
F Indice de masse corporelle	**0** : IMC < 19 **1** : IMC 19 ≤ IMC < 21 **2** : IMC 21 ≤ IMC < 23 **3** : IMC ≥ 23
H Prend plus de 3 médicaments	**0** : oui **1** : non
P Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	**0** : moins bonne **0,5** : ne sait pas **1** : aussi bonne **2** : meilleure
Âge	**0** : > 85 **1** : 80-85 **2** : <80
Score total	**0 - 17**

Un score ≤ à 14 révèle une vulnérabilité devant conduire à une EGA

Les troubles de la marche, les chutes et/ou risques de chutes sont également évaluées (**Timed and Go test, appui unipodal**). Un trouble de la marche est corrélé à une élévation du risque de mortalité sous chimiothérapie (21). La mise en évidence de fragilités doit amener à mettre en place des aidants au domicile (kinésithérapeutes, Activité Physique Adaptée) afin de mieux prévenir les complications et permettre le maintien au domicile.

- ***L'état nutritionnel :*** La dénutrition est fréquente dans la population âgée, elle est responsable d'une altération de la qualité de vie, d'une perte fonctionnelle et d'un risque de mortalité plus élevée. Pendant les traitements oncologiques, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, la dénutrition et la perte de poids, même inférieure à 5 %, est associée à une sur-toxicité, une diminution de réponse aux traitements et à une réduction de la survie. Un score bas de **Mini-Nutritional-Assessement** (MNA) doit amener à une prise en charge nutritionnelle adaptée aux traitements envisagés et au type de cancer. Le dosage de l'**albuminémie** est indispensable; une hypo-albuminémie est associée à une augmentation du risque de décès (20). Une sonde nasogastrique, une gastrostomie ou une jéjunostomie dans les cas de cancer œsogastrique est à discuter dès le début de la prise en charge. La prescription de compléments alimentaires et le suivi par des diététiciennes tout le long des traitements est indispensable.
- ***L'état neuropsychologique :*** Les troubles cognitifs sont un facteur de risque de mortalité plus importante. La chimiothérapie et les différents traitements oncologiques peuvent dégrader la cognition et faire évoluer le plan de traitement. En effet, une aggravation des troubles mnésiques peut entraîner des erreurs dans la prise des traitements, une impossibilité de poursuivre une radiothérapie (le patient ne pouvant rester sur la table de radiothérapie) et de ce fait diminuer l'efficacité des traitements ou augmenter la toxicité. L'outil utilisé en pratique courante est le **MMSE (Mini Mental Test State Examination)**. En cas d'altération de ce dernier, un suivi plus régulier par l'oncologue et le gériatre est à prévoir pendant les traitements, et l'instauration d'un suivi par infirmière et médecin traitant est à initier. L'exploration et le suivi en consultation mémoire est à discuter en fonction de l'estimation de la survie globale.

  La dépression est également évaluée par le questionnaire **GDS (Geriatric Depression Scale)** car elle est associée à une dégradation de la qualité de vie et constitue un

facteur de risque pouvant impacter la survie globale. Un traitement doit être proposé au patient.

- ***Les comorbidités et polymédication :*** L'évaluation des comorbidités permet d'estimer l'espérance de vie et de définir les contre-indications aux traitements. Elle peut être mesurée par la CIRSG (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) ou l'index de Charlson. Les pathologies cardio-vasculaires, broncho-pulmonaires obstructives chroniques (BPCO), l'insuffisance rénale chronique et l'anémie sont corrélées à une diminution de la survie globale (4). Cependant ces échelles sont peu spécifiques à la cancérologie et peu réalisées en pratique courante ; elles permettent de lister les comorbidités mais sont difficilement exploitables pour le recueil et le suivi des données gériatriques. La correction ou non des comorbidités impacte la décision thérapeutique. La polymédication induite par le traitement de ces comorbidités est responsable de iatrogénie et d'interactions médicamenteuses (diminution d'efficacité ou augmentation d'effets indésirables). La révision des traitements afin de suspendre ceux qui ne sont pas indispensables améliorera l'observance et diminuera le risque d'interactions (23).

Tableau 2 : Les domaines de l'évaluation gériatrique approfondie et les échelles utilisées

Domaines de l'EGA	Outils d'évaluation
Environnement social	- Préciser si le patient vit seul - Recherche de la présence d'aidants - MOSSSS
Autonomie	- ADL - IADL
Mobilité et risque de chute	- Nombre de chutes dans les 6 derniers mois - TGUG - Test d'appui unipodal - SPPB
État nutritionnel	- Perte de poids dans les 3 ou 6 derniers mois - IMC ≤ 21 kg/m^2 - MNA
Cognition	- NMSE - Test de l'horloge - SPMSQ
Statut thymique (humeur)	- GDS à 30, 15 ou 4 items - HADS
Comorbidités	- Index de Charlson - CIRS-G
Polymédication	- Nombre de molécules prises quotidiennement - Critères de Beers

ADL : activity of daily living ; CIRS-G : cumulative illness rating scale geriatric ; GDS : geriatric depression scale ; HADS : hospitalized anxiety and depression scale ; IADL : instrumental activity of daily living ; IMC : indice de masse corporeile ; MNA : mini nutritional assessment ; MOSSSS : medical outcomes study social support survey ; MMSE : mini mental state examination ; SPMSQ : short portable mental status ; SPPB : short physical performance battery ; TGUG : timed get up and go test.

Pour aider à la décision, des scores dédiés aux traitements spécifiques peuvent aider à prédire la tolérance. Pour les traitements chirurgicaux, le ACS RISK calculator score basé sur des facteurs pronostiques, notamment l'âge, la gravité de la maladie et la comorbidité permet de prédire le risque de mortalité. Pour les traitements de chimiothérapie, le CRASH score (24) permet de prédire la sévérité des effets indésirables.

Connaître l'impact de l'évaluation gériatrique sur la prise en charge

L'évaluation gériatrique approfondie est une aide à la décision thérapeutique. Au décours de l'EGA, les patients sont repartis en 3 groupes selon Balducci ou selon la SIOG (société internationale d'oncogeriatrie). Les patients en bonne santé, au « ***vieillissement harmonieux*** » ***groupe 1*** : autonome, sans syndrome gériatrique ni comorbidité. Ces patients sont le plus souvent ceux qui peuvent être traités comme les plus jeunes, et qui sont inclus dans les essais cliniques ; cependant, on a dans ce groupe de plus en plus de patients de plus de 80 ans et pour lesquels on manque de données de tolérance et d'efficacité car ils sont exclus de la majorité des essais.

Les patients au ***vieillissement*** « ***intermédiaire*** » ***ou vulnérables groupe 2*** : perte d'autonomie pour au moins une des activités de la vie quotidienne (ADL), et avec moins de 2 comorbidités. Ces patients, les plus nombreux, doivent faire poser la question d'un traitement oncologique et ce dernier sera adapté en fonction des résultats de l'évaluation gériatrique approfondie.

Enfin, les patients « ***fragiles*** » ***groupe 3*** : en perte d'autonomie, avec plus de 2 comorbidités, un ou plusieurs syndromes gériatriques, et pour lesquels les soins de supports exclusifs sont recommandés (8). (figure 1)

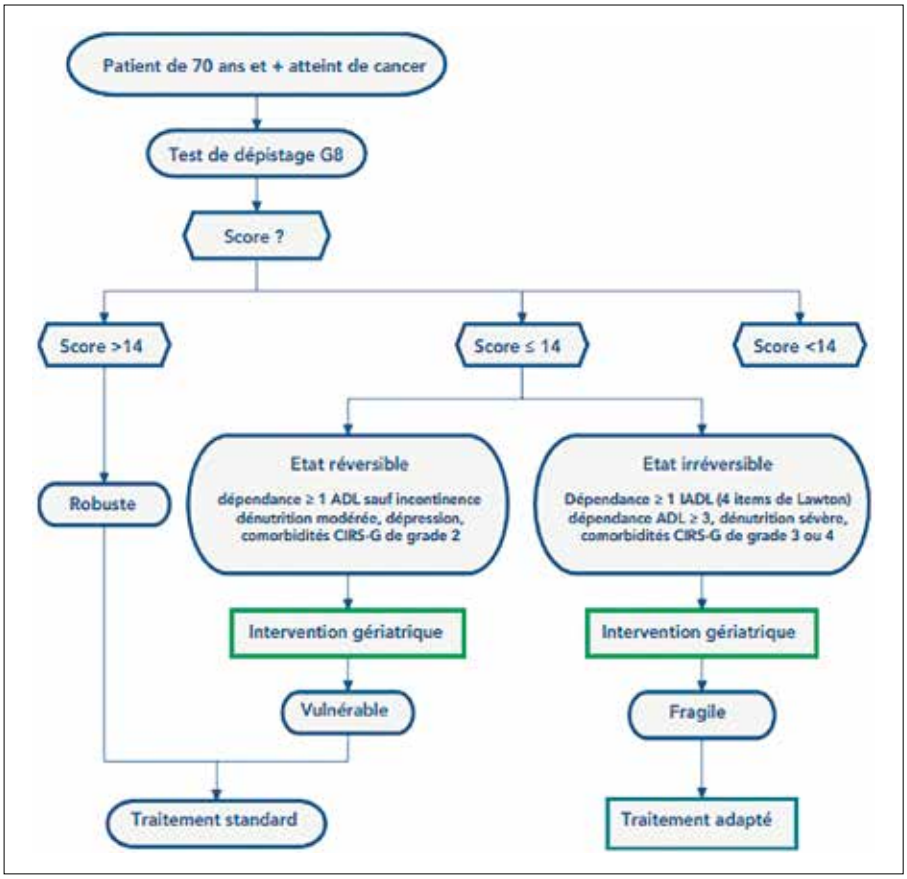
Cette approche multidimensionnelle permet de mieux sélectionner les patients en capacité de recevoir un traitement. Cependant la discussion entre gériatre, oncologue, chirurgien et radiothérapeute doit rester au cœur de la prise en charge et ne peut se substituer à un algorithme.

Selon le bénéfice recherché et les symptômes en lien avec le cancer, la décision thérapeutique sera ajustée tout au long du parcours. Il faut dans ce parcours intégrer la réévaluation gériatrique au même titre que la réévaluation oncologique. L'intérêt de l'EGA réside dans le suivi des mesures proposées par le médecin gériatre, l'IPA ou l'infirmière de coordination.

Dans la littérature, les données de l'EGA influencent la décision thérapeutique dans 21 à 60 % des cas (25, 26). L'EGA permet de plus d'organiser des interventions gériatriques spécifiques adaptées pour prendre en charge ces problèmes dans le cadre d'un plan de soins personnalisé. Ces interventions sont fréquentes et variées, incluant principalement une prise en charge nutritionnelle (70 % des cas), sociale (46 %), psychologique (36 %) ou cognitive (21 %) (27). Il semble qu'une prise en charge et un suivi gériatrique adaptés améliorent la survie des patients âges

atteints de cancer traités (28) ou encore la qualité de vie des patients âgés hospitalisés (29, 30). Enfin, deux études récentes ont montré que les interventions gériatriques adaptées aux problèmes identifiés par l'EGA permettent d'augmenter le taux de réalisation complète de la chimiothérapie et de réduire la toxicité (31, 32).

Figure 1 : Arbre de stratification selon Balducci



Bibliographie

1. Évolution de la population française, registre INSEE 2020
2. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Bénédicte Lapôtre-Ledoux, Laurent Remontet, Zoé Uhry, Emmanuelle Dantony, Pascale Grosclaude, Florence Molinié, Anne-Sophie Woronoff, Camille Lecoffre-Bernard, Lionel Lafay, Gautier Defossez, Tania D'Almeida et le Réseau français des registres de cancers Francim
3. e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers
4. Talarico L, Cheng G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trails for cancer drug registration: a seven-year experience by the US Food and Drug Administration. J Clin Oncol 2004;22:4626-31.
5. Huchtins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. N Engl J Med 1999;341:2061-7.
6. Canouï-Poitrine F, Lièvre A, Dayde F, Lopez-Trabada-Ataz D, Baumgaertner I, Dubreuil O, Brunetti F, *et al*. Inclusion of Older Patients with Cancer in Clinical Trials: The SAGE Prospective Multicenter Cohort Survey. Oncologist. 2019 Dec;24(12):e1351-e1359. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0166. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31324663; PMCID: PMC6975930.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Falandry C, *et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24):2595-603. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8347. PMID: 25071125; PMCID: PMC4876338.
8. Balducci L and Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. The Oncologist 2000;5:224-37
9. Samani A & al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition. Immunother. Cancer 2020;8: e000871. doi:10.1136
10. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, *et al*. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med. 2001 Oct 11;345(15):1091-7. doi: 10.1056/NEJMoa010957. PMID: 11596588.
11. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, *et al*. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2600-6. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6638. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733765; PMCID: PMC3699725.
12. Aparicio T, Canouï-Poitrine F, Caillet P, *et al.* Treatment guidelines of metastatic colorectal cancer in older patients from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG). Dig Liver Dis. 2020 May;52(5):493-505. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.145. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32029404.
13. Rossini D, Antoniotti C, *et al.* Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. J Clin Oncol. 2022 Sep 1;40(25):2878-2888. doi: 10.1200/JCO.22.00839. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666229; PMCID: PMC9426812.

14. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, *et al*. FFCD investigators. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):121-7. doi: 10.1093/annonc/mdv491. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487578.

15. B.Badic,M Oguer, *et al.* Résultats de la prise en charge du cancer du rectum chez le patient âgé - 14/08/21 Quenherve Université Bretagne Occidentale, Brest, France

16. Francois E, *et al.* NACRE :a randomized study comparing short course radiotherapy with radiochimiotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly-Preliminary results.JCO 2021 ;39 :4.

17. W. Dalle, *et al*. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update Journal of Clinical Oncology 2023 41:26, 4293-4312

18. Soubeyran P. Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. JCO 2011;29:Abs9001.

19. M. Frasca, P. Soubeyran, *et al.* Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer,European Journal of Cancer,Volume 90,2018 Pages 10-18

20. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, Imbert Y, *et al*. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1829-34. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7442. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22508806.

21. Huchtins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. N Engl J Med 1999;341:2061-7.

22. Mitka M (2003) Trop peu de patients âgés dans les essais sur le cancer : les experts affirment que la disparité affecte les résultats de la recherche et les soins . *JAMA* 290 : 27-28.

23. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities inOlder Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline UpdateJ Clin Oncol 41:4293-4312

24. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, *et al*. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3377-86. doi: 10.1002/cncr.26646. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22072065

25. Chaïbi P, Magne N, Breton S, *et al.* Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 79: 302-7.

26. Kenis C, Bron D, Libert Y, *et al.* Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Ann Oncol 2013 ; 24 : 1306-12.

27. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, *et al.* Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3636-42.

28. Goodwin JS, Satish S, Anderson ET, *et al.* Effect of nurse case management on te treatmentof older women with breast cancer. J Am Geriatr Soc 2003 ;51: 1252-319. 20. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, *et al*. Geriatric evaluation and management

29. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, *et al*. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005 ; 60 : 798-803.

30. Soejono CH. The impact of 'comprehensive geriatric assessment (CGA)' implementation on the effectiveness and cost (CEA) of healthcare in an acute geriatric ward. Acta Med Indones. 2008 Jan;40(1):3-10. PMID: 19054877.

31. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, *et al.* The impact of comprehensive geriatricassessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. Br J Cancer 2015 ; 112 : 1435-44.

32. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, Fakih M, *et al.* Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):e214158. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4158. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34591080; PMCID: PMC8485211.

5

Les cinq points forts

- Le risque de développer un cancer est plus important chez les patients âgés.
- Chez les patients de plus de 75 ans atteints de cancer, le test G8 permet d'identifier ceux nécessitant une évaluation oncogériatrique
- La collaboration entre oncologues et gériatres est nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients âgés atteints de cancer.
- Le mode de vieillissement étant hétérogène, des plans de soins personnalisés et adaptés à chaque patient doivent permettre aux patients âgés de recevoir un traitement.
- L'évaluation gériatrique approfondie améliore la qualité de vie et la prise en charge multidisciplinaire.

Cancer colorectal métastatique : nouveautés thérapeutiques

Clémence TOULLEC

Institut du Cancer Avignon Provence (Sainte Catherine) - 250 chemin de Baigne-Pieds - 84000 Avignon (France)
c.toullec@isc84.org

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les éléments influençant le choix de la chimiothérapie de 1re ligne
- Connaître les options thérapeutiques en 1re ligne selon les sous-groupes moléculaires
- Connaître les traitements locaux des métastases et leurs indications
- Connaître les principales options thérapeutiques au-delà de la 1re ligne

LIENS D'INTÉRÊT

En rapport avec la présentation :
- Consultant : Merck
- Expert/orateur : Amgen, Bayer, BMS, Merck, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Servier, Viatris
- Invitations congrès : Accord Healthcare, Amgen, Merck, Servier

MOTS-CLÉS

Altérations ciblables, MSI, résécabilité

ABRÉVIATIONS

CCRM : Cancer Colo-Rectal Métastatique
CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
IA/IV : Intra-Artériel/Intra-Veineux
MMR : MisMatch Repair (protéines de réparation de l'ADN)
MSI-H : MicroSatellite Instability-High (Instabilité des MicroSatellites élevée)
ORR : taux de réponse objective
PCR : Polymerase Chain Reaction
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Introduction

Le cancer colo-rectal représente presque 43 000 nouveaux cas par an en France dont 30 % sont métastatiques au diagnostic. Cependant, nous avons assisté ces 30 dernières années à un allongement significatif de la survie globale des patients métastatiques (médiane de 6 mois dans les années 80, plus de 3 ans actuellement). En effet, l'arrivée de nouvelles molécules a changé l'histoire naturelle de cette pathologie : l'Oxaliplatine et l'Irinotécan dans les années 90, les thérapies ciblées (Cetuximab et Bevacizumab) dans les années 2000, le Regorafenib et le Trifluridine/Tipiracil dans les années 2010, plus récemment l'immunothérapie pour les cancers MSI-H/dMMR et une nouvelle association dans les CCRM *BRAF* mutés (Encorafenib-Cetuximab). D'autre part, les stratégies thérapeutiques ont également évolué pour amener encore plus de patients vers la résécabilité ou d'autres traitements ablatifs (radiologie interventionnelle, radiothérapie). Les traitements loco-régionaux (notamment intra-artériels hépatiques) ont également enrichi l'arsenal thérapeutique.

Sur quels critères repose le choix de la 1re ligne en 2024 ?

Le choix de la 1re ligne repose d'abord sur des critères cliniques liés au patient (âge, Performance Status, comorbidités, statut nutritionnel), ou liés à la maladie métastatique (nombre et localisation des sites métastatiques, résécabilité potentielle, caractère symptomatique ou menaçant) et des critères liés au profil moléculaire (immuno-histochimie, PCR ADN).

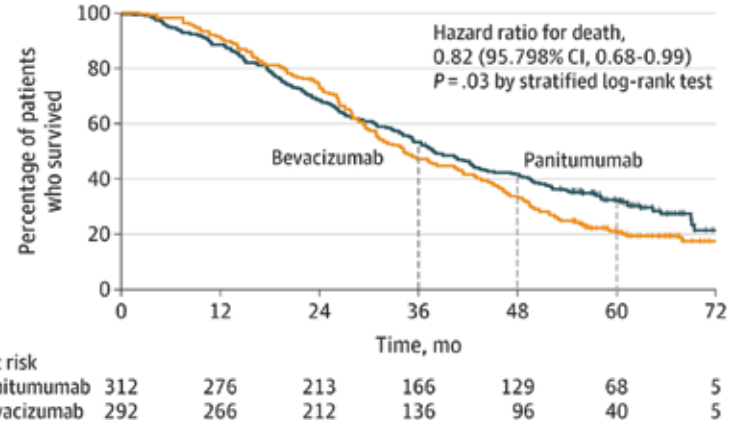
FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie actions de formation

Devant tout cancer colo-rectal métastatique (CCRM) ou localement avancé, il est incontournable de disposer au diagnostic du statut MMR (dMMR/pMMR ou MSI/MSS) qui est demandé en 1re intention en immuno-histochimie, et de la génétique somatique (PCR ADN : statut *KRAS/NRAS* avec vigilance particulière sur la mutation *KRAS* G12C, statut *BRAF*). En cas de statut dMMR en immuno-histochimie (extinction d'au moins 2 protéines sur 4 : MLH1, MSH2, PMS2, MSH6), ce dernier doit être systématiquement confirmé en biologie moléculaire (panel Bethesda ou Promega). Afin de permettre l'accès aux essais cliniques dédiés, il est également recommandé pour les patients PS 0-1 de rechercher une surexpression de HER2 en immuno-histochimie +/- hybridation *in situ*. Le panel NGS (Next Generation Sequencing) et la recherche de transcrits de fusion (RNA-Seq) ne doivent pas être systématiques et doivent être réservés aux sujets jeunes et/ou en échec des thérapies standards, et avec Performance Status 0-1, en vue de l'inclusion dans des essais cliniques (notamment essais « basket » basés sur une altération ciblable et/ou essais de phase précoce) ou les accès dérogatoires.

Au-delà des critères cliniques standards, la latéralité de la tumeur primitive comme critère de choix de la 1re ligne a été longtemps controversée. Depuis 2016, des analyses en sous-groupes issues de larges essais de phase III (non planifiées) laissaient présager le caractère prédictif de la latéralité. Ceci a été confirmé par de récentes études dont le design était basé sur cette donnée. L'essai de phase III randomisé japonais PARADIGM comparait mFOLFOX6 + Panitumumab à mFOLFOX6 + Bevacizumab chez les patients *RAS* sauvages avec pour objectif principal la survie globale des côlons gauches (si atteint : analyse en population globale et colons droits) : il y avait un bénéfice significatif en survie globale en faveur du bras Panitumumab pour les colons gauches (37,9 *versus* 34,3 mois ; Hazard Ratio 0,82 ; p=0,031) (Figure 1) et en population globale. En revanche, pour les côlons droits il n'y avait aucune différence significative entre les 2 bras (HR 1,09) (1).

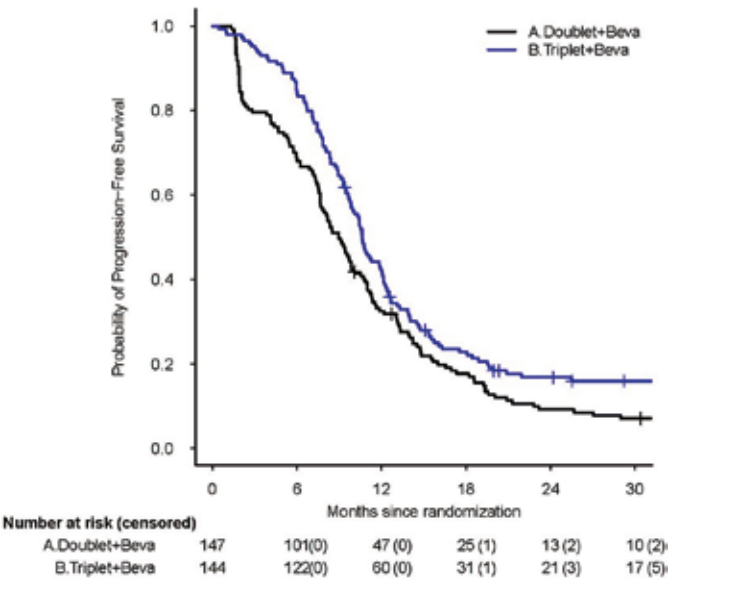
Figure 1 : Résultats de survie globale de la phase III PARADIGM dans la population côlon gauche RAS sauvage (Watanabe J, JAMA 2023)

	No. (%) of patients with events	Median survival, mo (95.798% CI)
Panitumumab plus mFOLFOX6 (n = 312)	218 (69.9)	37.9 (34.1-42.6)
Bevacizumab plus mFOLFOX6 (n = 292)	230 (78.7)	34.3 (30.9-40.3)



D'autre part, l'essai allemand CAIRO-5 a également séparé ses cohortes, non seulement sur la base de la latéralité, mais également en fonction du profil mutationnel (2, 3). Cet essai s'adressait aux patients uniquement métastatiques hépatiques, non résécables. La 1re cohorte concernait des patients *RAS/BRAF* mutés et/ou côlons droits et comparait le doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) au triplet (FOLFOXIRI) + Bevacizumab (Figure 2). Dans cette population sélectionnée, le triplet + Bevacizumab était significativement supérieur en termes de survie sans progression (critère principal), taux de réponse, taux de résection hépatique R0 ou thermoablation (contrairement aux résultats de TRIBE et TRIBE 2). La 2nde cohorte concernait les côlons gauches *RAS/BRAF* sauvages et comparait le doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) + Panitumumab *versus* doublet + Bevacizumab : pas de différence significative en survie sans progression. En revanche, le doublet + Panitumumab offrait des taux de réponse objective supérieurs (76 % *versus* 52 %, p=0,01), ce qui peut représenter une option intéressante en cas de charge tumorale menaçante et/ou symptomatique, mais n'impactait paradoxalement pas le taux de résection secondaire qui était équi-

Figure 2 : Résultats de survie sans progression de la cohorte mutation *RAS/BRAF* et/ou côlon droit de CAIRO-5 (Punt C, ASCO 2022 LBA 3506)



valent dans les 2 bras. Cependant les données de survie globale de CAIRO-5 présentées à l'ESMO 23 n'ont pas montré de différence entre les deux bras.

Enfin, la localisation des métastases constitue également un critère de choix de la première ligne. En effet, en cas de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique peut être proposée chez des patients sélectionnés (Figure 3). La phase II française CHOICE avait déjà démontré des taux de réponse objective impressionnants en 1re ligne (ORR 88 %, taux de résection secondaire 66 %) avec Oxaliplatine en IA et LV5FU2-Cetuximab en IV. Ces résultats étaient en cohérence avec ceux du Memorial Sloan Kettering Cancer Center publiés en 2009 : avec 47 % de patients en 1re ligne, cette étude monocentrique montrait déjà un taux de réponse objective de 92 % et un taux de résection secondaire de 47 % (avec FUDR en IA non disponible en Europe, et Oxaliplatine + Irinotecan en IV). L'essai de phase III PRODIGE 49-OSCAR (NCT02885753), actuellement ouvert aux inclusions, compare le FOLFOX ou FOLFIRINOX + thérapie ciblée intégralement en IV *versus* le même régime avec Oxaliplatine en intra-artériel hépatique en 1re ligne (objectif principal : survie sans progression hépatique). Ses résultats sont très attendus car ils pourraient durablement étendre la pratique de la CIAH en cas de positivité.

Figure 3 : Pose radiologique d'un cathéter intra-artériel hépatique (Deschamps F, J Vasc Interv Radiol 2010)

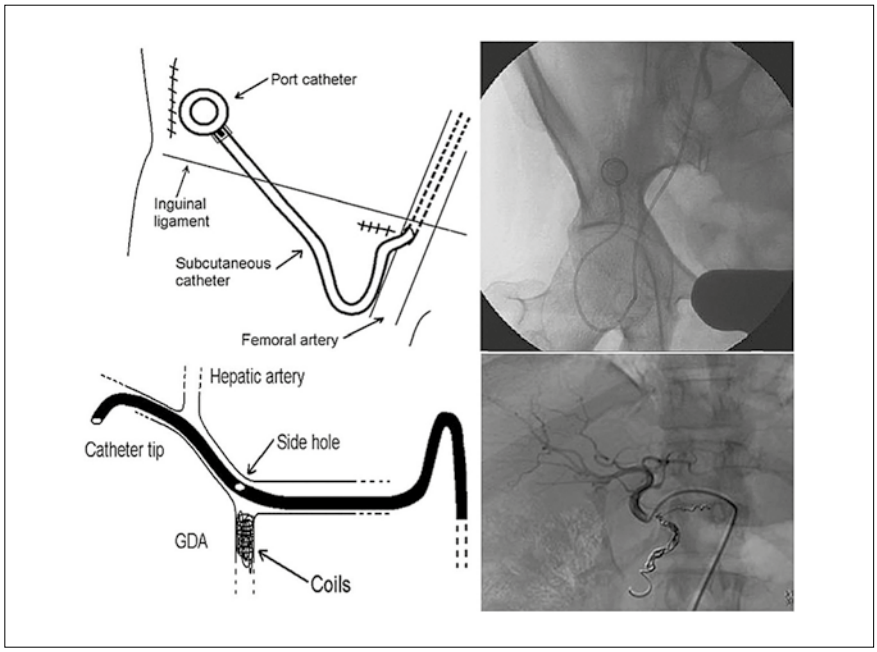
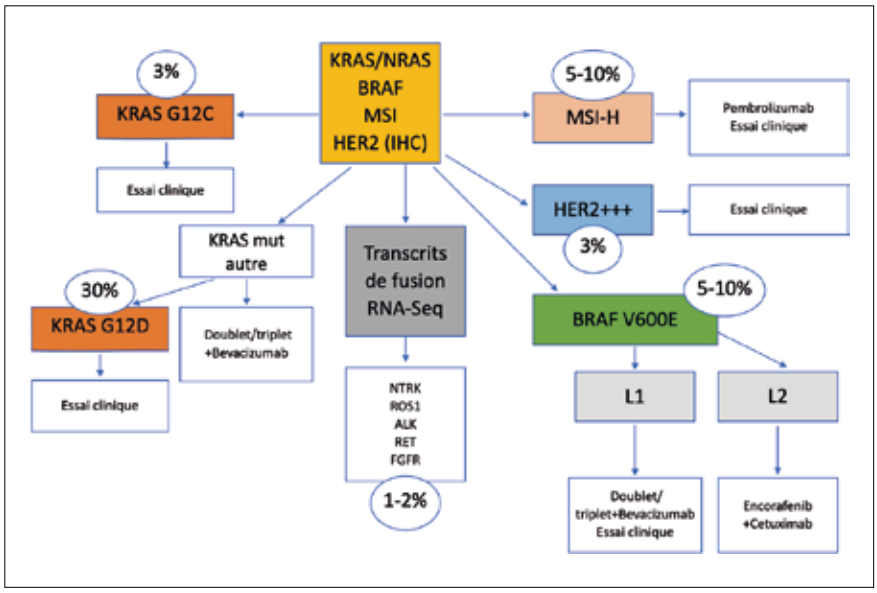


Figure 4 : Altérations ciblables dans le CCRM



Nouveautés en 1re ligne en fonction des caractéristiques moléculaires (Figure 4)

CCRM MSI-High (Tableau 1)

Pour rappel, le statut MSI-high (MSI-H) est défini par l'extinction d'au moins 2 marqueurs sur 4 ou 5 (selon la technique utilisée) ; toute instabilité microsatellitaire identifiée en immuno-histochimie (dMMR) doit faire l'objet d'une confirmation en biologie moléculaire (MSI). Pour les patients MSI-H (5 % des stades IV), le traitement recommandé en 1re ligne est le Pembrolizumab (anticorps anti-PD1) depuis les résultats de l'essai KEYNOTE-177 qui a démontré la supériorité de cet inhibiteur de checkpoint par rapport au traitement standard (bi-chimiothérapie +/- thérapie ciblée) en survie sans progression (16,5 mois *versus* 8,2 mois ; HR 0,60) malgré un résultat négatif en survie globale du fait d'un cross-over important (60 %) (4). Le taux de réponse objective était de 44 % dans le bras expérimental (dont 83 % étaient toujours répondeurs 2 ans après) *vs.* 33 %, avec comme attendu un taux de toxicité grade 3-4 trois fois inférieur dans le bras immunothérapie. Le Pembrolizumab est disponible et remboursé en France depuis l'été 2021 dans cette indication. Dans la lignée des résultats de Checkmate-142 (où le taux de réponse objective de Nivolumab + Ipilimumab atteignait 69 % en 1re ligne avec un taux de survie globale à 1 an de 83 %), l'étude NIPISAFE qui évalue Nivolumab-Ipilimumab (Acanti-PD1 + anti-CTLA4) en 1re et 2e ligne va clore ses inclusions (NCT04730544) : cette combothérapie permettra peut-être de rattraper les 30 % de cancers MSI résistants à la monothérapie (dont un certain nombre présentent une résistance primaire aux anti-PD1). L'identification de biomarqueurs prédictifs d'échec de l'immunothérapie chez les MSI-H est un enjeu de demain. D'autre part, se pose la question du choix de la 1re ligne pour les 30 % de CCRM MSI-H qui sont également *BRAF*

Tableau 1 : Principaux essais évaluant les inhibiteurs de checkpoint dans les CCRM MSI (d'après André T, ASCO Educational Book 2022)

Essai	Immunothérapie	Ligne	Nombre de patients	Taux de réponse objective (réponse complète) (%)	Taux de survie à 1 an (%)
KEYNOTE-016 Le DT, 2015	Pembrolizumab	L2 et plus	28	57 (11)	-
CHECKMATE-142 Overman MJ, 2017	Nivolumab	L2 et plus	74	33 (9)	73
KEYNOTE-164 cohorte A Le DT, 2020	Pembrolizumab	L3 et plus	61	33 (3)	72
KEYNOTE-164 cohorte B Le DT, 2020	Pembrolizumab	L2 et plus	63	33 (8)	76
KEYNOTE-177 André T, 2020	Pembrolizumab	L1	153	45 (13)	78
NIPICOL Cohen R, 2020	Nivolumab +Ipilimumab	L3 et plus	57	59 (19)	84
CHECKMATE-142 André T, 2021	Nivolumab +Ipilimumab	L2 et plus	119	65 (13)	85
GARNET André T, 2021	Dostarlimab	L2 et plus	69	- (36)	-
CHECKMATE-142 Lenz HJ, 2022	Nivolumab +Ipilimumab	L1	45	69 (13)	83

mutés V600E : l'essai de phase II SEAMARK (NCT05217446) qui compare Encorafenib + Cetuximab + Pembrolizumab *vs.* Pembrolizumab seul permettra peut-être de répondre à la question. Pour l'instant, le Pembrolizumab en monothérapie reste la référence en cas de statut à la fois MSI-H et *BRAF* muté.

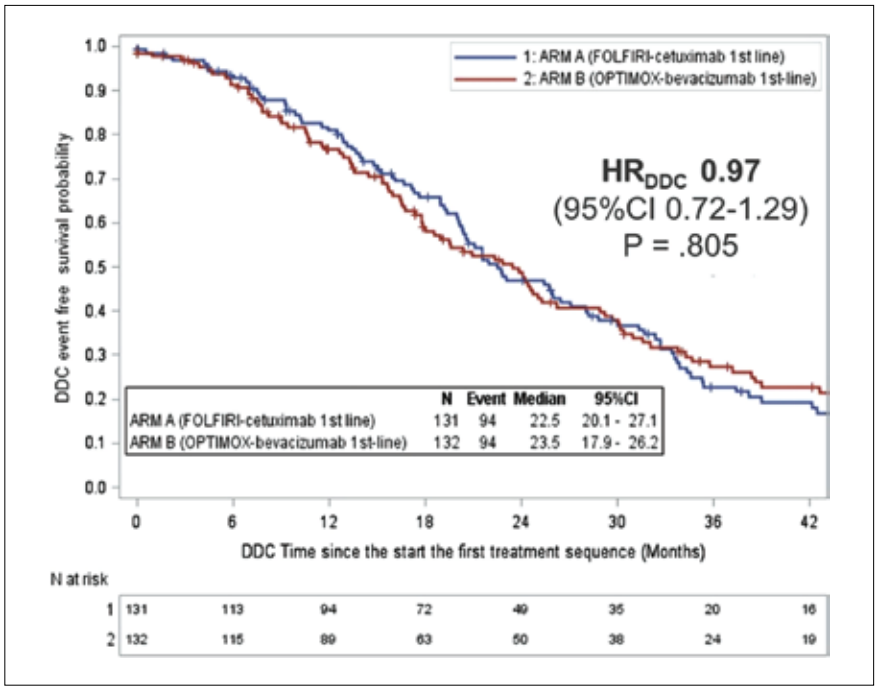
Les résultats des inhibiteurs de checkpoint en l'absence d'instabilité microsatellitaire (MSS) sont pour l'instant décevants. Plusieurs essais se sont intéressés au challenge de « réchauffer » sur le plan immunitaire les tumeurs « froides » : l'un d'eux, la phase II randomisée comparative italienne ATEZO-TRIBE, a évalué FOLFOXIRI + Bevacizumab +/- Atezolizumab (anticorps monoclonal anti-PDL1) (5). L'étude est positive en survie sans progression (11,5 *vs.* 13,1 mois ; p=0,015) mais le bénéfice en survie globale n'est pour l'instant pas significatif (suivi médian de 37 mois). Sans surprise, dans la population MSI-H l'écart se creuse avec une PFS de 21 mois *vs.* 9 mois dans le bras contrôle (HR 0,47), idem en survie globale (médiane non atteinte *vs.* 25,7 mois dans le bras contrôle). L'étude COMMIT va d'ailleurs évaluer cette même combinaison dans la population spécifique MSI-H (NCT02997228). Mais l'ajout de la chimiothérapie en 1re ligne dans la population MSI-H questionne : difficile de détrôner les excellents résultats de la KEYNOTE-177, avec en outre un profil de toxicité nettement plus favorable.

CCRM *RAS/BRAF* sauvages MSS

Dans les CCRM *RAS/BRAF* sauvages avec maladie métastatique non résécable, l'essai STRATEGIC-1 a comparé le schéma FIRE 3 (FOLFIRI + Cetuximab jusqu'à progression/toxicité en 1re ligne suivi de FOLFOX + Bevacizumab en continu) au schéma TML (OPTIMOX + Bevacizumab suivi de FOLFIRI + Bevacizumab en continu en réservant l'Ac anti-EGFR pour la 3e ligne) (6). La durée de contrôle de la maladie (objectif principal) n'était pas significativement différente entre les 2 bras (22,5 *vs.* 23,5 mois ; p=0,80) (Figure 5), de même que la survie globale (tendance en faveur de l'AC anti-EGFR) et le temps à détérioration de la qualité de vie. En revanche, là encore, le taux de réponse objective était supérieur dans le bras anti-EGFR en 1re ligne (82,4 % *vs.* 69,7 %) : ce schéma est donc à privilégier en cas de maladie menaçante/symptomatique ou s'il existe un espoir de résécabilité en cas de réponse.

Dans la même population *RAS/BRAF* sauvage, la phase III italienne TRIPLETE a remis en cause la tri-chimiothérapie + Ac anti-EGFR en 1re ligne, qui représentait une option depuis la phase II allemande VOLFI (résultats impressionnants avec 75 % de taux de réponse objective, publiés en 2019). Dans l'étude TRIPLETE, le taux de réponse objective (objectif principal) était même supérieur (non significativement) dans le bras mFOLFOX6 + Panitumumab (76 % *vs.* 73 % ; HR 0,87 ; p=0,526), ainsi que le taux de résection R0 (29 % *vs.* 25 %) mais sans différence en survie sans progression, et avec davantage de toxicité dans le bras tri-chimiothérapie (Figures 6 AB) (7). Cette étude négative montre donc que les excellents résultats de la bi-chimiothérapie + Ac anti-EGFR ne justifient pas d'intensifier systématiquement la 1re ligne en cas de statut *RAS/BRAF* sauvage. La tri-chimiothérapie sera

Figure 5 : STRATEGIC -1 : résultats du critère principal, durée de contrôle de la maladie (Chibaudel B, ASCO 2022 Abstr 3504)



donc réservée aux patients *RAS* ou *BRAF* mutés, en bon état général, et avec un objectif de réponse rapide (maladie menaçante) et/ou profonde (résécabilité). En résumé, les essais PARADIGM, CAIRO-5, TRIPLETE et STRATEGIC-1 confirment la bi-chimiothérapie + Ac anti-EGFR comme standard de 1re ligne pour les colons gauches MSS/MSI low, *RAS/BRAF* sauvages.

CCRM mutés *BRAF* V600E

Concernant les patients *BRAF* mutés V600E (5 à 10 % des CCRM), la phase II FIRE-4.5 publiée récemment a comparé le FOLFOXIRI + Cetuximab au FOLFOXIRI + Bevacizumab avec pour objectif principal le taux de réponse objective (8). Le bras contrôle avec Bevacizumab faisait mieux (67 % *vs*. 51 %), de même qu'en survie sans progression et en survie globale. Les combinaisons avec anti-EGFR ne sont donc pas recommandées en 1re ligne en cas de mutation *BRAF* V600E. L'analyse poolée des données issues des principales phases III évaluant la tri-chimiothérapie + Bevacizumab en 1re ligne (TRIBE, TRIBE-2, OLIVIA, CHARTA et STEAM) n'a pas montré de bénéfice de la tri-chimiothérapie en survie globale pour les patients *BRAF* mutés V600E. De même, TRIBE-2 (qui évaluait FOLFOXIRI + Bevacizumab avec ré-introduction à progression, *vs.* FOLFOX + Bevacizumab puis FOLFIRI + Bevacizumab à progression) n'avait pas montré d'amélioration de la PFS 2 (temps entre la randomisation et la progression sous quelque ligne que ce soit ou décès) dans le bras tri-chimiothérapie dans la population des *BRAF* mutés V600E. Ces données ont donc remis en cause le dogme du triplet + Bevacizumab en cas de mutation *BRAF* : en effet, chez ces patients non curables avec maladie agressive, l'argument de la qualité de vie avec un doublet moins toxique pèse désormais dans le choix du traitement de 1re ligne. Mais ce standard risque d'être remis en question avec les résultats très attendus de la phase III BREAKWATER (NCT04607421) qui évalue Encorafenib + Cetuximab +/- chimiothérapie en 1re ligne de traitement des CCRM *BRAF* mutés V600E.

Maintenance après 1re ligne (Tableau 2)

Après 6 à 8 cures, il est recommandé, conformément aux recommandations de l'ESMO, d'opter pour une maintenance, une pause ou de procéder aux traitements ablatifs si la réponse le permet. La maintenance a été initialement évaluée pour pallier la neurotoxicité cumulative de l'Oxaliplatine. Même si elle est largement utilisée, la maintenance

Figures 6 AB : Résultats de survie sans progression et de profondeur de réponse de l'étude TRIPLETE (Rossini D, JCO 2022)

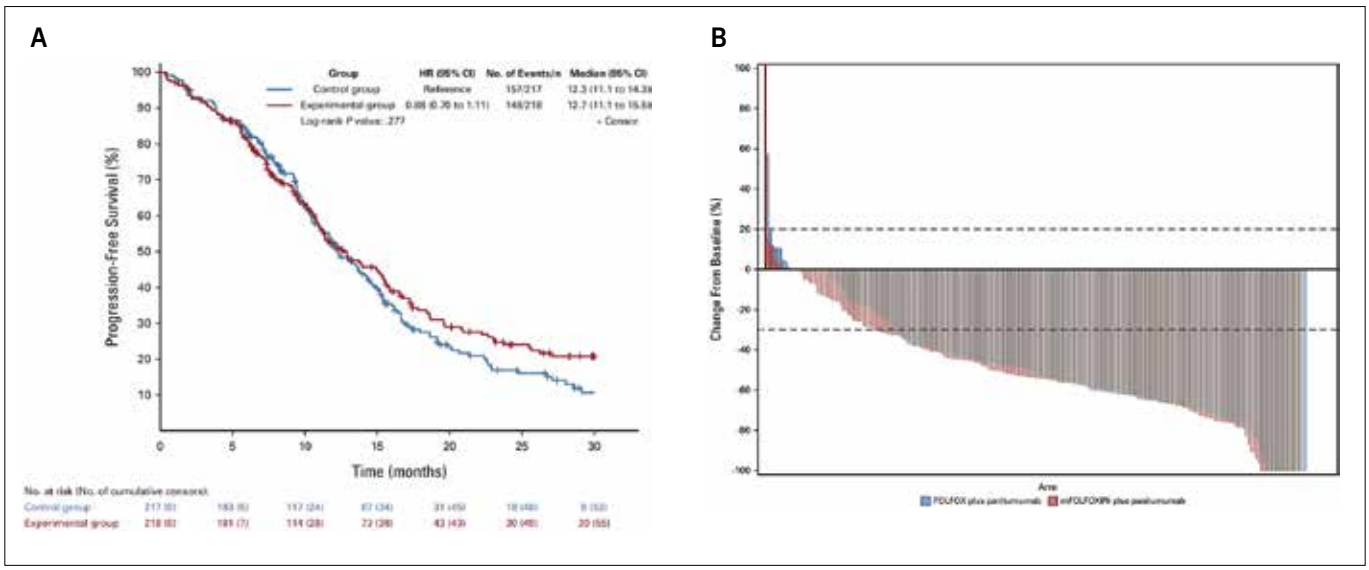


Tableau 2 : Maintenance après 1re ligne : synthèse des données de la littérature

Essai	Traitement de 1ère ligne	Design	Objectif Principal	Résultats
CAIRO-3 Simkens, Lancet 2015	CAPOX+ Bevacizumab 6 cures	PIIIR Capécitabine+ Bévacizumab vs pause	PFS 2 (Mois)	11,7 vs 8,5 HR 0,67 ; p<0,0001
MACRO-2 Aranda, Eur J Cancer 2018	FOLFOX+ Cetuximab 8 cures	PIIR poursuite F+C vs Cetuximab	PFS à 9 mois	72% vs 60% P<0,1
VALENTINO Pietrantonio, JAMA Oncol 2019	FOLFOX+ Panitumumab 8 cures	PIIR LV5FU2+ Panitumumab vs Panitumumab	PFS à 10 mois	59,9% vs 49% HR 1,51 ; p=0,009
PANAMA Modest, JCO 2022	FOLFOX+ Panitumumab 6 cures	PIIR LV5FU2+ Panitumumab vs LV5FU2	PFS (mois)	8,8 vs 5,7 HR 0,72 ; p=0,014
ERMES Orlandi, ESMO 2022 Abstr LBA22	FOLFIRI+ Cetuximab 8 cures	PIIIR poursuite F+C vs Cetuximab	PFS (mois)	12,2 vs 10 HR 1,3 ; P=0,43
TIME Boige, JAMA Netw Open 2023	FOLFIRI+ Cetuximab 8 cures	PIIR Cetuximab vs pause	PFS à 6 mois	38,8% vs 5,6%
IMPROVE Avallone, ASCO 2023 Abstr 3571	FOLFIRI+ Panitumumab 8 cures	PIIR poursuite F+P vs pause	PFS on treatment (mois)	11,4 vs 18,1

n'a jamais démontré de bénéfice en survie globale dans la littérature. Cependant, l'allongement significatif de la survie sans progression qu'elle confère dans la plupart des études permet de retarder la reprise d'un traitement plus toxique qui impactera la qualité de vie, ce qui constitue un argument solide chez les patients en situation palliative. Le paysage des stratégies de maintenance risque d'évoluer prochainement : en effet, l'essai OPTIPRIME (FOLFOX + Panitumumab avec stratégie de « stop and go », NCT03584711) permettra d'évaluer la pertinence de la réintroduction des anti-EGFR après maintenance par 5FU. Et la phase III randomisée BEVAMAINT (NCT04188145) permettra de déterminer si la poursuite du Bevacizumab en maintenance allonge le temps jusqu'à échec du traitement.

Résécabilité des métastases et autres traitement ablatifs (Figure 7)

La résécabilité potentielle des métastases hépatiques doit être définie en RCP avec des chirurgiens habilités à la chirurgie hépatique : plus de 70 % des métastases hépatiques sont jugées initialement non résécables. Cette résécabilité fait l'objet d'une classification (I, II, non résécable) qui définit le projet thérapeutique et le choix du protocole de chimiothérapie (Figure 8).

En effet, pour des lésions jugées résécables d'emblée (classe I), le standard est la chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (6 mois au total, généralement 3 mois avant et 3 mois après chirurgie). Pour les lésions jugées résécables au prix d'une chirurgie complexe (classe II) ou convertibles vers la résécabilité après traitement d'induction, il est recommandé de débuter par un doublet avec thérapie ciblée (Ac anti-EGFR si *RAS/BRAF* sauvage) ou un triplet + Bevacizumab pour 4 à 6 cures. Concernant la résection de la tumeur primitive, elle peut être faite dans le même temps opératoire si la résection hépatique est simple, sinon dans un second temps. La résection hépatique peut également faire l'objet d'une chirurgie en 2 temps selon l'extension des lésions (par exemple, si la majorité des lésions se trouvent dans le foie droit : tumorectomies du foie gauche et résection du primitif

Figure 7 : Traitements locaux des métastases de CCRM (d'après Cervantes A, Ann Oncol 2022)

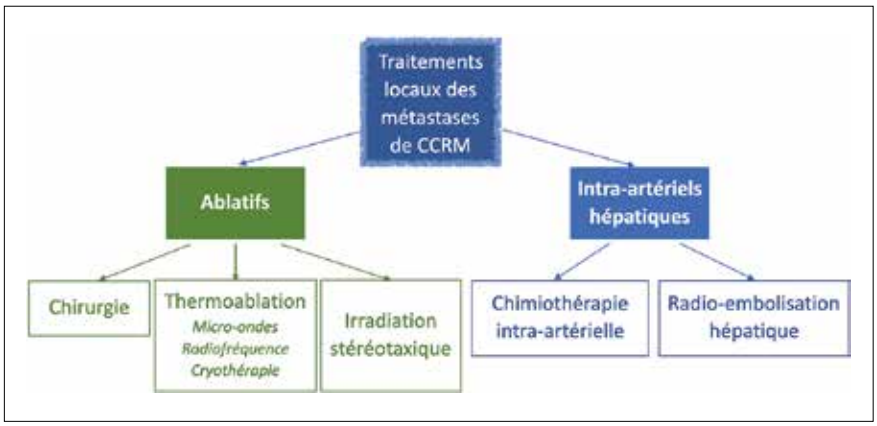
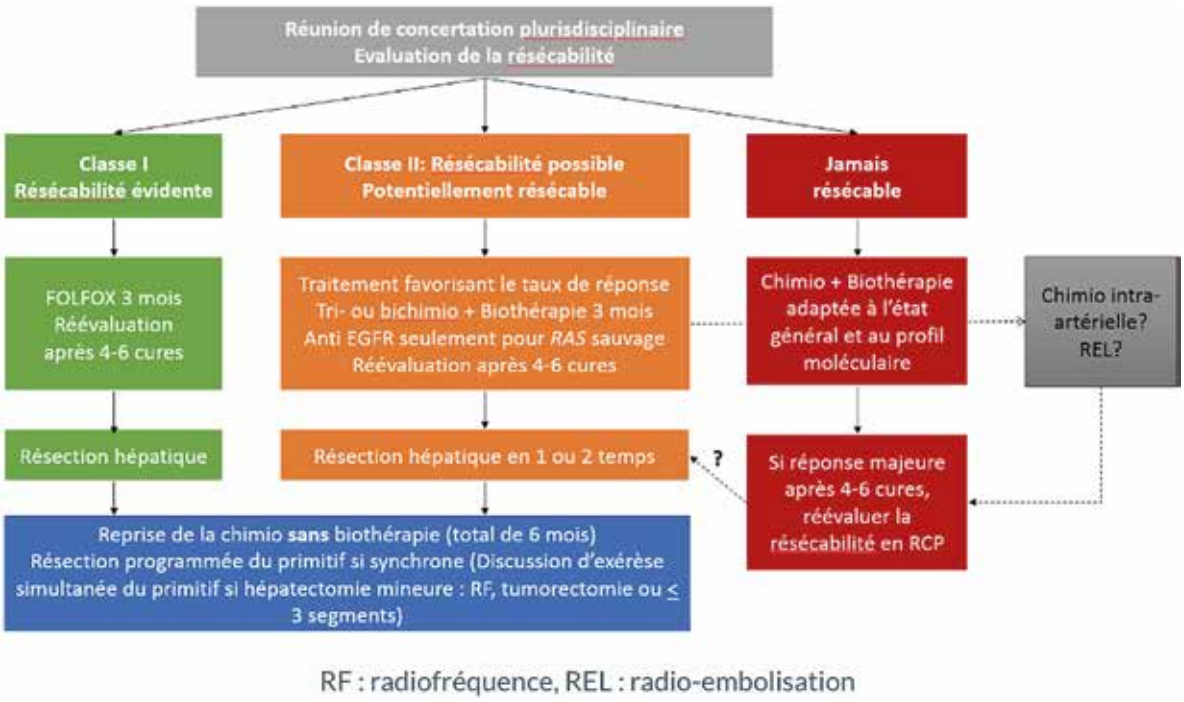


Figure 8 : Stratégies médico-chirurgicales dans le CCRM avec métastases hépatiques exclusives ou prédominantes (TNCD, mise à jour le 01/09/2023)



puis embolisation portale droite et enfin hépatectomie droite). En post-opératoire, la chimiothérapie repose sur le FOLFOX (sous réserve de l'absence de neuropathie séquellaire) sans thérapie ciblée : le patient doit bénéficier de 12 cures de chimiothérapie au total en comptant celles reçues en néo-adjuvant. Chez les patients présentant des métastases exclusivement hépatiques jugées non résécables au diagnostic, le dossier doit être régulièrement représenté en RCP afin de ne pas méconnaître une éventuelle indication de traitement ablatif (per-cutané : micro-ondes, radio-fréquence, cryothérapie ; ou irradiation stéréotaxique si per-cutané récusé), parfois de façon combinée avec la chirurgie ou pour détruire avant/pendant la chimiothérapie les lésions de petite taille à risque de « missing » métastase. Il se peut également que la maladie devienne résécable si la réponse au traitement systémique est majeure. Certains critères constituent cependant une contre-indication définitive à la résection chirurgicale : atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques. D'autres constituent une contre-indication « relative » plutôt d'ordre oncologique, car le risque de récidive est alors élevé : taille >5 cm, nombre >3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé.

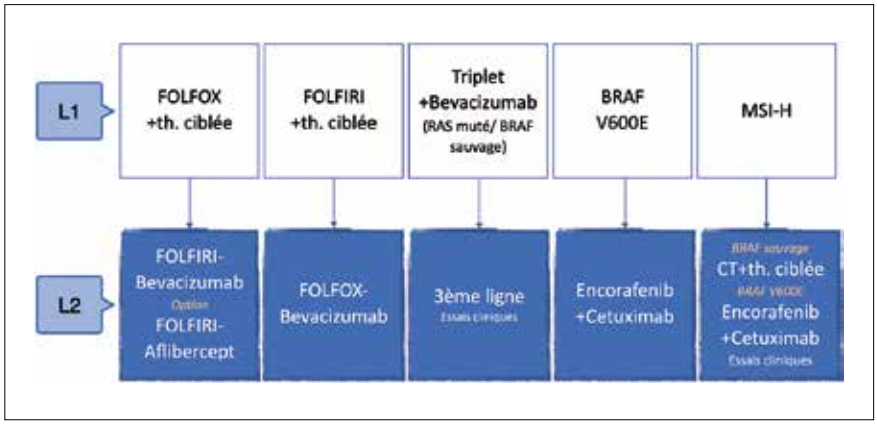
Deux essais randomisés se sont récemment intéressés à la place de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) après résection de métastases hépatiques. Le premier, l'essai de phase II chinois HARVEST, a comparé le FOLFOX/FOLFIRI intra-veineux au même protocole associé au FUDR intra-artériel (N=92) : l'étude est négative sur son critère principal qui était la survie sans récidive à 3 ans, mais seulement 23 % des patients avaient 4 métastases ou plus réséquées et certains patients avaient une maladie résécable d'emblée (9). Dans le second essai de phase II, PRODIGE-43/PACHA-01, la CIAH par FOLFOX (avec Oxaliplatine en intra-artériel) a permis de doubler la survie sans récidive hépatique par rapport à la chimiothérapie intra-veineuse (25 mois *vs.* 12 mois ; HR 0,60) (10). Dans cette étude, seuls les patients avec au moins 4 métastases hépatiques réséquées pouvaient être inclus : tout laisse à penser que le bénéfice de la CIAH est corrélé au risque de récidive hépatique. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase III (PACHA-02) à venir, mais il semble licite de commencer à proposer en RCP l'option de la CIAH adjuvante pour certains patients sélectionnés.

Concernant la prise en charge des maladies limitées au péritoine, la chirurgie de cytoréduction n'est recommandée qu'en cas de score PCI inférieur à 15, c'est-à-dire atteinte limitée. De plus, l'essai PRODIGE-7 publié en 2021 n'a pas montré de bénéfice en survie globale à rajouter une CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale) à la cytoréduction. L'indication de CHIP doit être discutée en RCP de recours en centre expert au cas par cas (adénocarcinomes à cellules indépendantes, *BRAF* mutés V600E, etc.). En cas de cytoréduction complète lors de la résection initiale de la tumeur primitive suite à la découverte per-opératoire d'une carcinose limitée, le second-look après chimiothérapie adjuvante n'est plus recommandé.

Quelles options en 2e ligne ? (Figure 9)

À partir de la 2e ligne, le choix du protocole dépend du traitement reçu en 1re ligne, de la biologie moléculaire (statut MSI, *RAS, BRAF*, HER2), des sites métastatiques (atteinte exclusivement hépatique) et bien sûr du patient (état général, caractère symptomatique, toxicités des traitements antérieurs, désir du patient et projet de vie). En 2e ligne, il est recommandé de

Figure 9 : Options thérapeutiques de 2e ligne en fonction de la 1re ligne et du profil moléculaire (CT : chimiothérapie) (d'après TNCD mis à jour le 01/09/2023 et Cervantes A, Ann Oncol 2022)



poursuivre le blocage anti-angiogénique si le Bevacizumab a été utilisé en 1re ligne (schéma TML ou switch pour aflibercept). Si un Ac anti-EGFR a été prescrit en 1re ligne, alors le traitement sera modifié en 2e ligne au profit des anti-angiogéniques (bi-chimiothérapie + Bevacizumab ou FOLFIRI + Aflibercept), ce qui permet de garder l'Ac anti-EGFR pour le rechallenge ou la réintroduction plus tard (si possible guidé par la recherche de mutation *RAS* sur ADN tumoral circulant). Dans le cas particulier des tumeurs avec mutation *BRAF* V600E, il est possible depuis 2020 d'avoir accès en 2e ligne à la combinaison Encorafenib (anti-BRAF) + Cetuximab, suite aux résultats de l'étude BEACON qui a démontré le bénéfice en survie globale de cette association *versus* bras contrôle (11).

Chez les patients avec métastases hépatiques prévalentes ou exclusives, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique constitue également une option de 2e ligne.

Impact des nouvelles altérations ciblables (Figure 10)

Depuis 2021, nous avons assisté à l'émergence d'une nouvelle cible de KRAS. L'arrivée de deux inhibiteurs de KRAS G12C (Sotorasib et Adagrasib) nous pousse désormais à rechercher systématiquement cette altération, même si elle reste rare (3 %). Évalués d'abord en monothérapie chez des patients lourdement pré-traités (médiane de 3 lignes antérieures), les taux de réponse objective étaient modestes dans les essais KRYSTAL-1 (22 % de réponse objective et 87 % de contrôle de la maladie avec l'Adagrasib en monothérapie) et CodeBreak-100 (9,7 % de réponse objective avec le Sotorasib en monothérapie). Les résultats sont bien plus encourageants lorsque les inhibiteurs de KRAS G12C sont associés aux Ac anti-EGFR (Figure 11) : dans la phase Ib KRYSTAL-1, l'association Adagrasib + Cetuximab atteint 46 % de réponse objective (12). Dans la phase Ib CodeBreak-101 (Sotorasib + Panitumumab), le taux de réponse objective, plus modeste, s'élève à 30 % (13) et dans les deux études, la survie sans progression avoisine les 6 mois. Les résultats de la cohorte Sotorasib + Panitumumab + FOLFIRI de CodeBreak-101 ont été présenté à l'ASCO 2023 : là encore, même chez des patients pré-traités et pour certains non répondeurs à l'Irinotecan, le taux de réponse objective atteint 53 % avec un bon profil de tolérance. Plusieurs essais évaluant des inhibiteurs de KRAS G12C sont en cours dans le CCRM muté KRAS G12C : on peut citer KRYSTAL-10 en 2e ligne (phase III randomisée, NCT04793958). L'essai CodeBreak-300 en 3e ligne a été présenté à l'ESMO 2023. Cette phase III randomisée a comparé l'association d'un anti-G12C, Sotorasib +

Figure 10 : Principales altérations ciblables dans le CCRM (d'après Dienstmann R, ASCO Educational Book 38, 2018)

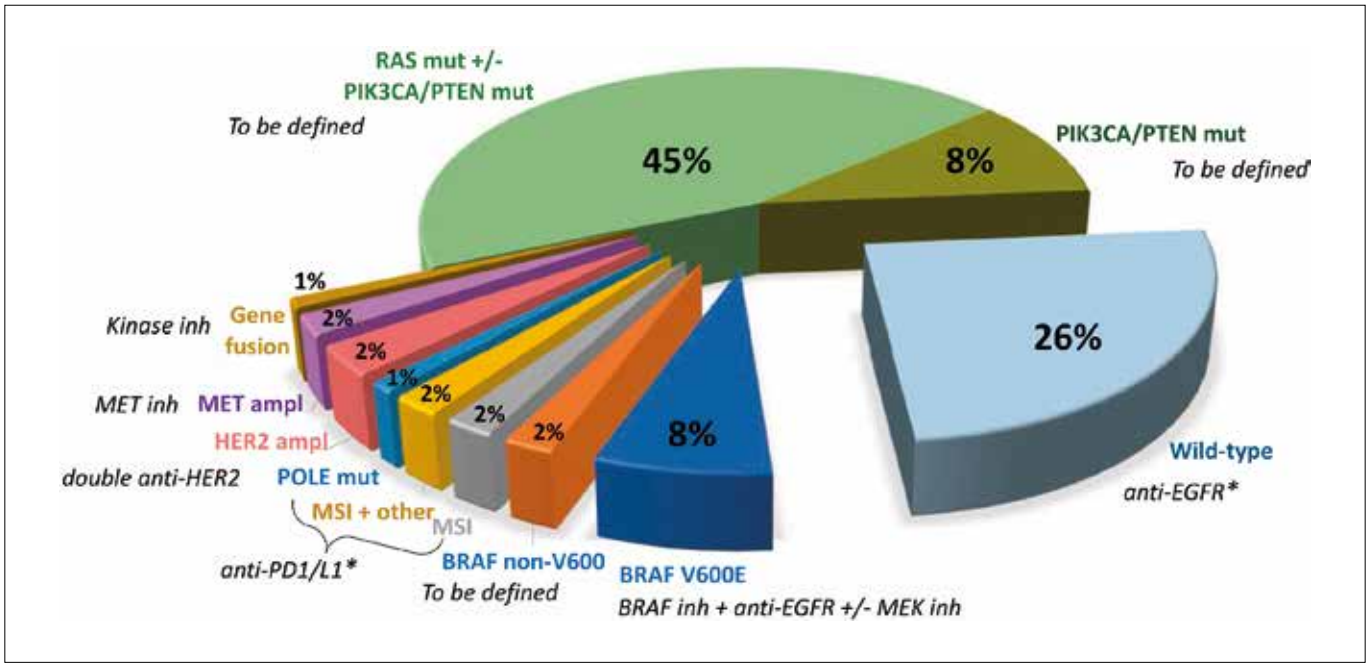
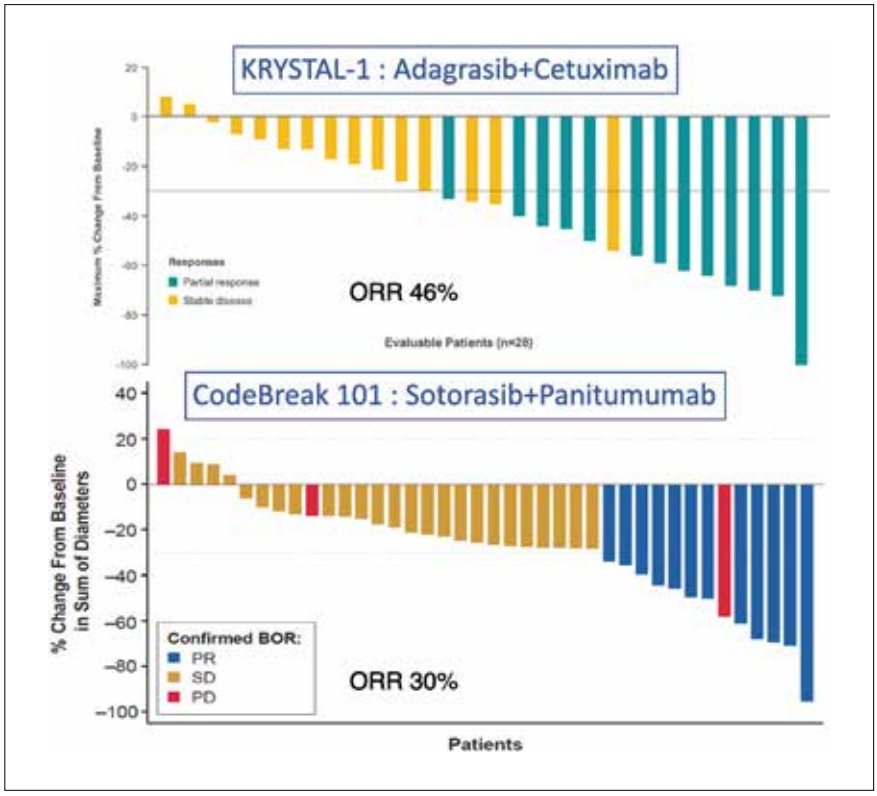


Figure 11 : Taux de réponse objective des essais KRYSTAL-1 et CodeBreak-101 dans le CCRM muté KRAS G12C (Klempner SJ, Annals of Oncology 2022 ; Kuboki Y, Annals of Oncology 2022)



Panitumumab à un traitement standard (Trifluridine/Tipiracil ou Regorafenib), et a montré une supériorité en survie sans progression et en réponse objective. Cependant, la mutation *KRAS* la plus fréquente dans le CCRM reste G12D (30 %) : les inhibiteurs de *KRAS* G12D actuellement en cours de développement suscitent donc beaucoup d'attention (NCT05737706).

Une autre cible potentielle a émergé récemment : HER2, dont la surexpression/amplification reste rare (3 %). Plusieurs essais ont évalué l'efficacité du ciblage anti-HER2 dans le CCRM : à l'exception de la phase II TRIUMPH basée sur l'amplification de *ERBB2*, toutes basaient leur screening sur la surexpression HER2 en immunohistochimie +/- FISH si ++ (Fluorescent *in situ* Hybridization). Depuis 2016, 5 phases II ont montré des taux de réponse objective impressionnants dans une population pré-traitée (entre 30 et 45 %) avec une PFS comprise entre 4 et 8 mois (Tableau 3). Ces essais évaluaient différentes combinaisons : Pertuzumab + Trastuzumab, Trastuzumab + Lapatinib, Trastuzumab-Deruxtecan, Trastuzumab + Tucatinib. Cependant, la surexpression HER2 est rare dans les CCRm et représente 3 % des patients, le plus souvent *RAS* sauvages mais pas toujours. En effet, cette surexpression de HER2 constituerait un des mécanismes de résistance aux Ac anti-EGFR dans la population *RAS* sauvage. La dernière étude en date, présentée à l'ASCO 2023, DESTINY CRC-02, évaluait 2 dosages différents de Trastuzumab-Deruxtecan, un ADC (Antibody-Drug Conjugate) évalué dans les cancers du sein et gastriques surexprimant HER2 (14). Dans cet essai de phase II, 15 % des patients étaient *KRAS/NRAS* mutés et un quart d'entre eux avait déjà été exposé à un Ac anti-HER2. Malgré cela, à la posologie de 5,4 mg/kg, le taux de réponse objective atteint 38 %, chez des patients ayant reçu une médiane de 4 lignes antérieures. Ce bénéfice était retrouvé quel que soit le statut *RAS* et la pré-exposition à un Ac anti-HER2. Deux essais randomisés sont actuellement en cours dans la population des CCRM HER2+++, et leurs résultats sont très attendus : MOUTAINEER-03 (NCT05253651 : FOLFOX + Tucatinib + Trastuzumab en 1re ligne) et SWOG-1613 (NCT03365882 : Pertuzumab + Trastuzumab *vs*. Irinotecan + Cetuximab en 2e ligne).

Tableau 3 : Principaux essais évaluant le ciblage anti-HER2 dans le CCRM

	Essai	Design	Population	Exposition préalable Anti HER2	ORR	PFS
ERBB2 amplifié	TRIUMPH Nakamura Y, 2019	PII Pertuzumab + Trastuzumab	RAS WT pré-traités	Non	ORR 35%	4 mois
HER2 IHC/FISH	HERACLES-A Sartore-Bianchi A, 2016	PII Trastuzumab + Lapatinib	KRAS WT pré-traités	Non	ORR 30%	4,7 mois
	DESTINY CRC 01 Siena S, 2021	PII Trastuzumab-Deruxtecan	RAS/BRAF WT HER2+++ / ++ et ISH+ pré-traités	Non	ORR 45,3%	6,9 mois
	MOUNTAINEER Wu C, 2022	PII Tucatinib + Trastuzumab vs Tucatinib	RAS WT pré-traités (L3)	Non	ORR 38% vs 3%	8,2 mois
	DESTINY CRC 02 Raghav KPS, 2023	PII Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg vs 6,4 mg/kg	RAS WT+ RAS muté Pré-traités	Possible	ORR 38% (5,4 mg/kg) ORR27,5% (6,4 mg/kg)	5,8 mois (5,4 mg/kg) 5,5 mois (6,4 mg/kg)

Prise en charge dans les lignes avancées

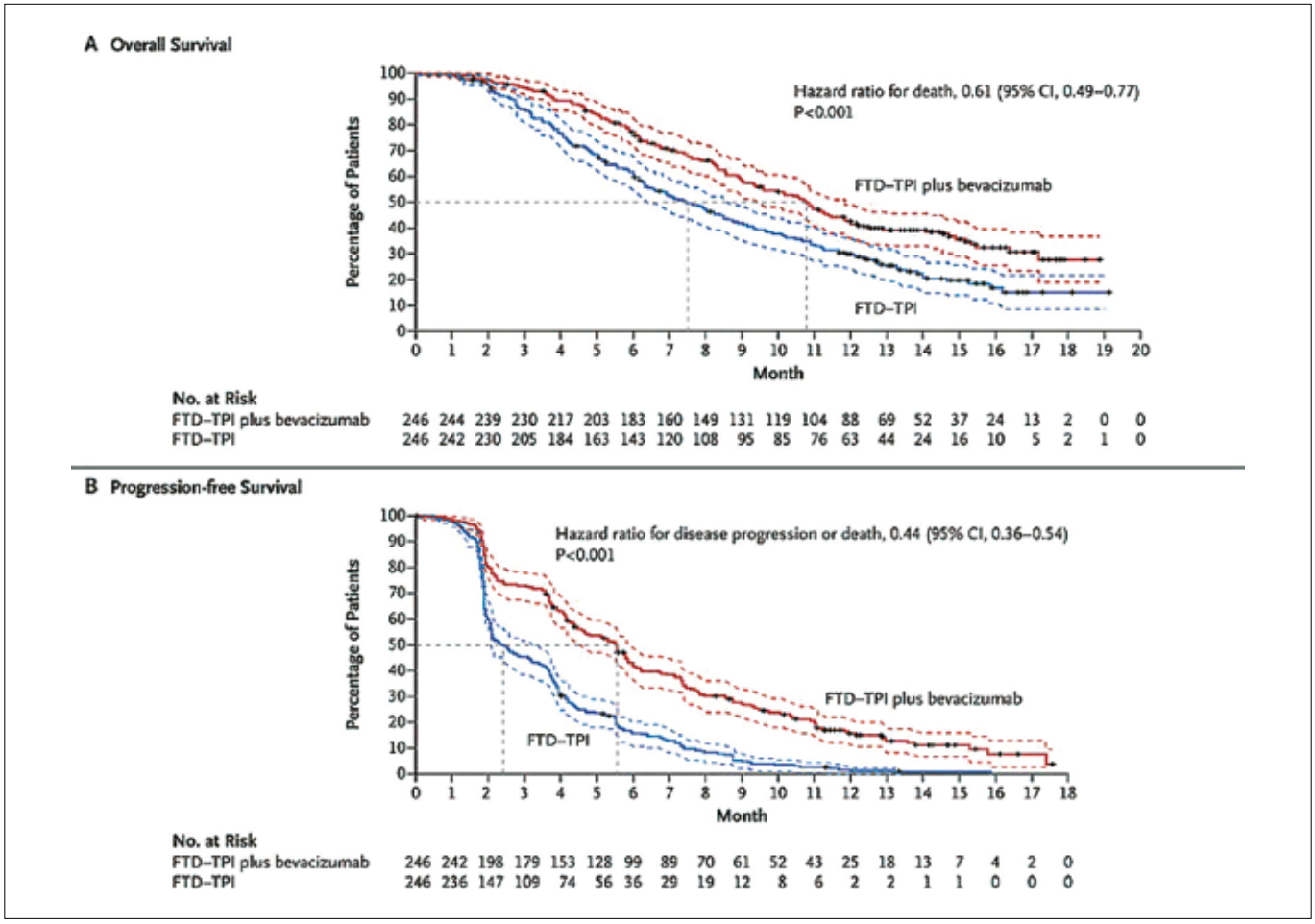
Deux molécules, évaluées par des phases III randomisées contre placebo, avaient déjà une AMM en 3e ligne du CCRM : le Regorafenib (suite aux résultats de l'étude CORRECT publiée en 2013) et le Trifluridine-Tipiracil (suite à l'étude RECOURSE publiée en 2015). Un nouveau standard a émergé en 3e ligne en 2023 suite aux résultats de l'étude de phase III SUNLIGHT qui comparait le standard Trifluridine-Tipiracil à l'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab (15). L'étude est positive en survie globale (10,8 mois dans le bras expérimental *vs.* 7,5 mois ; HR 0,61 ; p<0,001) qui était l'objectif principal, et en survie sans progression (5,6 *vs.* 2,4 mois) (Figure 12). Il est intéressant de souligner que tous les sous-groupes bénéficiaient de l'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab, quel que soit le statut *RAS* (70 % *RAS* mutés), la pré-exposition à un traitement anti-angiogénique (76 % des patients) et la latéralité de la tumeur primitive. Le temps jusqu'à dégradation de l'état général était également plus long dans le bras expérimental (9,3 *vs.* 6,3 mois) ce qui est une donnée importante dans cette situation palliative. De même, le profil de toxicité était similaire dans les deux bras. L'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab a donc été intégrée aux recommandations comme un nouveau standard de 3e ligne.

Une nouvelle molécule a également fait son entrée au « box-office » des lignes avancées en 2022 : le Fruquintinib, nouvel inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR 1, 2 et 3. Un premier essai chinois évaluant cette molécule en 3e ligne était déjà positif en survie globale en 2018 (FRESCO-1). L'essai randomisé de phase III FRESCO-2, cette fois en population caucasienne, confirme également l'avantage en survie globale du Fruquintinib *versus* placebo en 4e ligne et plus, après échec de Trifluridine-Tipiracil et/ou Regorafenib : 7,4 *vs.* 4,8 mois (HR 0,66 ; p<0,001) (16). 40 % des patients avaient reçu à la fois Trifluridine-Tipiracil et Regorafenib et le bénéfice en survie globale se retrouvait dans tous les sous-groupes, avec un profil de toxicité qui semble favorable. Le Fruquintinib est actuellement évalué seul ou en combinaison dans une trentaine d'essais cliniques à travers le monde dans le CCRM. Pour l'instant, le Fruquintinib dispose d'une AMM européenne depuis juin 2023 dans le CCRM pré-traité, mais n'est pas encore disponible en France.

Conclusion

Le choix de la 1re ligne repose sur des critères cliniques liés au patient (âge, PS), à la tumeur primitive (latéralité), aux métastases (localisation, résécabilité potentielle, charge tumorale) et sur des critères biologiques (instabilité micro-satellitaire,

Figure 12 : Résultats de survie globale et survie sans progression de l'étude SUNLIGHT (Prager GW, NEJM 2023)



statut *RAS/BRAF*). Il est donc indispensable de disposer des données suivantes au diagnostic : statut MSI, *RAS* (dont *KRAS* G12C), *BRAF* et HER2. Dans la population spécifique des patients avec métastases hépatiques exclusives non résécables d'emblée, la résécabilité potentielle ne doit jamais être perdue de vue et impose de représenter régulièrement le dossier en RCP. Pour les CCRM gauches *RAS/BRAF* sauvages, la référence est le doublet + Ac antiEGFR en 1re ligne. Pour les CCRM droits et/ou *RAS/BRAF* mutés, le standard est le doublet ou triplet + Bevacizumab. Les CCRM MSI-H, même *BRAF* mutés, doivent bénéficier du Pembrolizumab (ou essai clinique avec immunothérapie) en 1re ligne. En cas de mutation *BRAF* V600E, le traitement de 2e ligne recommandé est l'association Encorafenib + Cetuximab. Enfin, en 3e ligne, la combinaison Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab représente une nouvelle option.

Références

1. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, *et al.* Panitumumab *vs.* Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With *RAS* Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer : A Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 329(15):1271-1282.
2. Punt C, *et al.* FOLFOXIRI + bevacizumab *versus* FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or *RAS/BRAFV600E*-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA3506).
3. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, Droogendijk HJ, de Groot JWB, Hendriks MP, *et al.* FOLFOX/FOLFIRI plus either bevacizumab or panitumumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and left-sided and RAS/BRAFV600E wild-type tumour: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.
4. 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.

5. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, *et al.* Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022 Jul;23(7):876-887.

6. Chibaudel B, Dourthe LM, Andre T, Henriques J, Bourgeois V, Etienne PL, *et al*. STRATEGIC-1: Multi-line therapy trial in unresectable wild-type KRAS/NRAS/BRAF metastatic colorectal cancer—A GERCOR-PRODIGE randomized open-label phase III study. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr 3504).

7. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, *et al*. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With *RAS/BRAF* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO, J Clin Oncol. 40, no. 25 (September 01, 2022) 2878-2888.

8. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Euker J, *et al*. FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. J Clin Oncol. 2023 Sep 1;41(25):4143-4153.

9. Li YH, Wang DS, Gu YK, Wen L, Ren C, Wu XJ, *et al.* Adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusion of floxuridine in patients following colorectal cancer liver metastases resection (HARVEST): A prospective, randomized controlled trial. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 3516).

10. Gelli M, Ewald J, Tanguy ML, Passot G, Quenet F, Touchefeu Y, *et al.* Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase II trial (PRODIGE 43 - PACHA-01). J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 3515).

11. 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.

12. Klempner SJ, Weiss J, Pelster M, Spira A, Barve M, Ou SI, *et al*. KRYSTAL-1: Updated efficacy and safety of adagrasib (MRTX849) with or without cetuximab in patients with advanced colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation, Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.

13. Kuboki Y, Yaeger R, Fakih MG, Strickler JH, Masuishi T, Kim EJ, *et al.* Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S136-S196.

14. Raghav KPS, Siena S, Takashima A, Kato T, Van Den Eynde M, Di Bartolomeo M, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 3501).

15. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, *et al*. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2023 May 4;388(18):1657-1667.

16. Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez Fernandez ME, Yoshino T, Sobrero AF, *et al.* FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.

5.

Les cinq points forts

- Le choix de la 1re ligne repose sur des critères liés au patient, aux localisations tumorales primitives et secondaires, et sur les caractéristiques moléculaires (instabilité micro-satellitaire, statut *RAS/BRAF*).
- La bi-chimiothérapie associée à un anti-EGFR est le traitement de référence en 1re ligne pour les cancers du côlon gauche pMMR/MSS, *RAS/BRAF* sauvages.
- Les dossiers des patients avec métastases doivent être régulièrement représentés en RCP afin de discuter une possibilité de traitement loco-régional.
- De nouveaux standards ont émergé dans certains sous-groupes moléculaires, en 1re ligne des CCRM dMMR/MSI, en 2e ligne des *BRAF* mutés V600E, et en 3e et 4e ligne pour tous les CCRM.
- Certaines altérations ciblables (surexpression HER2, mutation KRAS G12C, ...) doivent être recherchées dès le diagnostic pour orienter les patients vers les essais cliniques dédiés.

Traitements systémiques des cancers des voies biliaires

Jean-Frédéric BLANC

Service d'Hépato-Gastroentérologie et d'Oncologie Digestive - CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, 33604 Pessac (France)
jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque
- Connaître les modalités diagnostiques et les anomalies moléculaires influençant la prise en charge
- Connaître la prise en charge oncologique des formes résécables
- Connaître la prise en charge oncologique des formes avancées

LIENS D'INTÉRÊT

INCYTE, SERVIER, TAHIO, ROCHE, MSD, ASTRA-ZENECA

MOTS-CLÉS

cholangiocarcinome intra-hépatique, cholangiocarcinome péri-hilaire, écho-endoscopie, portrait moléculaire, mutations actionnables, fusions de gènes

ABRÉVIATIONS

CAPOX : Capecitabine – oxaliplatine
CC : Cholangiocarcinome
CCe : Cholangiocarcinome Extra-hépatique
CCi : Cholangiocarcinome Intra-hépatique
CCp : Cholangiocarcinome Péri-Hilaire
GEMOX : Gemcitabine-Oxaliplatine
CISGEM : Cisplatine-Gemcitabine
CSP : cholangite sclérosante primitive
FGFR : Fibroblast Growth factor Receptor
FOLFIRI : Acide folinique – 5fluorouracile- Irinotecan
FOLFOX : Acide folinique – 5fluorouracile- oxaliplatine
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2
IDH1 : Isocitrate déshydrogénase
MMR : Miss Match Repair
MSI : Microsatellite Instability
NTRK : Récepteur de la tyrosine kinase neurotrophique

Introduction

Cholangiocarcinomes un ensemble hétérogène de tumeurs

Le terme de cholangiocarcinome (CC) regroupe un ensemble hétérogène de tumeurs malignes qui ont pour point commun un développement à partir de cellules de l'arbre biliaire (1). On peut ainsi distinguer (figure 1) :

- Les CC intrahépatiques (CCi) à petits canaux (développés aux dépens de cellules progénitrices hépatiques et se présentant comme une lésion nodulaire « mass forming ») ou à grand canaux (développés aux dépens de cellules biliaires ou de cellules progénitrices biliaires et à développement intra ou péri-canalaire) (2).
- Les CC péri-hilaires (CCp) : anciennement appelés tumeur de Klatskin.
- Les CC extra-hépatiques (CCe) situés en dessous de la convergence biliaire inférieure.
- Les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.
- De façon plus discutée, les ampullocarcinomes dans leur forme excréto-biliaire parfois inclus dans les essais cliniques de traitement des cholangiocarcinomes.

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

Chacune de ces formes tumorales a une origine, une carcinogenèse, des facteurs de risques, une biologie, une présentation clinique et une évolution particulière (3) qui justifient des approches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques. *Cette revue portera principalement sur les spécificités de prise en charge des CCi et CCp.*

Cholangiocarcinomes : tumeurs de mauvais pronostic et hétérogénéité de prise en charge

Les CC entrent dans la définition des cancers de mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans inférieure à 33 %. Ce mauvais pronostic est principalement lié à un diagnostic tardif. L'analyse des pratiques en France sur les données du PMSI montre ainsi que 60 % des patients sont pris en charge d'emblée par soins de support exclusifs et que 25 % décèdent lors du premier séjour hospitalier (4). Mais un effort doit aussi être porté sur l'optimisation de la prise en charge des patients résécables, dont le pronostic reste encore très sombre, et sur l'accès à la médecine personnalisée en pleine expansion dans le traitement du CC (5). Cette optimisation nécessite l'expertise d'une équipe multidisciplinaire complète (radiologique, endoscopique, chirurgicale, oncologique) dès le début de la prise en charge, ce qui nécessite de mieux définir et fluidifier les parcours des soins entre structures à « faible volume » (qui reçoivent deux tiers des nouveaux patients) et centres possédant l'expertise multidisciplinaire.

Épidémiologie

La carcinogénèse biliaire résulte d'une interaction complexe entre génétique et facteurs de risque environnementaux. Schématiquement, les facteurs de risque des CCi à petit canaux sont comme pour le CHC ceux de maladie chronique du foie. En effet, ces tumeurs sont probablement développées à partir de cellules progénitrices hépatiques bi-potentes qui peuvent donc s'orienter vers un phénotype de CHC ou de CCi ou de forme mixte hépato-cholangiocarcinome associant à la fois un phénotype de CHC et de CCi (2). Un état inflammatoire chronique des voies biliaires sera plus fréquemment identifié dans les CCi à grands canaux, les CCp et CCe développés à partir de cellules progénitrices biliaires canalaires ou présentes dans les glandes péri-biliaires. Ces facteurs de risque diffèrent selon la zone géographique (6), expliquant ainsi les variations d'incidence dans le monde avec des taux d'incidence très élevés en Asie du Sud-Est - Thaïlande liés à l'infection parasitaire endémique des voies biliaires par Clonorchis sinensis et Ophistorchis viverrini.

L'épidémiologie du CC en France est imparfaitement connue. Les données de registre en France ne sont disponibles que pour les formes extra-hépatiques (voie biliaire principale et vésicule biliaire) et relèvent près de 3 000 cas en 2018 (https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers). L'incidence du cholangiocarcinome intra-hépatique est également estimé à 3 000 cas en 2018 selon les données globocan (7) tandis que les données PMSI (2014-2015) recueillaient 3 650 cas sur 2 ans (4). Ces chiffres restent cependant difficiles à interpréter du fait d'incertitude de codage en particulier pour les CCp classés parfois CCi ou parfois CCe...

Le CC affecte principalement les personnes âgées de 60 à 80 ans mais la survenue chez les patients de moins de 70 ans augmente. Les CCi pourraient représenter 11 % des tumeurs primitives du foie diagnostiquées chez les patients de moins de 45 ans (8) sans facteur de risque identifié le plus souvent. Dans l'analyse des données PMSI (2014-2015), 6,7 % des patients avaient moins de 50 ans au diagnostic et 51 % avaient entre 50-69 ans (4).

La plupart des publications sont en faveur d'une diminution de l'incidence et de la mortalité des CCe et d'une augmentation de celles de CCi en population occidentale (9). Cette incidence croissante pourrait cependant être en partie expliquée par des modifications des codages au cours du temps et par un meilleur diagnostic différentiel entre CCi et « adénocarcinome de primitif inconnu ». Il a été ainsi montré une diminution du nombre de métastases de primitif inconnu en miroir d'une augmentation du nombre de CCi aux États-Unis (10).

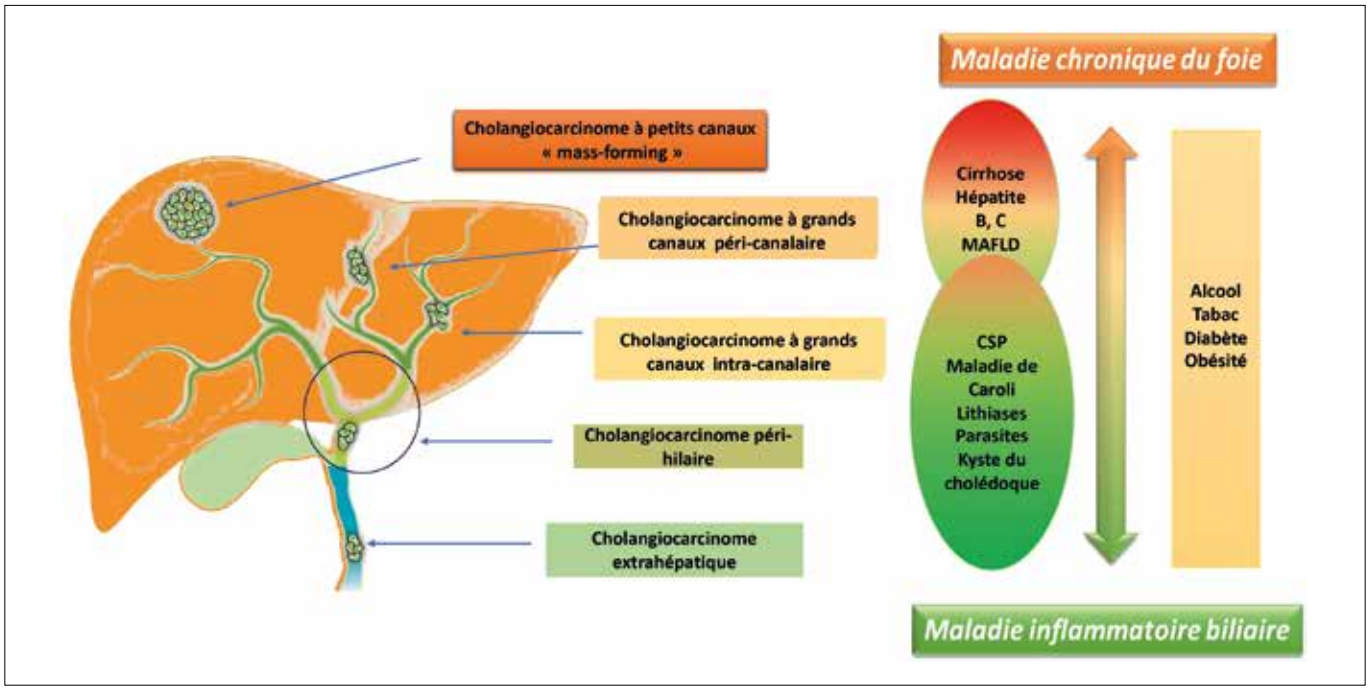
Facteurs de risque (figure 1) (11)

Une revue complète des facteurs de risque est faite dans les recommandations AFEF 2022 sur la prise en charge des cholangiocarcinomes. Les facteurs de risque peuvent être communs aux différents CC [diabète de type 2 (OR 1,7 pour CCi et 1,5 pour CCe), alcool (OR 3,1 pour le CCi et 1,75 pour le CCe) et le tabac (OR 1,2)] ou spécifiques d'une localisation tumorale sur l'arbre biliaire.

- **Le CCi** a de nombreux facteurs de risque communs avec le carcinome hépatocellulaire (CHC) tels que la cirrhose (OR variant de 15 à 22), la stéatopathie métabolique, l'alcool et les hépatites virales B (OR 4.5) et C (OR 4.2).
- **Le CCp** a pour principal facteur de risque en occident l'inflammation chronique des voies biliaires observée principalement dans la cholangite sclérosante primitive (CSP), les pathologies kystiques et lithiasiques des voies biliaires.

- *La survenue d'un CC sur CSP est* observée dans 30 à 50 % des cas dans la première année de connaissance de la CSP, puis avec une incidence annuelle de 0,6 à 1,5 % (12).
- *Un CC compliquerait environ 7 % des maladies et syndrome de Caroli* (13) dans le contexte de la stase biliaire, inflammation et lithiases développées dans les voies biliaires malformées et dilatées. La fibrose hépatique congénitale seule semble en revanche rarement associée au CCi, tout comme les complexes de Von Meyenburg / microhamartomes biliaires observés chez environ 5 % des sujets qui ont un risque de survenue de CCi trop controversé et exceptionnel pour justifier une surveillance.
- *Le kyste du cholédoque,* qui peut être associé à la maladie de Caroli, est une pathologie congénitale très rare se caractérisant par une ou plusieurs dilatations kystiques communicantes des voies biliaires qui peut s'étendre aux canaux intra-hépatiques. La dégénérescence tumorale survient principalement à l'âge adulte et concerne surtout les kystes de type I et IV selon la classification de Todelani avec une incidence très faible (0,4 %) avant 18 ans puis augmentant avec l'âge pour atteindre 38 % après 60 ans (14).

Figure 1 : les différents sous-types de cholangiocarcinomes et les facteurs de risque en fonction du sous-type



CSP : cholangite sclérosante primitive, MAFLD : metabolic associated fatty liver disease

- *La lithiase biliaire intrahépatique* est rare dans les pays occidentaux. Les calculs pigmentaires sont observés dans la maladie de Caroli et les sténoses biliaires, quelle que soit l'étiologie, semblent associés à sur-risque de CC (OR de 3 à 50) (15). La mutation ABCB4 est responsable de maladies cholestatiques (dont le LPAC syndrome) à l'origine de calculs cholestéroliques dont la relation avec la survenue de CC n'est pas établie.
- Des facteurs de risque environnementaux sont suspectés dans la survenue de CC. L'asbestose semble être associée à un sur-risque de développer un CCi (OR 4,8) ainsi que l'exposition aux solvants organiques tels que des solvants utilisés dans l'industrie de l'imprimerie, le 1,2-dichloroéthène, le 1,2-dichloropropane.
- Sur le plan constitutionnel, certaines prédispositions génétiques ont été décrites : les principales sont associées au syndrome de Lynch et aux mutations des gènes *BRCA 1* et *2*. En cas de syndrome de Lynch, le risque cumulé de développer un CC à 70 ans est estimé entre 1,4 et 4,1 % (16). Dans la majeure partie des cas, des adénocarcinomes colorectaux et cancers de l'endomètre sont diagnostiqués avant le CC. Néanmoins, certains patients porteurs de syndrome de Lynch pouvaient développer un CC sans autre antécédent personnel de cancer, justifiant le dépistable oncogénétique en cas de statut MSI chez un patient porteur d'un CC. Le risque relatif de développer un CC chez les porteurs d'une mutation *BRCA 2* est estimé à 5 % (17).

Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du cholangiocarcinome intra-hépatique

Présentation clinique

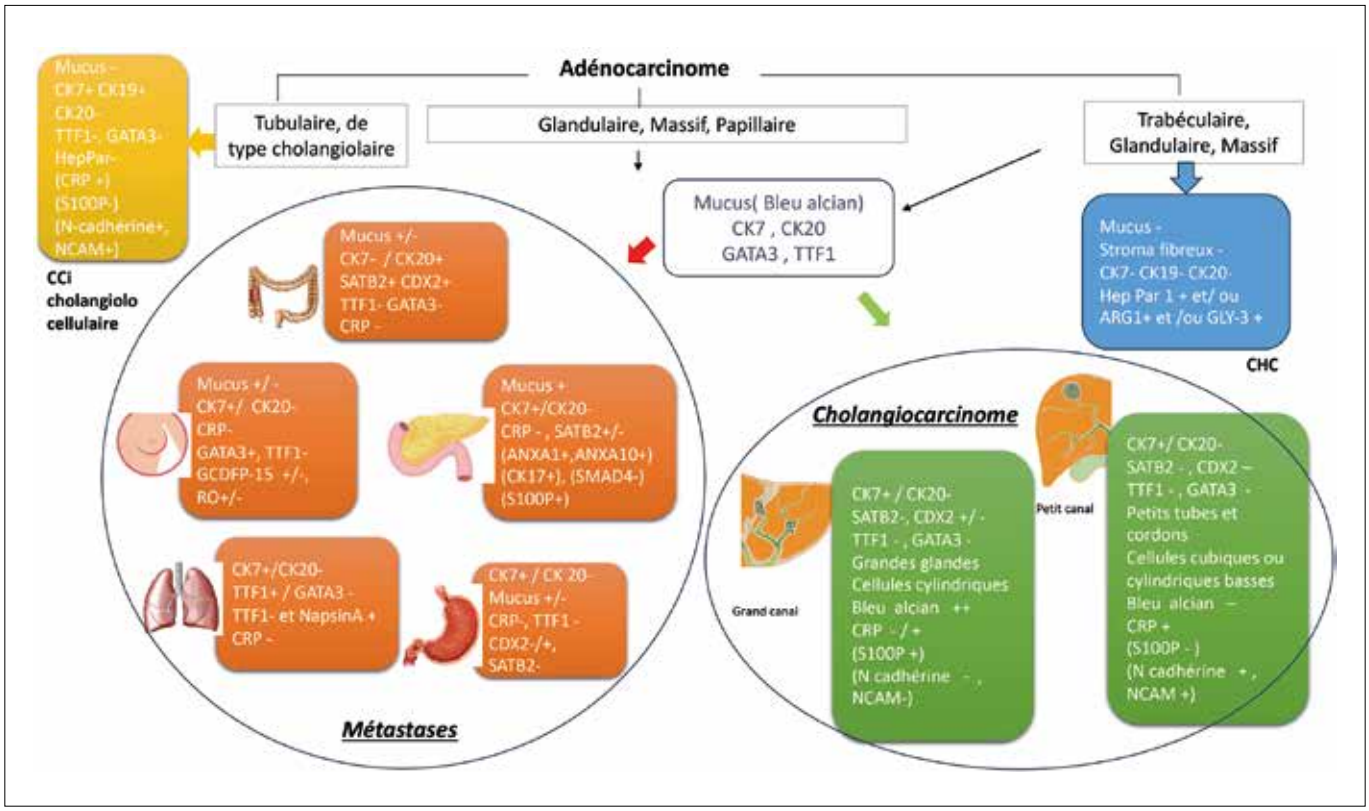
Les symptômes étant peu bruyants, le diagnostic est souvent fait tardivement sur des douleurs abdominales, une altération de l'état général progressive, et parfois sur une évolution métastatique (péritonéale, pulmonaire mais aussi osseuse). Le diagnostic à un stade plus précoce est souvent fortuit ou fait dans le cadre du suivi d'une hépatopathie chronique.

Le principal problème est représenté par la difficulté à poser un diagnostic positif de CCi et donc à écarter le diagnostic de localisation secondaire d'un adénocarcinome de primitif inconnu. Cette hésitation peut conduire à une errance diagnostique et la multiplication d'examens complémentaires retardant la prise en charge thérapeutique. *La qualité du bilan radiologique initial et l'expertise anatomo-pathologique sont ainsi des éléments essentiels à une prise en charge optimale.*

Examens complémentaires radiologiques

Le scanner multiphasique hépatique (sans injection, phases artérielle, portale et tardive) est la méthode d'imagerie standard de première intention. L'IRM avec injection dynamique de gadolinium n'est pas recommandée de façon systématique – en particulier si des métastases extra-hépatiques sont identifiées sur le scanner – mais utile si une résection est envisagée. La présence d'une rétraction capsulaire, un rehaussement en couronne au temps artériel, un aspect en cible de la lésion sur les séquences de diffusion orientent fortement vers un cholangiocarcinome plutôt que vers un CHC chez les patients avec hépatopathie sous-jacente. Néanmoins, ces arguments ne sont pas suffisants pour

Figure 2 : Principaux diagnostics différentiels d'un adénocarcinome sur biopsie hépatique, avec profils classiques



affirmer le diagnostic et la preuve histologique reste nécessaire. La TEP-FDG pourrait être utile pour le bilan d'extension ganglionnaire et à distance en cas de résection envisagée (18) mais n'est pas recommandée systématiquement et sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge.

Analyse anatomopathologique

L'examen anatomo-pathologique est la pierre angulaire du diagnostic. Le principal diagnostic différentiel est la localisation métastatique d'un adénocarcinome d'autre origine. L'analyse morphologique et l'immunohistochimie permettent d'orienter fortement le diagnostic en suivant un algorithme représenté en Figure 2. Le phénotype « classique » des CCi est CK7+, CK20-. La CK19 qui s'est faussement imposée comme un marqueur des CC est une cytokératine ubiquitaire, exprimée par toutes les métastases d'adénocarcinome. La CRP (C-Reactive protéine) est un marqueur prometteur pour différencier les CCi des métastases hépatiques d'adénocarcinomes avec une sensibilité et une spécificité de 93 % et 88 % (19).

Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du cholangiocarcinome péri-hilaire

Les CCp et CCe sont le plus souvent révélés par un ictère. L'évaluation de la résécabilité et l'obtention d'une preuve histologique sont deux points majeurs de la prise en charge initiale nécessitant une expertise multidisciplinaire (radiologie, endoscopie, anatomo-pathologie, chirurgie) pour coordonner la réalisation des examens dans les meilleurs délais.

Les examens scanner et IRM doivent précéder impérativement tout geste endoscopique.

Examens radiologiques

Le scanner multiphasique hépatique avec reconstruction MPR (multiple plan reconstruction) et MIP (maximum intensity projection), réalisé avant mise en place de prothèse biliaire est la méthode d'imagerie standard pour le bilan d'extension locale et le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique. Il permet également de réaliser les volumétries hépatiques avant hépatectomie majeure.

L'IRM doit associer une cholangio-IRM et une IRM hépatique avec injection de gadolinium et être réalisé avant la mise en place de la prothèse biliaire. Elle permet une meilleure évaluation de l'extension biliaire et peut orienter vers un diagnostic de malignité en cas de sténose indéterminée mais est inférieure au scanner pour la précision de l'atteinte vasculaire.

La place de la TEP-FDG reste à définir avec une spécificité faible en cas de cholangite sous-jacente et une sensibilité limitée pour estimer l'atteinte ganglionnaire.

Examens endoscopiques

Plusieurs études démontrent l'utilité de l'échoendoscopie (EE) dans l'identification de ganglions avec une sensibilité supérieure à celle de l'imagerie en coupe sans prédire leur caractère pathologique cependant, ce qui justifie une confirmation histologique (20).

La cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) permet d'obtenir avec précision la représentation de diverses anomalies des canaux biliaires. Néanmoins,

du fait de son caractère invasif, elle ne doit plus être réalisée à but seulement diagnostique mais s'intégrer dans une démarche d'obtention de preuve histologique et/ou de drainage préopératoire.

La cholangioscopie endoscopique à l'aide d'un cholangioscope dédié permet la réalisation de biopsies ciblées. Elle pourrait changer la prise en charge chirurgicale initialement prévue dans 30 % des cas (18) et modifier la classification anatomique des CCp dans plus de 40 % des cas (21).

Stratégie d'obtention de la preuve histologique

L'obtention d'une preuve anatomo-pathologique est une étape souvent difficile.

En situation métastatique il est recommandé de biopsier le site le plus facile d'accès (métastases hépatiques le plus souvent), ce qui permet l'obtention d'un matériel suffisant pour faire le diagnostic et réaliser un portrait moléculaire de la tumeur.

En l'absence de métastases les prélèvements réalisés en endoscopie ont une valeur prédictive positive faible et une première série de prélèvements négatifs ne doit donc pas faire exclure le diagnostic de CC.

- L'écho-endoscopie avec cytoponction est un examen de choix avec une sensibilité dépassant les 70 % dans la plupart des études. Elle permet également la ponction de ganglions suspects ou de métastases du foie gauche de petite taille.
- *Le brossage et la biopsie* lors d'une CPRE sont recommandés lorsqu'il existe une indication de drainage biliaire. En effet, si leurs sensibilités respectives sont faibles (entre 30 et 50 %), la combinaison des 2 méthodes améliore la sensibilité jusqu'à 60 % (22) en réalisant au moins 5 passages avec la brosse et au moins 3 biopsies (23).
- La cholangioscopie permet des biopsies ciblées de la sténose avec une meilleure précision diagnostique par rapport au brossage seul (77 % *vs.* 59 %) (24).

Schématiquement la stratégie diagnostique est définie en RCP avec l'imagerie de coupe (TDM et IRM si tumeur non métastatique) avant tout geste endoscopique.

- **En cas de tumeur potentiellement résécable**, l'écho-endoscopie est systématique. Elle peut modifier la décision chirurgicale en cas de présence d'adénopathies métastatiques. La ponction sous écho-endoscopie de la tumeur elle-même doit être discutée de façon multidisciplinaire en raison du risque théorique d'essaimage lors de la ponction (très faible). Les prélèvements réalisés en CPRE ne seront faits qu'en cas d'indication de drainage préopératoire. La cholangioscopie préopératoire n'est pas indiquée à titre systématique. Si forte présomption de cancer, la prise en charge chirurgicale ne doit pas être retardée en cas de négativité des prélèvements.
- **En cas de tumeur non opérable et non métastatique :** l'écho-endoscopie avec ponction est la technique de choix de première intention en l'absence d'indication à un drainage biliaire. Si indication à un drainage biliaire, la combinaison d'un brossage et de prélèvements à la pince est recommandée, si possible associée à des prélèvements sous écho-endoscopie pour améliorer les performances diagnostiques. L'utilisation de la cholangioscopie en première intention est discutée. Elle est proposée plutôt en seconde intention après un premier bilan négatif.
- **En cas de première cytologie négative**, selon les recommandations de l'AFEF et du TNCD, il est probablement recommandé de réitérer la CPRE avec brossage et biopsies.
- **En cas de premier prélèvement biliaire « atypique »** une relecture cytologique est souhaitable avant de réitérer les prélèvements si doute persistant.
- **Une cytologie suspecte** (selon la formulation de la Papanicolaou Society of Cytopathology) est suffisante pour débuter un traitement par chimiothérapie ou poser l'indication d'une chirurgie, après validation en RCP spécialisée.
- **En cas de cytologie / histologie négative à deux reprises**, devant un tableau clinique et radiologique évocateur de cholangiocarcinome et après cholangioscopie et dosage des IgG4, la possibilité de débuter un traitement par chimiothérapie en cas de tumeur non résécable doit être validée en RCP.

Le CC représente la première cause des sténoses biliaires périhilaires. Les autres causes sont indiquées dans le tableau 1. *Globalement, dans 15 % (3-30 % selon les séries avec stabilité dans le temps) il n'est pas retrouvé de lésion maligne sur la pièce de résection pour suspicion de CC. Une discussion multidisciplinaire est donc toujours nécessaire en particulier en cas de doute fort sur la nature de la lésion (patient jeune, absence d'altération de l'état général…) avant de prendre la décision chirurgicale.*

Prise en charge des formes résécables

Dans tous les cas, la résection, reposant sur des gestes potentiellement lourds chez des patients fragilisés par le cancer et l'ictère, doit être encadrée par des soins de support comportant une prise en charge nutritionnelle et une activité physique adaptée.

Cholangiocarcinome intra-hépatique

La résécabilité d'un CCi est définie par la résection complète (idéalement R0) en laissant un foie fonctionnel restant suffisant. Un curage d'au moins 6 ganglions est classiquement recommandé. La taille (> 50 ou 75 mm selon les séries) et/ou le caractère multifocal (> 3 ou présence de nodules satellites) et/ou un envahissement ganglionnaire local et/ou un CA 19-9 élevé (> 37 UI/ml en l'absence de cholestase) sont des facteurs de mauvais pronostic (25) sans représenter une contre-indication absolue à la chirurgie. *Cependant lorsque plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont présents, la chirurgie n'apporte pas de bénéfice par rapport à un traitement*

Tableau 1 : diagnostic différentiel des cholangiocarcinomes péri-hilaires

Sténoses biliaires péri hilaires bénignes, non néoplasiques
• **Post-opératoire/traumatique** : *cholécystectomie*, transplantation hépatique • **Cholangites inflammatoires : *CSP*, Cholangite à IgG4,** à éosinophiles, folliculaire, xanthoranulomateuse, à mastocytes, Sarcoïdose • **Cholangites lithiasiques :** Cholangite récurrente pyogénique, Syndrome de Mirizzi • **Cholangite Infectieuse** : VIH (cryptosporidiose, autres), tuberculose, mycose, parasitose • **Cholangite Vasculaire** : ischémie, biliopathie portale • **Cholangite toxique** : post-CEL, ***immunothérapie*,** radiothérapie
Sténoses biliaires péri hilaires sur néoplasie bénignes
• IPNB (tumeur papillaire intracanalaire), sans contingent invasif • Adénome biliaire, tumeur mucineuse des voies biliaires • Tumeur à cellules granuleuses • Tumeurs nerveuses bénignes
Sténoses biliaires péri hilaires sur autres cancers
• CHC (croissance endobiliaire) • Métastases : côlon, sein, autres (croissance endobiliaire) • TNE des voies biliaires • Lymphomes/leucémies/myélomes • Sarcome • Mélanome • Histiocytose X et maladie d'Erdheim Cheister

médical (26). Le risque de récidive est élevé, estimé dans des séries (souvent anciennes et de faible niveau de preuve) à 90 %. Le taux de survie globale à 5 ans après chirurgie varie entre 30 % et 41 % avec un impact majeur du statut N1 (le statut R1 n'impacte la survie qu'en cas de statut N0) (27).

Les données de la transplantation hépatique reposent sur l'analyse rétrospective de découvertes fortuites de CCi sur l'explant. Les taux de récidive sont faibles en cas de CCi de moins de 2 cm (18 % à 5 ans) mais montent à plus de 60 % à 5 ans pour les lésions de plus de 2 cm (28). La transplantation hépatique n'est pas recommandée hors essai clinique.

Cholangiocarcinome péri-hilaire

La résection nécessite le plus souvent des hépatectomies majeures avec résection de la convergence biliaire, parfois de la bifurcation portale, et plus rarement d'une artère du foie restant et un curage d'au moins 5 ganglions est considéré comme nécessaire. De ce fait il est nécessaire de bien évaluer le foie sous-jacent cholestatique et de rechercher une hépatopathie ou une biliopathie sous-jacente. Les facteurs pronostiques principaux de survie globale sont représentés par une bilirubinémie pré-opératoire > 50 µmol/l/L, un envahissement ganglionnaire et le statut R1 (marge radiale et/ou distale). Comme pour le Cci, l'envahissement ganglionnaire semble le facteur pronostique péjoratif le plus important (29). Le taux de survie globale à 5 ans est de 20 à 30 % (41 à 67 % à pour les patients N0R0M0) (30).

La transplantation hépatique a une place dans le traitement des CCp non métastatiques, de diamètre < 3 cm sans envahissement ganglionnaire mais non résécables du fait d'une extension aux canaux biliaires ou de la présence d'une hépatopathie sous-jacente (telle qu'une CSP) contre-indiquant une hépatectomie majeure. La transplantation est réalisée après traitement néo-adjuvant selon le protocole « Mayo-Clinic » associant une chimiothérapie avec du 5FU et une radiothérapie externe avec un boost (31). Une laparotomie exploratrice est réalisée juste avant l'inscription sur liste d'attente de greffe avec curage ganglionnaire, de façon à éliminer un envahissement ganglionnaire sur une analyse histologique définitive. En intention de traiter, 25 à 30 % des patients ne seront pas transplantés en raison notamment de progression tumorale. La survie sans récidive peut atteindre 65 % avec un taux de SG à 5 ans en intention de traiter à 53 %, les résultats étant meilleurs en cas de CSP.

Traitement néo-adjuvant

Les données reposent sur des études à faible effectif et des séries rétrospectives. Une revue récente systématique de 21 études (5 009 patients) montre une tendance à l'amélioration de la survie globale chez les patients ayant reçu un traitement néo-adjuvant (38,4 *vs.* 35,1 mois) (32). Ces résultats sont difficiles à interpréter du fait de l'hétérogénéité des traitements (chimiothérapies, radiothérapies, radiologie interventionnelle) et des sous-types tumoraux. Même si les mauvais résultats de la chirurgie des tumeurs N1 ou avec CA 19-9 élevés sont confirmés dans cette étude et poussent à la réalisation de nouvelles études dans cette population à risque, un traitement néo-adjuvant ne peut être recommandé hors essai clinique.

Traitement adjuvant

Traitement systémique adjuvant des cholangiocarcinomes

De nombreuses études, surtout rétrospectives, ont évalué l'intérêt de traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie). Une méta-analyse sur les données de 20 études publiées entre 1960 et 2010 (6 712 patients) a montré un bénéfice de survie globale à la limite de la significativité d'un traitement adjuvant quel qu'il soit par rapport à la chirurgie seule pour tous les types

de cancer biliaire (HR 0,74 ; p=0,06). Le bénéfice était plus marqué en cas de statut N+ (OR : 0,49 ; p=0,004) ou R1 (OR : 0,36 ; p=0,002) (33).

Les résultats de quatre essais randomisés de phase III à base de gemcitabine ou de fluoropyrimidine (traitement adjuvant *vs.* surveillance) ont été plus récemment publiés. Il n'a pas été montré de bénéfice à une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine seule (essai BCAT en population asiatique (34)) ou associée à l'oxaliplatine (essai Français prodige 12 (35)).

Les résultats semblent plus favorables avec les fluoropyrimidines. L'essai britannique BILCAP (36) a randomisé en adjuvant 447 patients entre capécitabine (1 250 mg/m^2 x 2/jour, 2 semaines sur 3 ; 8 cycles) et surveillance. Le bénéfice en survie globale (critère de jugement principal) n'a pas atteint la significativité en analyse primaire mais l'a atteint – de façon très discutable sur le plan méthodologique – en intention de traiter et après ajustement selon le sexe, le statut ganglionnaire et le grade histologique (HR : 0,71 ; p=0,01). Le bénéfice potentiel semble s'effacer dans le temps avec des survies sans récidive similaires à 5 ans (34 *vs*. 31 %) (37). Un deuxième essai en population japonaise (essai ASCOT) renforce néanmoins le rationnel de l'utilisation d'une fluoropyrimidine en traitement adjuvant (38). Cet essai évaluant le S-1 (fluoropyrimidine orale non validée en population européenne) est positif sur l'objectif principal de survie globale (HR=0.69, IC 95 % 0.51-0.94). La survie sans récidive n'est pas améliorée de façon statistiquement significative. *Sur la base de ces résultats, il est néanmoins recommandé de proposer une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 6 mois après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cholangiocarcinome, sous réserve d'un état général conservé (PS 0-1) et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines (Recommandations AFEF et TNCD).* La réalisation de ce traitement adjuvant n'est pas conditionnée à la localisation de la tumeur ni à l'existence ou non de facteurs de mauvais pronostic tels qu'un statut N1 ou R1.

Place de la radiothérapie dans le traitement des CCp

Les études consacrées à la radiothérapie adjuvante des CCp sont majoritairement rétrospectives, avec un faible niveau de preuve et des résultats contradictoires. Dans l'essai de phase II mono-bras SWOG S0809 (39), 79 patients avec un CCp (ou un carcinome vésiculaire) recevant une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine plus capécitabine suivie d'une radiothérapie sensibilisée par capécitabine avaient une survie globale médiane de 35 mois. Le statut R0 ou R1, n'influençait pas le pronostic. De façon globale une méta-analyse publiée en 2021 incluant 21 études avec 1 465 patients et conclue à un bénéfice en termes de survie globale à 5 ans et de contrôle local pour les patients avec envahissement ganglionnaire ou marge positive (40). Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2022 (19 études, 5 595 patients) ne montre pas d'avantage de la radio-chimiothérapie sur la chimiothérapie adjuvante (41). Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait de la nature rétrospective de la majorité des études. Sur la base de ces données, les recommandations de la FFCD et du TNCD considèrent cependant que la *chimio-radiothérapie adjuvante peut être discutée dans le cadre de RCP spécialisée pour les patients opérés d'un CCp en cas de résection R1 selon un schéma associant capécitabine 4 à 6 mois puis radiothérapie de clôture sensibilisée par la capécitabine.*

Le traitement systémique de première ligne des formes non résécables (tableau 3)

Chimiothérapie de première ligne

Une bi-chimiothérapie fait mieux qu'une mono-chimiothérapie

Les résultats des essais randomisés sont en faveur de la supériorité d'une bi-chimiothérapie comportant un platine, principalement avec gemcitabine, sur une monothérapie par fluoropyrimidine ou gemcitabine ou sur les soins de support exclusifs. Dans une revue systématique de 104 études de chimiothérapie de première ligne (1985 à 2006, 2 810 patients au total) les taux de réponse objective étaient meilleurs avec les schémas associant gemcitabine et platine (cisplatine ou oxaliplatine) (42). Une analyse actualisée des données (6 337 patients inclus dans 161 études) montrait des survies globales de 9,5 mois chez les patients traités par un schéma gemcitabine-platine (43).

Le schéma CISGEM est le standard de chimiothérapie de première ligne

L'essai de phase III britannique ABC-02 (44) a montré chez 410 patients (PS ECOG 0-1 : 88 % et bilirubinémie totale < 1,5 N) la supériorité de l'association cisplatine-gemcitabine (CISGEM, cisplatine 25 mg/m^2, gemcitabine 1 000 mg/m^2,

Tableau 3 : études de phase III en première ligne de traitement des cholangiocarcinomes

Référence	N	Traitements	SG (mois)	p
Valle 2010	410	**CISGEM** *vs* Gemcitabine	11.7 *vs* 8.1	**<0.001**
Sharma 2019	260	mGEMOX vs CISGEM	9 *vs* 8.3	NS
Shroff 2023	441	CISGEM + Nab-Pavlitaxel *vs* CISGEM	14 *vs* 12.7	0.58
Morizane 2019	354	Gemcitabine + S1 *vs* CISGEM	15.1 *vs* 13.4	**NI**
Sakai 2018	246	**CISGEM+S1** *vs* CISGEM	13.5 *vs* 12.6	**0.046**
Oh 2022	685	**CISGEM + Durvalumab** *vs* CISGEM	12.8 *vs* 11.5	**0.021**
Kelley 2023	1069	**CISGEM + Pembrolizumab** *vs* CISGEM	12.7 *vs* 10.9	**0.0034**

CISGEM : cisplatine-gemcitabine. NI : non inférieur ; SG : survie globale

jours 1 et 8, toutes les 3 semaines) administrée pendant 24 semaines sur la gemcitabine seule (survie globale : 11,7 *vs.* 8,1 mois ; p < 0,001), indépendamment du stade (localement avancé ou métastatique) et de la localisation du cancer biliaire. En analyse de sous-groupes, la bi-chimiothérapie n'apportait cependant un bénéfice significatif que chez les patients PS 0-1. La tolérance de la combinaison est acceptable, et la faible dose de cisplatine ne requiert qu'une hydratation réduite, le traitement pouvant donc être administré en hôpital de jour. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 chez 84 patients (45). *La durée d'administration dans l'essai BT-22 (48 semaines au lieu de 24 semaines dans l'essai ABC-02) n'a pas semblé améliorer les résultats, ce qui ne permet pas de retenir la poursuite du traitement par CISGEM ou gemcitabine au-delà de 24 semaines comme un standard.*

Les schémas GEMOX ou CAPOX sont une alternative si contrindication au cisplatine

Le schéma GEMOX a été étudié dans de nombreuses études, dont plusieurs essais prospectifs. Dans une revue systématique de 33 études portant sur 1 470 patients (46), les médianes de SG étaient de 9,7 mois dans le groupe CISGEM et de 9,5 mois dans le groupe GEMOX et les médianes de SSP de 6,3 et 4,9 mois, respectivement. Le CISGEM était associé à une toxicité supérieure (asthénie, diarrhée, toxicité hépatique et hématologique). Un essai randomisé de phase III de non-infériorité a comparé un schéma GEMOX modifié (mGEMOX : gemcitabine 900 mg/m^2, oxaliplatine 80 mg/m^2, J1, J8 reprise J21) au schéma CISGEM chez 260 patients atteints de carcinome vésiculaire avancé. Cet essai n'a pas réussi à démontrer l'équivalence des deux schémas ni une éventuelle supériorité du mGEMOX (47).

Un essai randomisé de phase III a montré par ailleurs la non-infériorité d'un schéma CAPOX (capécitabine-oxaliplatine) par rapport à un schéma de GEMOX modifié (48).

Les autres associations de chimiothérapie

Aucun autre schéma à ce jour (FOLFIRINOX, gemcitabine-nab-paclitaxel, gemcitabine-cisplatine-nab-paclitaxel) n'a montré en phase II-III une supériorité au schéma CISGEM.

Les nouvelles molécules de chimiothérapie (Naliri, S-1)

L'irinotécan nano-liposomal (Naliri) a été évalué dans un essai de phase II randomisé non comparatif, sans bénéfice clair en faveur du bras 5FU-Naliri (49). En Asie, un essai randomisé de phase II a montré une efficacité comparable des combinaisons gemcitabine-cisplatine (schéma différent du CISGEM) et S-1-cisplatine (50). Une étude de phase III a montré la supériorité du triplet gemcitabine-cisplatine-S-1 sur le doublet gemcitabine-cisplatine (51). Le S-1 n'est pas disponible en Europe en 2023.

Thérapies ciblées en première ligne

L'ajout de thérapies ciblées anti-VEGF ou anti-EGFR à la chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice de survie dans les études de phase III. L'apport de thérapies ciblées en première ligne en cas d'identification de mutations actionnables (décrites dans le traitement de deuxième ligne) n'est pas connu mais fait l'objet d'essais cliniques en particulier pour les fusions FGFR2.

L'immunothérapie en première ligne

L'ajout de l'immunothérapie au CISGEM est l'avancée la plus récente, après les résultats positifs de deux essais randomisés internationaux de phase III avec le durvalumab (anti-PDL1) dans l'essai TOPAZ-1 (52) et le pembrolizumab (anti-PD1) dans l'essai Keynote 966 (53). Dans ces deux études de design globalement similaire (CISGEM + placebo 24 semaines + entretien avec placebo *vs.* CISGEM + immunothérapie 24 semaines + entretien par immunothérapie) il existe un bénéfice significatif de l'association avec l'immunothérapie sur la survie globale (HR 0,75 pour le durvalumab, HR de 0,83 pour le pembrolizumab). Le bénéfice de survie globale avec le durvalumab se maintient à long terme dans l'analyse actualisée de l'étude TOPAZ, avec un taux de survie globale doublé à 24 mois (23 % *vs.* 11 %). En analyse de sous-groupes, le bénéfice semble être moindre dans les tumeurs de la vésicule biliaire. L'immunomarquage anti-PD-L1 ne permet pas de discriminer une population répondant mieux à l'immunothérapie.

> Le schéma associant CISGEM + immunothérapie est le standard de première ligne. Le durvalumab a une AMM et est accessible en accès précoce en 2023 dans cette indication.

Le traitement de seconde ligne et la médecine personnalisée

La chimiothérapie conventionnelle (tableau 4)

La chimiothérapie de référence en deuxième ligne des cancers des voies biliaires est le FOLFOX sur la base des résultats de l'essai ABC-06 (54), seul essai randomisé de phase III multicentrique disponible qui a comparé chez 162 patients prétraités par CisGem une chimiothérapie par FOLFOX aux soins de supports exclusifs. Même si les taux de réponse (5 %) et le bénéfice en survie globale (6,2 contre 5,3 mois) sont très modestes, l'étude est statistiquement positive (HR : 0,69, p=0,031). D'autres schémas de chimiothérapie ont été

Tableau 4 : essais de chimiothérapie de seconde ligne. SG : survie globale, SSP : survie sans progression

Étude	Phase	N	Traitements	SG (mois)	SSP (mois)
Lamarca *et al.* 2021	III	162	mFOLFOX *vs* soins de support	6,2 vs 5,3	4,0
Choi *et al.* 2021	II	118	mFOLFIRI *vs* mFOLFOX	5,7 vs 6,3	2,1 vs 2,8
Yoo *et al.* 2022	II	174	5FU/nal-iri *vs* 5-FU	8,6 vs 5,3	3,9 vs 1,5
Vogel *et al.* 2022	II	100	5FU/nal-iri *vs* 5FU	6,9 vs 8,21	2,76 vs 2,3

étudiés dans des essais de phase II avec des résultats eux aussi modestes pour le FOLFIRI (55) ou discordants avec le Naliri qui donne des signaux encourageants dans une étude en population asiatique (56) et décevants dans une étude en population allemande (ESMO 2022).

D'une façon générale, l'intérêt d'une bithérapie par rapport à une monothérapie par 5-FU n'est pas démontré en l'absence d'essai comparatif. Une analyse rétrospective récente de plusieurs cohortes multicentriques européennes (dont celle de l'AGEO en France) ne retrouve d'ailleurs pas d'impact sur la SG (entre 6 et 7 mois) du type de chimiothérapie (5-FU seul *vs.* bithérapies) chez des patients pré-traités par Cis Gem ou GemOx quel que soit l'état général du patient (OMS 0-1 ou OMS 2) (57).

Le schéma FOLFOX est le standard (faible) de chimiothérapie de seconde ligne

La médecine personnalisée et les thérapies ciblées : les mutations actionnables

Les thérapies ciblées représentent une évolution majeure dans la prise en charge des cancers des voies biliaires avancés (58). En effet, des anomalies moléculaires « actionnables » (c'est-à-dire des anomalies essentielles *(drivers)* pour la biologie et la survie tumorale et pour lesquelles on dispose de thérapie ciblées) sont présentes dans les CC – *surtout les formes intra-hépatiques à petits canaux* – avec une forte proportion (30 à 40 % des cas) (59) très supérieure à celle observée dans les autres cancers digestifs (60). Une analyse publiée en 2023 décrit les mutations actionnables identifiées après analyse NGS (Foundation One) de 6 130 cholangiocarcinomes intrahépatiques (61). L'identification de ces anomalies et l'interprétation des résultats obtenus est fondamentale et a conduit à inclure les biologistes moléculaires dans la prise de décision thérapeutique et à mettre en place des RCP de biologie moléculaire.

En pratique (Figure 3), l'utilisation des thérapies ciblées dans le CC nécessite la réalisation d'un portait moléculaire qui comportera la recherche de potentielles mutations actionnables (séquençage ADN ou ARN), et des fusions de gènes (séquençage ARN) ainsi que la recherche d'une surexpression de HER2 et d'un statut dMMR en immunohistochimie (IHC). Un complément d'analyse par une méthode d'hybridation *in situ* en cas de résultat équivoque de l'analyse de l'expression de HER2, ou d'une PCR pour confirmer le statut dMMR/MSI-H en cas de perte d'expression d'une protéine du système MMR en IHC pourra être nécessaire.

Du fait du délai de réalisation et de rendu du résultat, il est recommandé de réaliser ce portrait moléculaire au plus tôt au cours de la première ligne de traitement, d'autant que les altérations oncogéniques *drivers* surviennent en règle précocement au cours de l'oncogenèse tumorale, et persistent tout au long de l'évolution de la maladie sans modification sous chimiothérapie de première ligne. Il peut être réalisé sur la tumeur primitive ou sur une métastase.

En l'absence de matériel tissulaire tumoral disponible et de possibilité de nouvelle biopsie, la recherche d'altérations moléculaires tumorales sur ADN circulant peut être envisagée. Néanmoins, si la fiabilité semble bonne pour la détection des mutations (*IDH1, BRAF V600E, …*), elle pourrait être moins bonne (jusqu'à 18 % seulement) pour la détection des fusions/réarrangements (62).

Les traitements ciblés (Figure 3)

Les résultats des essais cliniques ayant évalué des thérapies ciblées sont résumés dans le tableau 5. Les anomalies

Figure 3 : Portrait moléculaire des cholangiocarcinomes. Fréquences des anomalies moléculaires actionnables à rechercher en première intention et modalités de recherche de ces anomalies

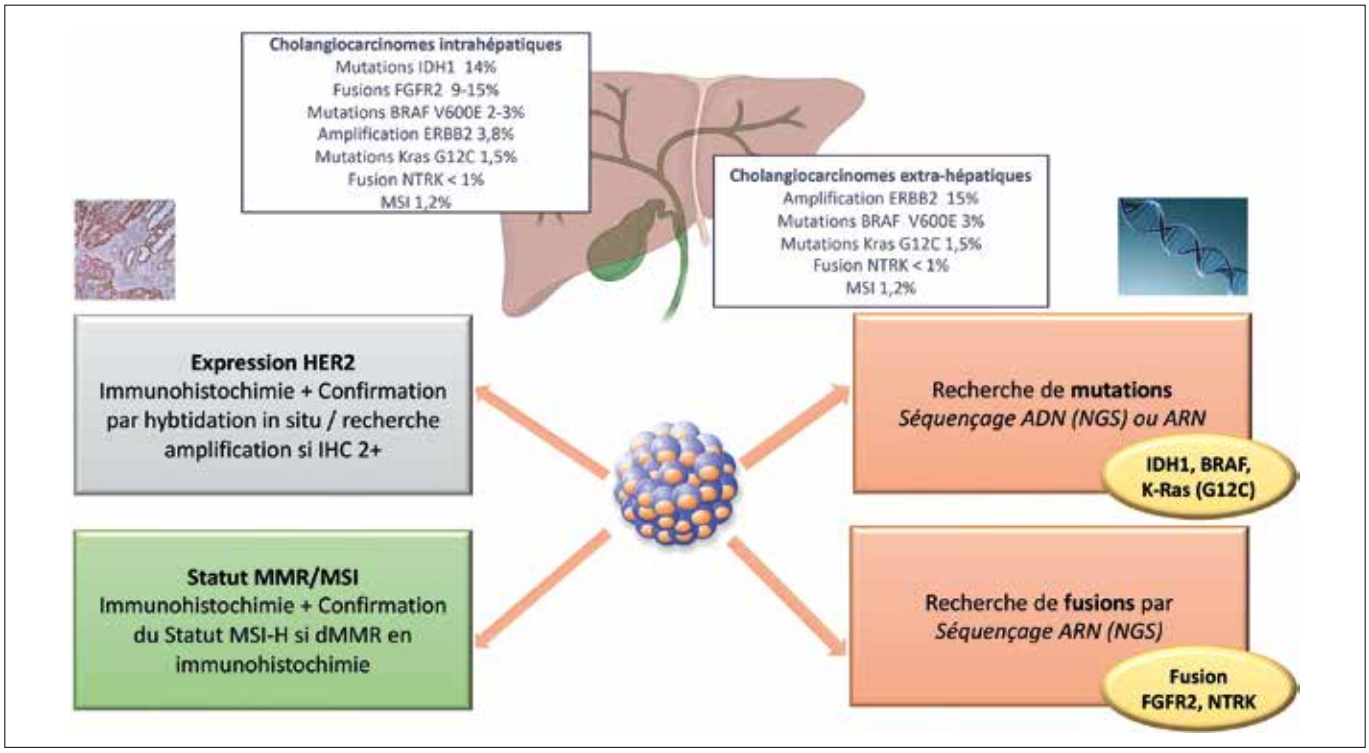


Tableau 5 : Anomalies moléculaires ciblables dans les cancers des voies biliaires et molécules associées

Anomalie moléculaire	Molécule	Etude	Phase	N	SG	SSP	RO
Mutation IDH1	Ivosidenib	Zhu 2021	III *	185	10.3	2.7	2 %
Fusion FGFR 2	Pemigatinib	Abou-Alfa 2020	II	100	17.5	6.9	38.5 %
Fusion FGFR 2	Futibatinib	Goyal 2023	II	103	21.7	9	41.7 %
Fusion NTRK	Entrectinib	Doebele 2020	I-II **	-			
Fusion NTRK	Larotrectinib	Hong 2020	I-II **	-			
Amplification HER2	Trastuzumab + pertuzumab	Javle 2021	II	39	10.9	4	23 %
Amplification HER2	Zanidatamab	Harding 2023	II	80		5.5	41.3 %
Amplification HER2	Trastuzumab-deruxtecan	Ohba 2022	II	22	7.1	5.1	36.4 %
Amplification HER2	Tucatinib + trastuzumab	Nakamara 2023	II	29	15.5	5.5	46.7 %
Mutation HER2	Neratinib	Harding 2023	II	25	5.4	2.8	16 %
Statut MSI-H/dMMR	Pembrolizumab	Maio 2022	II	22	19.4	4.2	41 %
Mutation BRAF V600E	Dabrafenib + trametinib	Subbiah 2023	II	43	14	9	51 %
Mutation KRAS G12C	Adagrasib	Bekaii-Saab 2023	I	12			41.7 %

** étude vs placebo. ** Etudes de phase I pan-tumeurs incluant des cholangiocarcinomes*
SG : survie globale, SSP : survie sans progression, RO : réponses objectives

Tableau 2 : études randomisées de traitement adjuvant du cholangiocarcinome

Référence	Etudes	N	Traitements	SSR (mois) ou HR	p	SG (mois) Ou HR	p
Ebata 2018	BCAT	225	Gemcitabine *vs* surveillance	36 *vs* 39.9	0.69	62.3 *vs* 63.8	0.96
Edeline 2019	PRODIGE 12	196	Gemox *vs* surveillance	30.4 *vs* 18.5	0.48	75.8 *vs* 50.8	0.74
Yoo 2022	STAMP	101	CISGEM *vs* Capécitabine	14.3 *vs* 11.1	0.43	35.7 *vs* 35.7	0.40
Primrose 2019	BILCAP	447	Capécitabine *vs* Surveillance	**24.4 *vs* 17.5**	**0.033**	51.1 *vs* 36.4	0.097
Nakachi 2023	ASCOT	440	S1 *vs* Surveillance	HR 0.8	0.088	**HR 0.69**	**0.008**

SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale, HR : Hazard Ratio

moléculaires pour lesquelles il existe des thérapies ciblées avec une AMM dans l'indication CC sont les mutations d'*IDH1* (15 %), les fusions de *FGFR2* (15 %), le statut dMMR/MSI-H (2-5 %), et les fusions de *NTRK* (<1 %) (tableau 2).

En cas de mutations d'IDH1, l'ivosidenib a montré sa supériorité au placebo en termes de survie sans progression et survie globale (après correction statistique du fait du cross over à progression prévu dans l'étude) dans l'essai de phase III ClarIDHY avec un profil de tolérance favorable (63).

Pour les fusions de FGFR2, plusieurs inhibiteurs de FGFR ont montré des résultats intéressants dans des essais de phase II non comparatifs (en taux de réponse objective et survie globale) permettant au pemigatinib (64) et au futibatinib (65) une obtention d'AMM. Leur profil de toxicité est marqué principalement par des atteintes des phanères, des anomalies du bilan phosphocalcique et des troubles ophtalmologiques. De nouveaux inhibiteurs plus spécifiques du FGFR2 tel que le RLY-4008 sont en développement avec des taux de réponse supérieurs à 80 % et des réponses observées chez des patients ayant développé une mutation de résistance sous un autre inhibiteur de FGFR. La mise à disposition de plusieurs inhibiteurs de FGFR avec des profils de sensibilité différents aux mutations de résistance permet d'envisager des stratégies d'utilisation successive d'inhibiteurs adaptés à ces mutations (détectées sur ADN circulant) apparues sous traitement. Compte tenu de la rareté des cholangiocarcinomes avec fusion *FGFR2* et des bénéfices attendus avec des inhibiteurs de FGFR dans les phases II (survie globale > 17 mois contre 7 mois dans les essais de chimiothérapie), il est difficile d'envisager des études de phase III comparatives. Néanmoins des publications suggèrent que les CC avec fusion *FGFR2* auraient un profil clinique particulier et un pronostic spontanément meilleur pouvant contribuer aux bons résultats de survie globale dans les études de phases II (66).

Pour les tumeurs dMMR/MSI-H, le pembrolizumab permet l'obtention de réponse objective dans 41 % des cas avec une survie globale médiane de 19,4 mois dans l'essai de phase II KEYNOTE-158 (67) et bénéficie de l'AMM multi-tumeurs en France mais non d'un remboursement. Son positionnement stratégique à l'heure de la chimio-immunothérapie de première ligne n'est pas défini.

En cas de fusion de NTRK, le larotrectinib (68) et l'entrectinib (69) bénéficient d'une AMM pan-tumeur en France, incluant les CC, à la suite des résultats poolés de plusieurs essais de phase I et II. Ils ne bénéficient en revanche pas d'un remboursement.

Il existe de nombreuses autres altérations d'intérêt avec des données convaincantes dans la littérature pour lesquels un ciblage thérapeutique est possible, en accès précoce ou dans le cadre d'essais cliniques car sans AMM en 2023. Il s'agit principalement (mais de façon non exhaustive) de la surexpression d'HER2 (15 % des cholangiocarcinomes extra-hépatiques et des cancers de la vésicule biliaire) qui fait l'objet de nombreuses approches thérapeutiques (double blocage par trastuzumab et pertuzumab (70), anticorps bispécifique *zanidatamab* (71), *actuellement disponible en accès précoce*, anticorps conjugué trastuzumab-deruxtecan, inhibiteur de tyrosine kinase…), des mutations de *BRAF* V600E (5 %) (association anti-BRAF et anti-MEK) (72) ou des mutations de *KRAS* G12C (1 %) (inhibiteurs de KRASG12C) (73).

L'immunothérapie

L'immunothérapie a d'abord été développée en 2e ligne et au-delà avec des résultats modestes en monothérapie avec les anti-PD1 (taux de réponse de 6 et 11 %). En combinaison, dans un essai de phase II français étudiant le durvalumab (anti-PDL1) et le tremelimumab (anti-CTLA4), les patients stables ou en réponse (partielle ou globale) à la première évaluation (40 % de l'effectif) avaient une SG médiane à 17,9 mois contre 4,4 mois chez les patients en progression, illustrant le fait que seul un sous-groupe de patients (non identifiable à ce jour) semble bénéficier de l'immunothérapie. Plusieurs essais de phase I ou II ont étudié les anti-PD(L)1 en association à d'autres molécules d'immunothérapie ou des thérapies ciblées (anti-VEGF, inhibiteurs de PARP…) et plusieurs nouveaux types d'immunothérapies sont en développement (CAR-T cells, vaccins thérapeutiques, anticorps bispécifiques).

Si une mutation actionnable est identifiée sur le portrait moléculaire, un traitement ciblé doit être proposé dès la seconde ligne soit dans le cadre d'une AMM, soit dans le cadre d'essais cliniques. Les RCP de biologie moléculaires peuvent aider à déterminer la stratégie.

Conclusion

Les cholangiocarcinomes constituent une entité hétérogène regroupant des tumeurs au profil clinique, biologique et évolutif différent mais ayant un commun un pronostic défavorable en grande partie dû à un diagnostic tardif mais aussi à des complications – ictère, infection notamment – impactant la mise en œuvre de traitements spécifiques. Une prise en charge multidisciplinaire dès le diagnostic est indispensable pour définir la stratégie thérapeutique et offrir au patient les soins optimaux incluant les thérapies ciblées adaptées aux anomalies moléculaires fréquemment identifiées dans ces tumeurs.

Références

1. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, *et al.* Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2019 Jul;71(1):104–14.
2. Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications. JHEP Rep. 2021 Apr;3(2):100226.
3. Ghiringhelli F, Jooste V, Manfredi S, Hennequin A, Lepage C, Bouvier A-M. Biliary tract cancers have distinct epidemiological patterns and clinical characteristics according to tumour site. HPB. 2023 Jun;25(6):693–703.
4. Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. Lancet Reg Health - Eur. 2022 Apr;15:100324.
5. Neuzillet C, Artru P, Assenat E, Edeline J, Adhoute X, Sabourin J-C, *et al.* Optimizing Patient Pathways in Advanced Biliary Tract Cancers: Recent Advances and a French Perspective. Target Oncol. 2023 Jan;18(1):51–76.
6. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;17(9):557–88.
7. Rumgay H, Ferlay J, De Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, *et al.* Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. Eur J Cancer. 2022 Jan;161:108–18.
8. Zhang W, Jiang R, Hou J, Sun B. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Young Patients With Surgically Treated Liver Cancer. Medicine (Baltimore). 2015 Mar;94(12):e684.
9. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. The Lancet. 2021 Jan;397(10272):428–44.
10. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. The Oncologist. 2016 May;21(5):594–9.
11. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020 Jan;72(1):95–103.
12. Boonstra K, Weersma RK, Van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BWM, Poen AC, *et al.* Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis: Boonstra *et al*. Hepatology. 2013 Dec;58(6):2045–55.
13. Fard-Aghaie MH, Makridis G, Reese T, Feyerabend B, Wagner KC, Schnitzbauer A, *et al*. The rate of cholangiocarcinoma in Caroli Disease A German multicenter study. HPB. 2022 Feb;24(2):267–76.
14. Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. What is the Incidence of Biliary Carcinoma in Choledochal Cysts, When Do They Develop, and How Should it Affect Management? World J Surg. 2015 Feb;39(2):487–92.
15. Kim HJ. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. World J Gastroenterol. 2015;21(48):13418.
16. Zalevskaja K, Mecklin J-P, Seppälä TT. Clinical characteristics of pancreatic and biliary tract cancers in Lynch syndrome: A retrospective analysis from the Finnish National Lynch Syndrome Research Registry. Front Oncol. 2023 Feb;13:1123901.
17. Lin J, Shi J, Guo H, Yang X, Jiang Y, Long J, *et al*. Alterations in DNA Damage Repair Genes in Primary Liver Cancer. Clin Cancer Res. 2019 Aug;25(15):4701–11.
18. Hu J-H, Tang J, Lin C-H, Chu Y-Y, Liu N-J. Preoperative Staging of Cholangiocarcinoma and Biliary Carcinoma using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Meta-Analysis. J Investig Med. 2018 Jan;66(1):52–61.
19. Yeh Y-C, Lei H-J, Chen M-H, Ho H-L, Chiu L-Y, Li C-P, *et al.* C-Reactive Protein (CRP) is a Promising Diagnostic Immunohistochemical Marker for Intrahepatic Cholangiocarcinoma and is Associated With Better Prognosis. Am J Surg Pathol. 2017 Dec;41(12):1630–41.
20. Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, Storm AC, Vargas EJ, Topazian MD, *et al.* Endoscopic Ultrasound/Fine Needle Aspiration Is Effective for Lymph Node Staging in Patients With Cholangiocarcinoma. Hepatology. 2020 Sep;72(3):940–8.
21. Pereira P, Santos S, Morais R, Gaspar R, Rodrigues-Pinto E, Vilas-Boas F, *et al.* Role of Peroral Cholangioscopy for Diagnosis and Staging of Biliary Tumors. Dig Dis Basel Switz. 2020;38(5):431–40.
22. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. 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.
23. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Goto H, Hirooka Y. TRANSPAPILLARY BILIARY FORCEPS BIOPSY TO DISTINGUISH BENIGN BILIARY STRICTURE FROM MALIGNANCY: HOW MANY TISSUE SAMPLES SHOULD BE OBTAINED? Dig Endosc. 2012 May;24(s1):22–7.
24. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, Bahin F, Lau JYW, Van Geenen E, *et al.* Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video). Gastrointest Endosc. 2020 May;91(5):1105–13.
25. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klümpen H-J, *et al.* Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol. 2022 May;76(5):1109–21.
26. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, *et al.* Prognostic Nomogram for Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. J Clin Oncol. 2013 Mar;31(9):1188–95.
27. Ribero D. Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. Arch Surg. 2012 Dec;147(12):1107.
28. Sha M, Jeong S, Xia Q. 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 Sep;26(9):1202–3.
29. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, *et al*. Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma: A Single-Center 34-Year Review of 574 Consecutive Resections. Ann Surg. 2013 Jul;258(1):129–40.
30. Ruzzenente A, Bagante F, Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, Cescon M, *et al.* Surgery for Bismuth-Corlette Type 4 Perihilar Cholangiocarcinoma: Results from a Western Multicenter Collaborative Group. Ann Surg Oncol. 2021 Nov;28(12):7719–29.
31. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, *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.
32. Cremen S, Kelly ME, Gallagher TK. The role of neo-adjuvant therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. Front Oncol. 2022 Dec;12:975136.
33. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 Jun;30(16):1934–40.
34. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, *et al*. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy *versus* observation in resected bile duct cancer. Br J Surg. 2018 Feb;105(3):192–202.
35. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, *et al.* Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019 Mar;37(8):658–67.
36. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, *et al.* Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):663–73.

37. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, *et al.* Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. J Clin Oncol. 2022 Jun;40(18):2048–57.

38. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, Nomura S, Katayama H, Kataoka T, *et al.* Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Jan;401(10372):195–203.

39. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, *et al.* SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. J Clin Oncol. 2015 Aug;33(24):2617–22.

40. Ren B, Guo Q, Yang Y, Liu L, Wei S, Chen W, *et al*. A meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. Radiat Oncol. 2020 Dec;15(1):15.

41. Chen Y, Zhang B, Liu C, Cao Y, Lyu C, Qiu M. Clinical efficacy of adjuvant treatments for patients with resected biliary tract cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2022 Apr;12(4):e051421.

42. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy and targeted therapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Chemotherapy. 2014;60(1):13–23.

43. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy and Targeted Therapy in Advanced Biliary Tract Carcinoma: A Pooled Analysis of Clinical Trials. Chemotherapy. 2014;60(1):13–23.

44. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, *et al*. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med. 2010 Apr;362(14):1273–81.

45. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, *et al.* Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer. 2010 Aug;103(4):469–74.

46. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard M-J, Kim S, Demarchi M, *et al.* Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. Cancer Med. 2014 Dec;3(6):1502–11.

47. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, *et al.* Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2019 Dec;123:162–70.

48. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. Ann Oncol. 2019 May;30(5):788–95.

49. Perkhofer L, Berger AW, Beutel AK, Gallmeier E, Angermeier S, Fischer Von Weikersthal L, *et al.* Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer - the NIFE trial (AIO-YMO HEP-0315) an open label, non-comparative, randomized, multicenter phase II study. BMC Cancer. 2019 Dec;19(1):990.

50. Kang MJ, Lee J-L, Kim TW, Lee SS, Ahn S, Park DH, *et al*. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin *versus* gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. Acta Oncol. 2012 Sep;51(7):860–6.

51. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, Sakai D, Eguchi H, Baba H, *et al.* Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 *versus* gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401 - MITSUBA). J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2023 Jan;30(1):102–10.

52. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, *et al.* Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid. 2022 Jul;1(8). DOI: 10.1056/EVIDoa2200015

53. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, *et al.* Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Jun;401(10391):1853–65.

54. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, *et al.* Second-line FOLFOX chemotherapy *versus* active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):690–701.

55. Choi IS, Kim KH, Lee JH, Suh KJ, Kim J-W, Park JH, *et al.* A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) *versus* irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2021 Sep;154:288–95.

56. Hyung J, Kim I, Kim K-P, Ryoo B-Y, Jeong JH, Kang MJ, *et al.* Treatment With Liposomal Irinotecan Plus Fluorouracil and Leucovorin for Patients With Previously Treated Metastatic Biliary Tract Cancer: The Phase 2b NIFTY Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023 May;9(5):692–9.

57. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau B, Vivaldi C, Smolenschi C, Brandi G, *et al.* Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2019 Apr;111:94–106.

58. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;17(9):557–88.

59. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):170–85.

60. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, *et al.* Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med. 2017 Jun;23(6):703–13.

61. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, Segatto O, Saborowski A, Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2023 Mar;78(3):614–26.

62. Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF, Baiev I, Majeed U, Reyes S, *et al.* The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1269–83.

63. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, *et al.* Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021 Nov;7(11):1669–77.

64. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, *et al.* Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):671–84.

65. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, *et al.* Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023 Jan;388(3):228–39.

66. Abou-Alfa GK, Bibeau K, Schultz N, Yaqubie A, Millang B, Ren H, *et al.* Effect of FGFR2 Alterations on Overall and Progression-Free Survival in Patients Receiving Systemic Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Target Oncol. 2022 Sep;17(5):517–27.

67. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2022 Sep;33(9):929–38.

68. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, *et al.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb;378(8):731–9.

69. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, *et al.* Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271–82.

70. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, *et al.* Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2021 Sep;22(9):1290–300.

71. Harding JJ, Fan J, Oh D-Y, Choi HJ, Kim JW, Chang H-M, *et al.* Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. Lancet Oncol. 2023 Jul;24(7):772–82.

72. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. Nat Med. 2023 May;29(5):1103–12.

73. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, *et al.* KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020 Sep;383(13):1207–17.

5.

Les cinq points forts

- Les cholangiocarcinomes constituent un groupe hétérogène de tumeurs (intra-hépatiques, péri-hilaires et extra-hépatiques) aux profils cliniques, biologiques et évolutifs différents.
- L'inflammation chronique (cholangite sclérosante primitive, lithiases, parasites) est un facteur de risque du cholangiocarcinome. Les hépatopathies chroniques sont des facteurs de risque de cholangiocarcinome intra-hépatique.
- La capécitabine pendant 6 mois est le traitement adjuvant standard après résection R0 ou R1 d'un cholangiocarcinome.
- Le traitement standard de première ligne des cancers avancés est l'association gemcitabine, cisplatine et un anticorps anti PD 1 ou PDL1.
- En cas de maladie avancée, le profil moléculaire doit être réalisé à visée théragnostique dès le début de la prise en charge thérapeutique.

Les complications de l'immunothérapie en oncologie digestive

Delphine BONNET

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique - Pôle Hospitalo-Universitaire des Maladies Digestives
CHU de Toulouse-Rangueil - 1 avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9 (France)
bonnet.d@chu-toulouse.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les contre-indications absolues et relatives de l'immunothérapie
- Connaître les principales toxicités de l'immunothérapie et leur fréquence
- Connaître le bilan pré-thérapeutique avant de débuter l'immunothérapie
- Connaître la prise en charge de leurs complications

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet de sa présentation

MOTS-CLÉS

inhibiteur de check-point immunitaire - immuno-toxicité - effets indésirables

ABRÉVIATIONS

CPI : check-point immunologique (point de contrôle immunologique)
ICPI : inhibiteur de check-point immunologique
irAE : immune-related adverse events (effets indésirables liés à l'immunothérapie)
HAS : Haute Autorité de Santé
MAI : maladie auto-immune
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
TKI : tyrosine-kinase inhibiteur

Introduction

L'immunothérapie par Inhibiteurs de *Check-point* Immunitaire (ICPI) a fait son entrée en oncologie avec des indications de plus en plus nombreuses, en monothérapie (le plus souvent anti-PD(L)1) ou sous forme d'associations thérapeutiques (bi-immunothérapie, association immunothérapie + thérapie ciblée, ou + chimiothérapie…). Si son profil de tolérance est globalement bien meilleur que celui de la majorité des chimiothérapies conventionnelles ou des inhibiteurs de tyrosine kinase, elle expose les patients à des toxicités bien spécifiques (*irAE : immune-related adverse events*), de mécanisme dysimmunitaire, en lien direct avec son mode d'action. Ces effets indésirables nouveaux relèvent d'une prise en charge spécifique qui diffère de ceux jusqu'à présent rencontrés en oncologie et, pour les plus graves ou les plus inhabituels, d'une approche pluridisciplinaire.

La séquence diagnostique et thérapeutique à suivre pour gérer ces effets indésirables, la conduite à tenir chez les populations particulières notamment les patients fragiles, âgés, comorbides ou porteurs de maladies auto-immunes (MAI), font l'objet de nombreuses publications et recommandations de sociétés savantes, avec un niveau de preuve encore limité, s'appuyant le plus souvent sur des séries rétrospectives ou des avis d'experts. La plupart de ces données sont issues de patients traités pour mélanome ou cancer bronchique. En oncologie digestive, les premiers avis favorables au remboursement des ICPI ont été émis par la HAS en 2021 pour le Nivolumab, le Pembrolizumab et l'Atézolizumab dans leurs indications respectives si bien qu'à ce jour, dans ces indications, on dispose de peu de données de « vraie vie ».

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

Tableau 1a : Molécules disponibles en oncologie digestive (nom commercial° laboratoire)

Anti-PD1	Nivolumab (OPTIVO° BMS), Pembrolizumab (KEYTRUDA° MSD)
Anti-PDL1	Atézolizumab (TECENTRIQ° Roche), Durvalumab (IMFINZI° AstraZeneca)
Anti-CTLA4	Ipilimumab (YERVOY° BMS), Trémélimumab (IMJUDO° AstraZeneca)

Tableau 1b : Schémas thérapeutiques à base d'ICPI en oncologie digestive

Schéma	Indication *(étude pivot de phase III correspondante)*	Remboursement
Indications en situation adjuvante		
Nivolumab seul	adjuvant après RCT néoadjuvante + chirurgie R0 d'un cancer œsophagien ou de la JOG (CE ou ADK) avec maladie résiduelle sur la pièce opératoire *(CheckMate-577 ; Kelly NEJM 2021)* (59)	Oui
Indications en situation avancée		
Cancers oeso-gastriques		
Nivolumab + CT à base de sels de platine et de 5FU	L1 des ADK de l'œsophage, JOG ou estomac avancés, HER2-, avec score CPS ≥ 5 *(CheckMate-649 ; Janjigian Lancet 2021)* (57)	Oui
Nivolumab + CT à base de sels de platine et de 5FU	L1 des K Œsophage épidermoïdes avancés exprimant PDL1 avec score TPS ≥ 1 % *(CheckMate-648 ; Doki NEJM 2022)* (35)	Oui
Pembrolizumab + CT à base de sels de platine et de 5FU	L1 des cancers (ADK ou CE) de l'œsophage ou ADK de la JOG avancés (Siewert 1), HER2-, avec score CPS ≥ 10 *(Keynote-590 ; Sun Lancet 2021)* (99)	Oui
Cancer colorectal		
Pembrolizumab seul	L1 CCR dMMR avancé *(Keynote-177 ; André NEJM 2020)* (13)	Oui, si non résécables d'emblée
Ipilimumab (faible dose) + Nivolumab	L2 dans le CCR dMMR avancé après une L1 de CT *(CheckMate-142 ; Overman JCO 2018)* (79)	Prescription possible, à ce jour non remboursée, après progression sous CT et naïf d'immunothérapie
Cancers hépato-biliaires		
Atézolizumab + Bévacizumab	L1 CHC avancé, patients avec scores ECOG 0-1 et Child-Pugh A, non éligibles ou en échec aux traitements locorégionaux *(IMbrave 150 ; Finn NEJM 2020)* (39)	Oui
Durvalumab + Tremelimumab	L1 CHC avancé, patients avec scores ECOG 0-1 et Child-Pugh A, non éligibles ou en échec traitements locorégionaux *(HIMALAYA ; Abou-Alfa NEJM Evidence 2022)* (3)	Accès précoce si non éligible à Atézo + Beva
Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatine	L1 cancers des voies biliaires avancés *(TOPAZ-1 ; Oh NEJM Evidence 2022a)* (78)	Accès précoce

Nous envisageons ici les éléments-clés concernant la fréquence, gravité, chronologie, description et principes de prise en charge, facteurs de risque des toxicités de l'immunothérapie par ICPI, les éventuelles contre-indications à ces traitements, et plus spécifiquement, lorsque cela est possible, dans leurs indications en oncologie digestive.

Nous ne traiterons pas de la question de la réintroduction d'une immunothérapie après survenue d'un effet indésirable immuno-induit, ni ne discuterons l'impact éventuel des thérapeutiques immunosuppressives sur l'efficacité de l'immunothérapie et le pronostic global car ces questions sont complexes et à ce jour sans consensus.

Les Tableaux 1a et 1b récapitulent les molécules et schémas d'immunothérapie utilisables en oncologie digestive (AMM ou accès précoces) en 2023.

Abréviations pour le tableau 1 :

ADK : adénocarcinome. CCR : cancer colorectal. CE : carcinome épidermoïde. CHC : carcinome hépatocellulaire. CT : chimiothérapie. dMMR : avec déficience du système MMR. JOG : jonction œso-gastrique. L1 : 1re ligne. L2 : 2e ligne. RCT : radiochimiothérapie. Score CPS (combined positive score) : expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et des cellules immunitaires intra-tumorales (nombre de cellules tumorales PD-L1+ et des cellules immunes PD-L1+ divisé par le nombre total de cellules tumorales viables). Score TPS (tumor proportion score) : expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales (% de cellules tumorales PD-L1+ divisé par le nombre total de cellules tumorales viables).

Tableaux 1a et 1b. ICPI disponibles en oncologie digestive en 2023.

Principe d'action des inhibiteurs de check-points immunologiques (ICPI) et physiopathologie des effets indésirables immuno-induits

Les « *check-points* (points de contrôle) immunitaires » (CPI) sont un système physiologique d'interaction entre les différents acteurs du système immunitaire adaptatif et les autres cellules de l'organisme, permettant une immunotolérance vis-à-vis du « soi ». Leur fonctionnement normal est indispensable pour éviter le développement de maladies auto-immunes, par exemple après un stimulus infectieux (87), (19), (108). Les cellules cancéreuses développent des stratégies d'évitement et de subversion de ce système qui induisent une immunotolérance à leur égard.

Les immunothérapies anticancéreuses que sont les Inhibiteurs de CPI (ICPI) sont capables de restaurer la reconnaissance des cellules tumorales comme étant du « non-soi », puis leur destruction par les lymphocytes T cytotoxiques. Il s'agit d'anticorps monoclonaux (« -mabs ») administrés par voie IV qui ciblent des antigènes cellulaires de surface, soit tumoraux, soit des cellules immunitaires. Deux CPIs peuvent être ciblés par ces thérapeutiques :

- le *check-point* « CTLA4 » fait interagir lymphocyte T et cellule dendritique présentatrice d'antigène dans les ganglions lymphatiques, donc à distance du site tumoral. Lors de la présentation d'antigènes (par exemple tumoraux) par la cellule dendritique au lymphocyte T, la stimulation du récepteur de membrane lymphocytaire T CTLA4 inhibe l'activation lymphocytaire. Cette inhibition est levée par les anticorps monoclonaux anti-CTLA4 (ex : ipilimumab, tremelimumab), permettant l'activation du lymphocyte T vis-à-vis de cet antigène.
- le *check-point* « PD1/PD-L1 » fait interagir lymphocyte T et cellule tumorale dans le microenvironnement tumoral. Les lymphocytes T qui ont été activés vis-à-vis d'un antigène (notamment tumoral) expriment le récepteur PD1. L'interaction entre PD1 du lymphocyte T activé et son ligand PD-L1 exprimé par les cellules tumorales bloque l'action cytotoxique du lymphocyte. Cette inhibition est levée par les anticorps monoclonaux dirigés soit contre PD1 (ex : nivolumab, pembrolizumab), soit contre PD-L1 (ex : atezolizumab, durvalumab).

Ces deux *check-points* étant indépendants, une combinaison thérapeutique entre anticorps anti-PD(L)1 et anti-CTLA4 est possible.

Les effets indésirables des ICPI sont la conséquence directe de leur effet thérapeutique, c'est-à-dire l'activation du système immunitaire, initialement contre la cible tumorale mais qui peut « déborder » et se diriger contre des tissus sains du « soi ». En effet, en dehors d'effets indésirables aspécifiques tels que l'asthénie ou les réactions à la perfusion, les effets indésirables propres des ICPI sont des manifestations de type auto-immunes ou inflammatoires, qualifiées d'*immune-related adverse events* (*irAE*). Le spectre de ces manifestations est donc extrêmement large puisqu'elles peuvent concerner tous les organes et ressemblent, avec quelques subtilités, aux maladies auto-immunes ou inflammatoires usuellement rencontrées pour ces organes. Plusieurs mécanismes de déclenchement de l'immunotoxicité sont décrits :

- réaction croisée des lymphocytes T activés, entre antigène tumoral et antigène du « soi » : ce mécanisme expliquerait notamment la fréquence plus élevée de vitiligo chez les patients traités pour mélanome, ou de pneumopathies immuno-induites chez les patients traités pour cancer bronchique,
- stimulation de l'immunité humorale, en particulier par le blocage de PD1 favorisant la production d'anticorps auto-réactifs préexistants, générant des maladies auto-immunes avec auto-anticorps comme la maladie de Basedow, pemphigoïde bulleuse, ...
- blocage de check-points immunitaires physiologiquement actifs dans des tissus sains (hypophyse...),
- production de cytokines pro-inflammatoires telles l'IL-17, impliquée notamment dans les colites immuno-induites.

Un impact positif de la survenue d'un irAE sous ICPI sur la survie (ou au minimum l'absence d'impact négatif) est identifié par plusieurs études et dans plusieurs localisations tumorales, suggérant que cet événement indésirable puisse être corrélé à l'efficacité du traitement (38), (84), (37), (77).

Fréquence et gravité des effets indésirables de l'immunothérapie (irAE : immune-related adverse events)

Données générales

Les ICPI peuvent avoir des **effets indésirables non spécifiques,** non immuno-médiés, tels que fatigue, nausées et vomissements, céphalées, réactions à la perfusion, généralement bénignes. Les autres effets indésirables sont immuno-médiés et qualifiés d'irAE.

La **fréquence et la gravité** des irAE dépend de la classe thérapeutique et plus précisément de la molécule employée, de son association éventuelle (bi-immunothérapie, ICPI + chimiothérapie), du schéma et posologie d'ICPI employés, du terrain du patient et de la tumeur prise en charge.

De façon globale, la tolérance des différents schémas d'ICPI, par **ordre de toxicité croissante**, est la suivante (83), (111), (107), **(tableau 2)** :

- anti-PD1 et anti PDL1 en monothérapie ont un profil de tolérance similaire (avec une moindre toxicité pulmonaire des anti-PDL1 par rapport aux anti-PD1, du moins chez les patients traités pour cancer bronchique (61),
- anti-CTLA4 en monothérapie,
- bithérapie anti-PD(L)1 + anti-CTLA4, dont la toxicité est à la fois plus fréquente, plus intense et plus précoce qu'en cas de monothérapie, avec des variations en fonction du protocole employé, dépendante notamment de la dose d'Ipilimumab (schéma Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg moins toxique que le schéma inverse).

Tableau 2 : Fréquence des toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement selon différents schémas thérapeutiques, avec ou sans ICPI. Données estimées à partir de méta-analyses et des essais de phase II-III en oncologie digestive

Schéma	% toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement (ordre de grandeur)
Anti-PD(L)1 monothérapie (ex: Nivolumab, Pembrolizumab)	10-20 %
Anti-CTLA4 monothérapie	30 %
Bithérapie anti-PD(L)1 + anti-CTLA4	25-40 % selon molécules et schéma employés
Traitements conventionnels (comparateurs)	45-70 % (chimiothérapie) ; 35-45 % (TKI)
Anti-PD(L)1 + chimiothérapie	60-75 %, dont 2 à 15 % potentiellement attribuables à l'immunothérapie

- traitements conventionnels (la chimiothérapie étant le bras contrôle des études de phase III le plus fréquent, ou parfois un TKI),
- associations anti-PD(L)1 + chimiothérapie, schémas les plus toxiques, mais à peine plus que la chimiothérapie seule.

L'incidence poolée d'effets indésirables de grade 3-4 sous ICPI dans la large méta-analyse de Xu *et al.* (plus de 15 000 patients traités par ICPI pour mélanome ou cancer bronchique dans des essais randomisés contrôlés de phase II ou III) était de l'ordre de (111) :

- 15 % pour le Nivolumab et l'Atézolizumab (ce dernier ayant une seule indication en oncologie digestive, l'hépatocarcinome avancé en association au Bevacizumab, qui en modifie le profil de tolérance),
- 20 % pour le Pembrolizumab,
- 30 % pour l'Ipilimumab.

Par rapport aux traitements conventionnels sans ICPI, les effets indésirables significativement sur-représentés sous traitement par ICPI sont les colites (risque relatif à 7,7), hépatites (RR 1,8), rashs cutanés (RR 2,5), hypothyroïdies (RR 6,8) et pneumonies (RR 4,4) (32).

Tolérance des différents schémas d'immunothérapie dans les études de phase III en oncologie digestive

De façon générale, la tolérance des ICPI en monothérapie dans les essais en oncologie digestive **est excellente, et bien meilleure que celle des traitements conventionnels de référence** (tous grades confondus, et pour les grades élevés). Cela se vérifie dans les études pivot réalisées en cancérologie digestive :

- 22 % de toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement sous Pembrolizumab, *versus* 66 % sous chimiothérapie dans l'essai Keynote-177 (Pembrolizumab en monothérapie *versus* bi-chimiothérapie à base de 5FU +/- bevacizumab ou cetuximab, en 1re ligne de cancers colorectaux dMMR avancés) (13).
- 13 % de toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement sous Nivolumab, *versus* 6 % sous placebo dans l'étude CheckMate 577 (Nivolumab adjuvant après chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie pour cancer œsophagien), chez des patients pourtant fragiles puisqu'exposés précédemment à une radiochimiothérapie néoadjuvante et à une œsophagectomie (59).
- 43 % de toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement sous Atezolizumab + Bevacizumab, *versus* 46 % sous Sorafenib, dans le carcinome hépatocellulaire (étude IMBrave 150). La majorité de ces effets indésirables était à rattacher au Bevacizumab (15 % d'hypertension artérielle) et affectaient, de plus, peu la qualité de vie (hypertension artérielle, cytolyse hépatique, protéinurie) (39).

Dans ces différentes études, les effets indésirables potentiellement liés spécifiquement à l'immunothérapie (irAE) étaient dans une large majorité de grade 1-2, dominés par les dysthyroïdies (≈15 %), les toxicités cutanées et les pneumonies. Les effets indésirables de grade 3-4 potentiellement attribuables à l'immunothérapie avaient une fréquence <10 %, principalement colites, hépatites et toxicités cutanées.

Dans les études sus-citées évaluant un anti-PD(L)1 en monothérapie, aucun décès toxique n'était attribuable à l'immunothérapie.

Même sous bithérapie anti-PD(L)1 + anti-CTLA4, la tolérance reste meilleure que celle du traitement conventionnel, qu'il s'agisse de chimiothérapie cytotoxique ou de TKI. Cela a été montré dans le carcinome hépatocellulaire avancé (étude HIMALAYA) où la double immunothérapie Durvalumab + Tremelimumab s'accompagnait de 26 % d'effets indésirables de grade 3-4 attribuables au traitement, *versus* 37 % pour le comparateur Sorafenib (3). Ces résultats obtenus chez des patients très sélectionnés restent à confirmer dans la pratique clinique de « vraie vie ».

L'association Nivolumab + Ipilimumab a également été étudiée dans les cancers œso-gastriques (étude CheckMate-649 : phase III, adénocarcinomes œso-gastriques avancés en 1re ligne ; schéma non autorisé à ce jour), comparée à une chimiothérapie conventionnelle, avec un profil de tolérance très favorable (38 % de toxicité de grade 3-4 attribuable au traitement, *versus* 45 % sous chimiothérapie) (94).

La posologie employée d'Ipilimumab modifie la toxicité, comme cela a déjà été montré dans d'autres localisations tumorales : par exemple dans l'étude CheckMate-032 (phase I-II, cancers œso-gastriques avancés en 2e ligne et plus), les toxicités de grade 3-4 attribuables au traitement étaient de 47 % sous le schéma Nivo1 + Ipi3 (Nivolumab 1 mg/kg, Ipilimumab 3 mg/kg) contre 27 % sous le schéma inversé Nivo3 + Ipi1 (56).

Tableau 3 : Fréquence des principales toxicités des traitements par ICPI

Les % correspondent aux fréquences approximatives, tous grades et toutes formes cliniques confondus, sous anti-PD(L)1 en monothérapie. La fréquence sous anti-CTLA4 ou sous bithérapie est éventuellement indiquée entre parenthèses.
D'après Haanen, ESMO Guidelines 2022 (46)

Toxicité	Fréquence sous anti-PD(L)1 (en % des patients traités)
Cutanée	>50 %
Endocrinopathies	- hypothyroïdie : 5-10 % (jusqu'à 15 % sous Atezolizumab ; <5 % sous anti-CTLA4) - hyperthyroïdie : <5 % - hypophysite : 1% (5 % sous anti-CTLA4 ; 10 % sous bithérapie) - diabète sucré : 1-2 % - insuffisance surrénalienne périphérique : 1 % (5-10 % sous bithérapie)
Hépatique	5-10 % (25-30 % sous bithérapie)
Digestive (diarrhée / colite, entérocolite)	1-10 % (10-30 % sous anti-CTLA4, 15-30 % sous bithérapie)
Pancréatite aiguë	<5 %
Pulmonaire	<5 % (risque avec anti-PD1 > anti-PDL1 > anti-CTLA4)
Rhumatologique	10 %, formes et sévérité très variables (arthralgies et myalgies fréquentes ; plus rarement rhumatisme inflammatoire)
Neurologique et Musculaire	5 % (<1 % de grades 3-4), dont 50 % d'atteintes neuro-musculaires périphériques et 50 % d'atteintes centrales (10-12 % sous bithérapie)
Cardiaque	<5 % (<1 % de grades 3-4)
Rénale	2-7 % selon schéma
Hématologique	<5 %
Ophtalmologique	<1 %

Enfin, **les associations ICPI + chimiothérapie** présentent une toxicité certaine. Dans les études ayant comparé une association Nivolumab ou Pembrolizumab + chimiothérapie, *versus* chimiothérapie seule, dans les cancers œso-gastriques avancés (études CheckMate 648, 649, et Keynote 590), la fréquence des effets indésirables de grade 3-4 attribuables au traitement était de 60 à 75 %. La majorité étaient attribuables à la chimiothérapie mais leur fréquence était supérieure de 5 à 15 % par rapport au bras chimiothérapie seule, avec 2 % de décès toxiques (1 % sous chimiothérapie seule) (57), (35), (99). Dans l'étude Topaz-1 ayant évalué la chimiothérapie GemCis +/- Durvalumab dans les cancers biliaires, les effets indésirables de grade 3-4 étaient similaires dans les deux groupes, de l'ordre de 65 %, et la sur-toxicité de l'immunothérapie apparaissait négligeable (78).

Nature des effets indésirables immuno-induits

Les effets indésirables immuno-induits les plus fréquents (tableau 3), quel que soit le schéma d'ICPI employé, sont, par ordre de fréquence décroissante et tous grades confondus : cutanés, gastro-intestinaux (colite), hépatiques, endocriniens (hypothyroïdie surtout), et pulmonaires (32).

Les anti-CTLA4 ont une toxicité plus spécifiquement digestive et hypophysaire.

Les anti-PD(L)1 ont un spectre d'effets indésirables plus étendu ; les hypothyroïdies sont particulièrement fréquentes, suivies des toxicités pulmonaires, hépatiques, puis digestives.

Le type d'effet indésirable peut de plus varier selon la tumeur traitée : les toxicités cutanées et coliques sont sur-représentées chez les patients traités pour mélanome, tandis que les toxicités pulmonaires sont plus fréquentes en cas de cancer bronchique (60).

Effets indésirables immuno-induits létaux

Les **effets indésirables graves,** susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital sont : les colites, hépatites, pneumopathies immuno-induites, mais aussi certaines toxicités beaucoup plus rares et inattendues, nécessitant par conséquent d'être connues : cardiaques, neuro-musculaires, hématologiques.

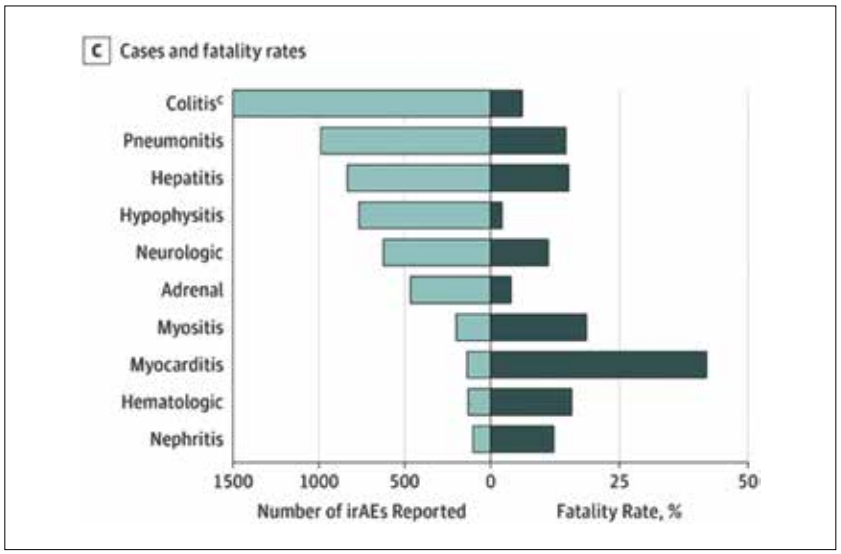
Les atteintes cutanées et endocriniennes, bien que très fréquentes, n'engagent que très rarement le pronostic vital si elles sont correctement reconnues et prises en charge.

L'incidence et la nature des **décès toxiques** (irAE de grade 5) ont été décrites dans la large méta-analyse de Wang *et al.* (107) et l'étude REISAMIC (90). Le **Schéma 1 représente la létalité des irAE, d'après Wang *et al.***

La méta-analyse de Wang a poolé les données issues de la base de pharmacovigilance de l'OMS Vigilyze, des registres de 7 centres académiques de cancérologie de différents pays (3 545 patients, 21 décès toxiques) et de 112 études de phase III (19 217 patients, 122 décès toxiques), soit la description de 756 décès toxiques liés aux ICPI. L'étude REISAMIC est une étude unicentrique prospective ayant inclus tous les patients (N=1187) traités par ICPI à l'Institut Gustave Roussy.

Ces études portaient sur des patients majoritairement traités pour mélanome, puis pour cancer bronchique, puis pour cancer urogénital. Elles confirment que les décès toxiques liés aux ICPI sont moins fréquents qu'avec d'autres thérapeutiques anticancéreuses (chimiothérapies, TKI), avec un

Schéma 1 : Fréquence et létalité des irAE.
À gauche la fréquence des irAE, par type. À droite le % de décès pour chaque toxicité. *D'après Wang et al. JAMA Oncol 2018* (107)



taux d'irAE létaux de l'ordre de 1 %, variable selon le schéma thérapeutique : 0,4 % sous anti-PD(L)1, 1 % sous anti-CTLA4 (majoritairement ipilimumab, avec un effet-dose) et 1,2 % sous combothérapie anti-PD(L)1 + anti-CTLA4 (107), (90), (32).

La cause du décès est également différente selon le schéma thérapeutique. Sous anti-CTLA4, les colites causent 50 à 75 % des décès toxiques, puis viennent les toxicités hépatiques, cardiaques, et pulmonaires. Sous anti-PD(L)1, les pneumopathies immuno-induites sont la 1re cause de décès toxiques (1/3 environ), suivies des toxicités hépatiques, coliques, cardiaques, neurologiques (encéphalite et myasthénie), et plus rarement hématologiques. Les myocardites, heureusement rares, sont l'irAE au plus mauvais pronostic avec une létalité de l'ordre de 50 %, suivies des toxicités pulmonaires (15-25 % de létalité).

Chronologie des irAE

Les irAE les plus précoces sont cutanés et digestifs (souvent dès les premières semaines), puis hépatiques, les atteintes pulmonaires et rénales étant plus tardives. Les atteintes endocriniennes peuvent survenir à tout moment.

Les irAE apparaissent plus tôt sous anti-CTLA4, et d'autant plus en cas de bi-immunothérapie (70).

Il faut toutefois garder à l'esprit la grande hétérogénéité des délais de survenue des irAE, qui **peuvent également être très tardifs,** plus d'un an après l'initiation de l'immunothérapie, **voire parfois après son arrêt** (70).

La survenue des irAE est d'autant plus précoce qu'ils sont graves, en particulier les délais de survenue des irAE létaux sont extrêmement brefs : la médiane de survenue des irAE létaux est de 15 jours après l'initiation d'une bi-immunothérapie par anti-PD1 + anti-CTLA4, et de 40 jours sous monothérapie quelle qu'elle soit. Les décès toxiques surviennent ainsi majoritairement dans les 2 mois suivant l'initiation du traitement (107), (90). La précocité de l'irAE est de plus prédictive du risque de récidive en cas de réintroduction de l'immunothérapie (95). La vigilance du clinicien doit donc être maximale lors des premières perfusions.

Description des toxicités et principes de prise en charge

Principes généraux

La prise en charge en pratique clinique des toxicités de l'immunothérapie a fait l'objet de nombreuses **recommandations de la part des sociétés savantes d'oncologie (ASCO et ESMO notamment)** (92), (46), mais également des différentes spécialités d'organe. Ces recommandations sont assez convergentes, bien que reposant sur un faible niveau de preuve, essentiellement des études rétrospectives et des avis d'experts, autant pour les modalités diagnostiques que pour la prise en charge thérapeutique car il y a peu ou pas d'essais cliniques sur le sujet. Elles ont l'avantage d'être pragmatiques et d'accès facile.

Il est important pour l'oncologue de **constituer son réseau de prise en charge des immuno-toxicités, avec un spécialiste identifié** pour chaque organe « à risque » de toxicité, afin de disposer rapidement d'un interlocuteur sensibilisé à cette « néo-pathologie » en cas de nécessité d'une expertise diagnostique et thérapeutique. Pour le spécialiste correspondant, l'apprentissage de la gestion de ces toxicités s'avère finalement assez similaire aux pathologies dysimmunitaires ou inflammatoires rencontrées dans chacune des spécialités, même s'il existe quelques spécificités. Il faut également garder à l'esprit que malgré la connaissance accumulée concernant les formes les plus fréquentes d'irAE, des toxicités exceptionnelles et inattendues peuvent survenir.

Des RCP de recours dédiées aux irAE se sont mises en place dans les centres experts et sont indispensables pour discuter la prise en charge et colliger les cas graves, rares ou complexes, et envisager les possibilités de réintroduction d'un ICPI après survenue d'un irAE.

Quel que soit l'organe touché, **la démarche diagnostique et thérapeutique procède toujours de la même manière** (92), (46) :

- **Identifier l'irAE et évaluer sa sévérité,** qui doit être gradée en utilisant les échelles du NCCN (de 1 : effet indésirable bénin, à 4 : effet indésirable engageant le pronostic vital, 5 étant le décès toxique) car ces échelles sont à la base de toutes les recommandations de prise en charge et permettent un dialogue facile entre l'oncologue et le spécialiste d'organe.

  Les toxicités de grade 2 représentent souvent une situation charnière nécessitant une évaluation précise et régulière afin de détecter une évolution rapide vers un grade plus élevé, en particulier en cas de bi-immunothérapie ou de survenue précoce.

Dans la reconnaissance précoce de l'irAE, l'éducation du patient est primordiale. Les patients doivent être sensibilisés à la nécessité de signaler tout symptôme nouveau même léger en particulier asthénie, dyspnée, douleurs ou faiblesse musculaire, douleur thoracique… afin d'orienter les examens complémentaires.

- **Affirmer l'imputabilité de l'immunothérapie, en particulier éliminer les diagnostics différentiels** notamment :

- infections (ex : colite à *Clostridioides difficile,* hépatite aiguë virale, pneumonie infectieuse…),
- symptômes en rapport avec la progression tumorale (intérêt du scanner),
- pathologie intercurrente sans lien direct ni avec le traitement ni avec la pathologie tumorale (ex : pathologie lithiasique biliaire, embolie pulmonaire, syndrome coronarien aigu…),
- toxicité induite par un autre médicament en particulier en cas d'association thérapeutique (ICPI + chimiothérapie, ICPI + anti-angiogénique, ICPI + TKI).

  La **biopsie** de l'organe-cible (peau, foie, côlon, rein en particulier) est parfois nécessaire en cas de doute diagnostique ou pour classer plus précisément le type d'atteinte lorsque cela peut modifier le traitement et orienter le choix d'une biothérapie (par exemple pour choisir entre anti-TNFα, anti-CD20 et anti-IL-6R pour certaines atteintes) (69).

  Certains irAE ont un mécanisme auto-immun vrai et la **détection d'auto-anticorps** apporte un élément diagnostique en faveur du mécanisme immuno-induit (ex : anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine pour la myasthénie, anticorps anti-thyroglobuline et thyroperoxydase pour les thyroïdites).

- **Rechercher une multi-toxicité :** Le risque de toxicité multi-organe a été peu évalué dans la littérature. Un 2e irAE serait retrouvé chez 20 à 40 % des patients affectés d'une première toxicité (62), (88), (73). Le plus souvent il s'agit d'une toxicité dermatologique ou d'une anomalie de laboratoire asymptomatique. **Le diagnostic positif d'un irAE doit donc faire systématiquement rechercher d'autres toxicités moins bruyantes** (élévation asymptomatique de la Troponine, cytolyse hépatique, dysthyroïdie infraclinique…). Il faut également connaître l'existence, rare mais extrêmement grave, de l'association myosite + myasthénie + myocardite (dit « syndrome de chevauchement 3M »), et chacune de ces toxicités doit faire rechercher les deux autres.

- **Décider d'hospitaliser le patient.** Les toxicités de grade 1-2 sont généralement gérées en ambulatoire. Certains symptômes peuvent néanmoins justifier une hospitalisation pour être rapidement explorés sans attendre un critère de gravité : douleur thoracique, palpitations, dyspnée, toux, fièvre, asthénie ou déficit musculaire intense, troubles du comportement, perte visuelle brutale doivent être considérés comme des symptômes témoignant d'un possible irAE sévère ou à risque de le devenir et justifient une prise en charge urgente en hospitalisation.

- **Décider de l'arrêt ou de la poursuite de l'immunothérapie.** De façon générale :

- **toxicités de grade 1 :** poursuite de l'immunothérapie, sauf toxicité cardiaque et certaines toxicités neuro-musculaires et hématologiques,
- **toxicités de grade 2 :** en fonction de l'organe affecté et du risque évolutif, soit suspension d'emblée de l'immunothérapie, puis reprise dès que l'effet indésirable est résolu et que la dose de corticoïdes a pu être diminuée sous 10 mg/j, soit poursuite sous surveillance rapprochée.
- **toxicités de grade 3-4 :** arrêt de l'immunothérapie.

  Le risque d'évolution fatale d'une **toxicité cardiaque** sous toutes ses formes (myocardite, trouble conductif, syndrome de Takotsubo…) est si important que dès qu'elle est suspectée, même pauci-symptomatique, l'immunothérapie doit être interrompue, et le patient admis en unité de soins intensifs de cardiologie. De même, certaines toxicités neurologiques et hématologiques imposent l'arrêt du traitement dès la survenue d'une toxicité de grade 1, et dans tous les cas dès un grade 2, et une prise en charge spécialisée précoce.

  Après irAE de grade 3-4, la **reprise ultérieure d'une immunothérapie doit faire l'objet au cas par cas d'une discussion collégiale en RCP dédiée, et avec le patient,** en intégrant la gravité et la précocité de l'irAE, sa probabilité de rechute à la réintroduction, la réponse plus ou moins rapide et complète à son traitement, le schéma sous lequel la toxicité est survenue et la possibilité éventuelle de l'adapter ou de le modifier (par exemple : changement de classe d'ICPI, passage d'une bi-immunothérapie à une monothérapie, changement de dose), la réponse oncologique et les alternatives thérapeutiques (95). Ces éléments ne seront pas discutés ici, mais les «*rechallenges*» sont, en pratique, de plus en plus souvent proposés même après une toxicité de grade élevé, notamment en cas de bonne cortico-sensibilité.

- **Initier une corticothérapie :** une fois les diagnostics différentiels écartés, la quasi-totalité des irAE sont traités en 1re intention par corticothérapie, en sus des mesures symptomatiques.

  Les toxicités endocriniennes (thyroïdite, diabète sucré, hypophysite) font exception : elles ont pour particularité d'être définitives et d'être prises en charge par hormonothérapie substitutive (hormones thyroïdiennes, hydrocortisone, insuline…), sans nécessité d'interrompre l'immunothérapie et sans recours aux corticoïdes (sauf atteinte glandulaire très inflammatoire).

  Plusieurs études suggèrent un impact négatif de la corticothérapie sur la survie lorsque celle-ci est initiée avant le traitement par ICPI (25), (18), ce qui est possiblement la traduction non d'un effet négatif direct de la corticothérapie sur l'efficacité du traitement mais plutôt d'une maladie cancéreuse grave car symptomatique (96). En revanche cet impact négatif de la corticothérapie sur le pronostic oncologique n'est pas retrouvé dans les études rétrospectives lorsque la corticothérapie est introduite pour gérer un irAE (51), (37), (96), (110), (105), (11).

  De façon générale il est recommandé :

- **toxicités de grade 1 :** traitement symptomatique,

- **toxicités de grade 2 :** corticothérapie orale à 0,5-1 mg/kg d'équivalent-prednisone, soit d'emblée, soit en cas de persistance du grade 2 pendant >1 semaine, en fonction de la nature de l'irAE,
- **toxicités de grade 3-4 :** prise en charge spécialisée le plus souvent en hospitalisation, avec une corticothérapie dont la dose d'attaque (entre 1 et 2 mg/kg) et les modalités d'administration (per os ou IV) dépendront de la sévérité clinique.

  Des algorithmes plus précis, propres à chaque toxicité, sont présentés dans les consensus de l'ASCO et de l'ESMO (92), (46).

  Dans la majorité des situations, l'**efficacité de la corticothérapie est jugée après 72 h** de traitement. L'absence d'amélioration fait craindre une corticorésistance. Si le patient a été traité à faible dose et par voie orale, il reste possible d'optimiser le traitement jusqu'à 1 à 2 mg/kg par voie IV, en hospitalisation. En l'absence de réponse après 72 h, il s'agit d'une corticorésistance vraie nécessitant l'ajout rapide d'un traitement immunosuppresseur.

  Après réponse complète à la corticothérapie d'attaque (retour à un grade <1), le **sevrage** est rapidement débuté, après 48 h de traitement, en général conduite sur 4-6 semaines (6-8 semaines pour certaines toxicités sévères), par paliers de 10 mg puis de 5 mg, tous les 3 à 7 jours. Le passage de la forme IV à la forme orale se fait à posologie au moins équivalente. Après une corticothérapie prolongée, une recherche d'insuffisance surrénalienne doit être réalisée avant arrêt complet du traitement (à faire 24 h après la dernière prise, soit au palier de dose de 5 mg/jour de Prednisone, soit après relais par Hydrocortisone 10 mg matin + 5 mg midi).

  La corticothérapie lorsqu'elle doit être prolongée plusieurs semaines nécessite une prévention des risques associés : supplémentation en calcium et vitamine D, prophylaxie infectieuse (notamment de la pneumocystose, nécessaire en cas de corticothérapie ≥ 20 mg/j pendant >4 semaines, ou >30 mg/j pendant >3 semaines), dépistage d'un diabète sucré. La corticothérapie est le principal facteur de risque de complication infectieuse et de complication infectieuse grave sous ICPI (44). Un traitement immunosuppresseur d'épargne cortisonique doit être envisagé en cas de mauvaise tolérance de la corticothérapie, ou chez les patients les plus à risque de complication (hypertension artérielle, diabète sucré, glaucome…).

- **Discuter les alternatives à la corticothérapie**, qui existent pour la majorité des toxicités. Il s'agit d'immunosuppresseurs conventionnels, d'agents biologiques (anti-TNFα, anti-IL6, anti-CD20…) ou d'inhibiteurs de tyrosine-kinase (anti-JAK notamment) **(tableau 4)**. Ces traitements doivent être envisagés précocement en cas de non-réponse à la corticothérapie (corticorésistance) soit dès 72 h de traitement par corticoïdes bien conduit (ils sont alors ajoutés à la corticothérapie), ou plus tard en cas de cortico-dépendance (traitement d'épargne cortisonique) en raison des effets indésirables attendus d'une corticothérapie poursuivie plusieurs semaines à forte dose. Les connaissances sur leur impact éventuel sur le pronostic oncologique et l'efficacité de l'immunothérapie restent limitées, mais les données disponibles sont rassurantes, notamment pour l'infliximab (étude MECOLIT dans le mélanome par exemple) (65), (80).

Les irAE sont extrêmement nombreux et variés. Nous détaillons ici les 4 toxicités les plus fréquentes (cutanée, endocrinienne, digestive, hépatique) et les 4 beaucoup plus rares mais à connaître car susceptibles d'engager le pronostic vital (pulmonaires, cardiaques, neuromusculaires et hématologiques).

Toxicités dermatologiques

La toxicité cutanée est la plus fréquente des ICPI (survenant chez >70 % des patients et représentant >50 % des irAE tous grades confondus dans les études dédiées au mélanome et cancer bronchique) et souvent la plus précoce (6 premières semaines de traitement). Elle est le plus souvent bénigne et ne nécessite que rarement une interruption du traitement (3 % des irAE cutanés sont de grade 3-4).

Les manifestations les plus fréquentes sont un prurit ou un rash maculo-papuleux aspécifique.

Des lésions cutanées plus évocatrices d'un mécanisme immunologique peuvent également survenir (dermatose bulleuse, lésions lupiques, éruption lichénoïde, psoriasis, lésions cutanées de sarcoïdose associées à une atteinte ganglionnaire et/ou viscérale, dermatoses neutrophiliques de type syndrome de Sweet ou pyoderma gangrenosum, etc). Le vitiligo se manifeste surtout chez les patients traités par ICPI pour mélanome.

Il faut néanmoins savoir identifier les exceptionnelles formes graves de toxicité cutanée qui sont similaires aux autres toxidermies : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*), exanthème pustuleux aigu généralisé (PEAG) ; et par ailleurs les vascularites à expression cutanée.

L'évaluation de la gravité repose sur l'**extension cutanée** (>30 % de la surface du corps = grade 3), la présence de **décollements** cutanés ou de **signes généraux** (fièvre, altération de l'état général), d'une **hyperéosinophilie**.

Au cours du traitement par ICPI, un examen cutané et des muqueuses est recommandé.

Les formes classiques (prurit, rash) sont traitées de façon symptomatique (émollients, photoprotection, anti-histaminiques, dermocorticoïdes) pour les grades 1-2. À partir du grade 2, la suspension de l'ICPI et la corticothérapie systémique orale sont discutées. L'avis d'un spécialiste avec réalisation éventuelle d'une biopsie de peau peut être nécessaire dès une toxicité de grade 2, et indispensable à partir d'un grade 3.

Toxicités endocriniennes

Les irAE endocriniens surviennent chez approximativement 10 % des patients sous ICPI (15), (54), à tout moment du traitement. Ils sont dominés par les **hypothyroïdies** notamment sous anti-PD(L)1, suivies des **hyperthyroïdies** (le plus souvent transitoires, précédant l'hypothyroïdie). Les autres manifestations, beaucoup plus rares, sont **l'hypophysite** (avec insuffisance antéhypophysaire ; surtout sous anti-CTLA4), l'**insuffisance surrénalienne périphérique** (de type maladie d'Addison) et le **diabète sucré**.

Tableau 4 : Principaux immunosuppresseurs, immunomodulateurs ou agents biologiques proposés pour la gestion des irAE cortico-dépendants ou résistants.

L'Azathioprine, le Cyclophosphamide, bien que mentionnés dans les recommandations, sont en pratique peu utilisés.

D'après : Martins Lancet Oncol 2019 (69), *Schneider JCO 2021* (92), *Haanen Ann Oncol 2022* (46)

Classe thérapeutique : Principales molécules	Exemples d'utilisation en 1re-2e lignes dans les irAE cortico-dépendants ou résistants
Immuno-suppresseurs conventionnels	
Mycophénolate mofétil (MMF)	Hépatite Rhumatisme inflammatoire Néphrite Pneumopathie Myosite ; Myocardite Certains irAE hématologiques
Anticalcineurines : Ciclosporine, Tacrolimus	Néphrite Certains irAE hématologiques Certains irAE dermatologiques sévères
Méthotrexate	Rhumatisme inflammatoire
Biologiques	
Anti-TNFα : Infliximab	Colite Pneumopathie Rhumatisme inflammatoire Néphrite Uvéite Myocardite
Anti-intégrine α4β7 : Vedolizumab	Colite
Anti-IL6-récepteur : Tocilizumab	Pneumopathie Rhumatisme inflammatoire *ou après échec Anti-TNFα*
Anti-CD20 : Rituximab	Myosite Encéphalite Maladie à IgG4 immuno-induite
Anti-CTLA4 : Abatacept	Myocardite grave
Autres	
Immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses	irAE neurologiques graves : Syndrome de Guillain-Barré ; encéphalites ; myasthénie ; myosite Certains irAE hématologiques (Thrombopénie auto-immune…)
Échanges plasmatiques (plasmaphérèse)	irAE neurologiques graves : Syndrome de Guillain-Barré ; encéphalites ; myasthénie ; myosite

Les symptômes sont ceux habituellement rencontrés dans ces affections, souvent initialement aspécifiques (asthénie, amaigrissement, troubles digestifs…). Des manifestations inflammatoires peuvent se surajouter (troubles visuels, céphalées en cas d'hypophysite ; goitre thyroïdien douloureux). La survenue brutale de l'endocrinopathie, si elle n'est pas correctement dépistée, peut se solder par des tableaux cliniques sévères (insuffisance surrénalienne, acido-cétose diabétique…), ce qui motive les **dosages biologiques systématiques** au cours du suivi.

La distinction des atteintes centrales et périphériques est indispensable pour guider la prise en charge. En particulier, la supplémentation en hormones thyroïdiennes en méconnaissant une insuffisance surrénalienne associée (en cas d'atteinte centrale) peut précipiter une crise d'insuffisance surrénalienne aiguë. En-dehors de la supplémentation d'une hypothyroïdie (avec les précautions usuelles chez les sujets âgés ou cardiopathes), l'avis d'un endocrinologue est le plus souvent nécessaire.

Le traitement par ICPI peut généralement être poursuivi, mais sa suspension peut être nécessaire en cas de grade élevé le temps d'obtenir le contrôle symptomatique de l'endocrinopathie. Le traitement repose sur l'hormonothérapie substitutive (généralement définitive ; ou les anti-thyroïdiens de synthèse en cas d'hyperthyroïdie) et les mesures symptomatiques, mais une corticothérapie systémique peut être nécessaire dans certaines formes très inflammatoires (hypophysite avec signes neurovisuels, goitre inflammatoire par exemple).

Toxicités digestives

L'irAE digestif le plus fréquent est la colite ou entérocolite immuno-induite. **Le côlon est le 2e organe le plus fréquemment touché par l'immuno-toxicité après la peau, et le 1er le plus fréquemment touché par une toxicité de grade élevé**. La diarrhée de tout grade survient chez 35-50 % des patients sous anti-CTLA4 et 10-20 % sous antiPD(L)1. La colite sévère, requérant un traitement spécifique, survient chez 5-10 % des patients sous anti-CTLA4, 2-5 % sous antiPD(L)1, et 10 % sous bi-thérapie, chiffres provenant d'essais majoritairement

conduits dans le mélanome et donc possiblement légèrement supérieurs à la toxicité observée dans d'autres localisations tumorales (106). Les colites sont la cause de 70 % des décès toxiques sous anti-CTLA4 (107) ; on peut toutefois espérer que l'amélioration et notamment la précocité de la prise en charge réduise ce chiffre à l'avenir. Elle peut survenir dès le 1er cycle de traitement par ICPI (en particulier sous anti-CTLA4) mais également à tout moment, y compris après son arrêt (jusqu'à 1 an après l'arrêt d'un anti-PD1). Le risque de colite est majoré par la prise d'AINS (68).

Le symptôme principal est la diarrhée, isolée ou associée à des douleurs abdominales, parfois des rectorragies, de la fièvre. Les formes sévères se présentent comme une colite aiguë grave (signes généraux, retentissement hydro-électrolytique et nutritionnel, risque de perforation colique).

Les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique des colites immuno-induites ont été détaillées dans les recommandations pratiques de l'AGA en 2021 (36). Le gastro-entérologue a un rôle clé à jouer dans la prise en charge de ces patients dès la survenue d'une toxicité de grade 2.

Les diagnostics différentiels infectieux (colite infectieuse à germe entéropathogène classique et surtout à *Clostridioides difficile* ; colite à CMV) doivent être écartés avant l'initiation d'une corticothérapie forte dose (coproculture, PCR sanguine pour le CMV), ainsi qu'une hyperthyroïdie (TSH) devant une diarrhée isolée sous ICPI.

La confirmation diagnostique repose sur la **recto-sigmoïdoscopie avec biopsies. Son intérêt est diagnostique et pronostique.** Les lésions histologiques sont présentes dans le rectosigmoïde dans 95 % des cas (68), permettant d'éviter la plupart du temps une coloscopie complète. L'aspect endoscopique peut être une muqueuse peu modifiée, simplement œdématiée, ou le plus souvent érythémateuse, friable, avec des lésions volontiers diffuses. **La présence d'ulcérations est prédictive de mauvais pronostic et de cortico-résistance** et doit faire envisager une escalade thérapeutique rapide (36), (109), (4). **L'évaluation endoscopique est recommandée dès la survenue d'une toxicité de grade 2** (= 4 à 6 selles en plus /jour par rapport à la normale). Elle est indispensable en cas de grade 3-4 en vue de pouvoir initier une biothérapie, de grade 2 cortico-résistant, ou de doute diagnostique notamment lorsque l'ICPI est associé à un autre traitement potentiellement pourvoyeur de diarrhée (chimiothérapie, TKI). L'anatomopathologie montre un infiltrat inflammatoire mixte très aigu (à polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes), parfois avec des signes d'inflammation chronique, et permet de vérifier l'absence d'argument pour une colite à CMV si la PCR sanguine n'a pas été faite. La calprotectine fécale est également corrélée à la sévérité des lésions endoscopiques mais pose le problème de son accessibilité (4). L'intérêt du scanner est limité sauf suspicion de complication grave (perforation) (36).

Une prise en charge spécifique (suspension de l'ICPI, prélèvement d'un bilan pré-anti-TNFα si non fait en pré-thérapeutique, initiation d'une corticothérapie après élimination des hypothèses infectieuses) est nécessaire dès un grade 2. Le patient doit être **évalué toutes les 72 h** afin d'optimiser le traitement en l'absence d'efficacité. **Le recours à une biothérapie (infliximab 5 mg/kg, le plus étudié et donc le plus souvent recommandé ; ou vedolizumab 300 mg IV,** (5) **doit être rapide en cas de corticorésistance vraie** (corticothérapie IV par méthylprednisolone à 1 mg/kg pendant 3 jours). En effet la corticorésistance est fréquente (1/3 des patients), ces biothérapies ont une efficacité importante (50 % des patients corticorésistants améliorés dès la 1re perfusion d'infliximab) et rapide (amélioration à partir de J3 de la perfusion) (29). Il existe des incertitudes sur la posologie maximale de corticoïdes à employer avant de conclure à une corticorésistance, les recommandations stipulant une dose maximale soit de 1 mg/kg (46), soit de 2 mg/kg, ces schémas n'ayant pas été rigoureusement évalués (36), (92). **Les risques liés à la corticothérapie à forte dose et/ou prolongée ne doivent cependant pas être négligés :** une étude a montré une augmentation de la mortalité par une posologie d'attaque de corticothérapie > 75 mg/j au moment de l'introduction de l'infliximab (29). Initier une biothérapie pour une colite corticorésistante avant le 10e jour de corticoïdes réduit la durée des symptômes, le risque d'hospitalisation, la durée d'exposition aux corticoïdes et le risque de corticodépendance (7). **Le recours précoce à une biothérapie est donc recommandé surtout lorsque l'évaluation initiale clinique et endoscopique témoigne d'une forme grave.**

Comme dans les MICI en poussée grave, les complications thrombo-emboliques sont fréquentes et doivent être prévenues. Les surinfections secondaires notamment à *C.difficile* doivent être régulièrement recherchées car particulièrement fréquentes en cas de rechute des symptômes (29). L'ajout d'antibiotiques à la prise en charge de la colite immuno-induite est inutile et augmente le risque de forme grave (8).

Chez les patients répondeurs à la corticothérapie, celle-ci doit être sevrée en 4-6 semaines. Le recours à une biothérapie doit être envisagé en cas de cortico-dépendance à la décroissance afin de limiter la durée d'exposition aux corticoïdes.

En-dehors des colites immuno-induites, **d'autres formes cliniques de toxicité digestive sont décrites :** (1) colite « microscopique » (plutôt sous anti-PD(L)1 ; plus tardive, tableau clinique de diarrhée isolée avec hypokaliémie, lésions histologiques sans lésions macroscopiques à la rectosigmoïdoscopie ; traitement possible par Budésonide per os) ; (2) gastrites immuno-induites (se manifestant par des douleurs et vomissements ; souvent sévères, corticorésistantes) ; (3) atteintes inflammatoires isolées du grêle : iléite, duodénite, jéjunite ; (4) maladie cœliaque révélée par l'ICPI. De façon rare, une diarrhée sous ICPI peut également être le témoin d'une insuffisance pancréatique exocrine à rechercher par le dosage de l'élastase fécale (36).

Toxicités hépatiques

La toxicité hépatique est fréquente sous tous les ICPI et en règle générale asymptomatique sauf en cas d'ictère, signant alors un grade 3, ou avec des symptômes aspécifiques (asthénie, anorexie, fièvre). Elle survient chez 5-10 % sous mono-ICPI (1-2 % de grades 3-4) et 25-30 % sous bi-ICPI (15 % de grades 3-4). Sa fréquence est également augmentée en cas d'association ICPI + autre traitement, ce qui rend difficile l'identification de l'agent causal (46). Le diagnostic est en général fait lors de la surveillance en routine du bilan hépatique (recommandé avant chaque cure), montrant l'apparition d'une hépatite cytolytique aiguë, cholestatique, ou mixte (52).

Prise en charge, cette toxicité est une cause exceptionnelle de décès.

Les autres causes d'hépatite aiguë doivent être recherchées, en particulier virales (ne pas oublier l'hépatite E !), médicaments et toxiques autres, progression tumorale hépatique ou pathologie vasculaire (imagerie).

Les marqueurs auto-immuns hépatiques sont généralement négatifs. La ponction-biopsie hépatique est nécessaire en cas de doute sur le médicament causal, ou de corticorésistance avant d'initier un traitement immunosuppresseur. Plusieurs formes histologiques sont décrites. Les hépatites lobulaires sont les plus fréquentes ; les hépatites granulomateuses sont notamment décrites sous anti-CTL4A (31). D'autres formes d'irAE hépatiques sont décrites, notamment une atteinte cholangitique des gros canaux, et des maladies à IgG4 immuno-induites.

Les recommandations de prise en charge sont consensuelles bien que reposant sur des données limitées (36), (46), (92).

En cas de toxicité de grade 1, l'ICPI est poursuivi en rapprochant la surveillance du bilan hépatique.

À partir d'un grade 2 (transaminases 3-5N sans ictère), l'ICPI est suspendu et une corticothérapie est initiée après avoir écarté les causes infectieuses.

À partir d'un grade 3 (transaminases 5-20N ou ictère, avec bilirubine < 10N), les patients sont hospitalisés et une corticothérapie forte dose initiée (1-2 mg/kg selon la gravité et notamment la présence d'une insuffisance hépatocellulaire témoignant d'un grade 4).

En cas de corticorésistance (non-réponse à J3), l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est recommandé, sans recommandations très précises sur le choix de la molécule. Le Mycophénolate Mofétil (MMF, Cellcept°) à la posologie de 1 g x 2/jour, bien toléré et rapidement efficace, est le plus souvent cité. L'Infliximab est à éviter en raison d'hépatites médicamenteuses décrites.

Chez les patients répondeurs à la corticothérapie, celle-ci est sevrée en 4-6 semaines.

Toxicités pulmonaires

Les irAE pulmonaires regroupent des entités pathologiques hétérogènes, la plus fréquente étant la pneumopathie interstitielle immuno-induite. Des bronchiolites et des granulomatoses immuno-induites de type sarcoïdose peuvent également survenir. Les pneumopathies immuno-induites sont surtout associées aux anti-PD1, avec une forme sévère chez 1 % des patients traités (majoré en cas de bithérapie). **La présence d'une pathologie respiratoire chronique étant susceptible d'augmenter ce risque**, un avis spécialisé doit être pris chez ces patients avant l'initiation du traitement. Un antécédent de radiothérapie thoracique ne semble pas majorer ce risque (55).

Le symptôme prédominant est la dyspnée, parfois la toux, douleur thoracique, fièvre. **Un scanner thoracique haute résolution doit être réalisé, avec angio-scanner pour éliminer une embolie pulmonaire, et une cause cardiaque à la dyspnée doit être recherchée**. Plusieurs sous-types radiologiques et histologiques sont décrits. Une fois posé le diagnostic radiologique de pneumopathie interstitielle, écarter les causes infectieuses est indispensable (en fonction de la présentation clinique et radiologique), idéalement par lavage broncho-alvéolaire (l'alternative étant l'antibiothérapie probabiliste de 48 h avant toute initiation de corticoïdes).

Les lésions radiologiques asymptomatiques définissent un grade 1, nécessitant une surveillance rapprochée des symptômes respiratoires, de la saturation en O2, la répétition du scanner à 1 mois en l'absence de dégradation clinique, avec suspension de l'ICPI le temps de juger de l'évolution. La nécessité d'une oxygénothérapie définit un grade 3, d'une intubation trachéale un grade 4.

Toxicités cardiaques

Différentes formes d'irAE cardiaques sont décrites, la **myocardite** étant la plus fréquente.

Les dosages systématiques de la troponine chez les patients asymptomatiques traités par ICPI ont révélé une fréquence de ces irAE de l'ordre de <5 % des patients. Les formes graves sont rares (<0,1 % des patients sous anti-PD(L)1 et <0,5 % des patients sous bithérapie anti-PD1+anti-CTLA4) même si, compte tenu de la rareté de l'événement, son incidence ne peut être établie précisément. Il s'agit de l'irAE ayant la létalité la plus élevée (≈50 %), par mort subite sur trouble du rythme ou conductif, ou par défaillance cardiaque avec choc cardiogénique. Les myocardites, péricardites, vascularites cardiaques, troubles conductifs aigus, sont en général précoces (75 % au cours des 4 premiers cycles de traitement). D'autres manifestations cardiaques peuvent survenir plus tardivement (arythmies, accidents coronariens aigus, défaillance cardiaque immuno-induite non inflammatoire).

Le diagnostic d'irAE cardiaque est suspecté devant une dyspnée, douleur thoracique, palpitations, malaise, asthénie intense, œdèmes périphériques… Les symptômes sont parfois masqués par ceux d'un autre irAE (hyperthyroïdie, pneumopathie, myosite…).

Le diagnostic positif de myocardite repose sur une combinaison de critères cliniques, ECG, élévation de la troponine, et imagerie (échocardiographie en 1re intention, éventuellement complétée d'une IRM cardiaque et/ou d'un TEP scanner cardiaque, voire d'une biopsie endomyocardique).

Les critères diagnostiques et pronostiques ont été publiés par l'*International Cardio-Oncology Society* (48) et repris par les consensus de l'ASCO et de l'ESMO.

Tout patient suspect d'irAE cardiaque doit être admis en soins intensifs de cardiologie et scopé. L'ICPI est stoppé jusqu'à confirmation ou infirmation du diagnostic. L'embolie pulmonaire et le syndrome coronarien aigu sont les principaux diagnostics différentiels. La prise en charge très spécifique de ces patients n'est pas détaillée ici.

Après irAE cardiaque, **l'arrêt de l'ICPI est en général définitif,** mais certaines formes cliniques (ex : péricardite) permettent d'envisager une reprise, après discussion en RCP.

La prévention des formes létales d'irAE cardiaques repose sur leur détection précoce. Le mode de suivi des patients n'étant pas consensuel, un groupe d'experts français en cardio-oncologie a publié en 2020 une proposition d'approche pragmatique du suivi cardiologique des patients sous ICPI en s'appuyant sur les recommandations de différentes sociétés savantes (ASCO 2018, ESMO 2020, European Society of Cardiology 2016) (12). Deux stratégies de surveillance sous

traitement ont été proposées, sans positionnement préférentiel des experts, après une évaluation cardiovasculaire de base : (1) dosage systématique de la troponine + ECG à chaque cure, ou (2) surveillance clinique attentive des symptômes cardiovasculaires éventuels, et dosage troponine + ECG seulement en cas de symptôme, ou systématiquement en cas de survenue de tout autre irAE.

Toxicités neurologiques et musculaires

Elles sont rares (<5 %) mais d'une grande variété. Elles peuvent concerner le **système nerveux central** (méningites aseptiques, les plus fréquentes ; encéphalite), **périphérique** (principalement polyneuropathies axonales longueur-dépendantes, ou démyélinisantes ; polyradiculonévrite de type syndrome de Guillain-Barré ; paralysie des paires crâniennes ; neuropathie autonome…) **ou musculaire** (myasthénie ; myosite).

Les atteintes musculaires (myosite, myasthénie ; parfois associées) sont évoquées devant une fatigabilité musculaire, des signes ophtalmologiques (diplopie, ptôsis). Elles doivent faire évaluer rapidement le risque d'atteinte de la déglutition et de la fonction respiratoire susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, et rechercher une myocardite compte tenu de son association fréquente.

Dans tous les cas, devant la suspicion d'irAE neurologique, un avis spécialisé urgent doit être pris et le traitement par ICPI suspendu jusqu'à confirmation ou infirmation du diagnostic. Pour certains irAE de grade 1 (myosite, neuropathie périphérique), après l'évaluation neurologique, l'ICPI peut être poursuivi sous surveillance rapprochée, mais il est arrêté dans toutes les autres formes à risque d'évolution rapide (myasthénie, Guillain-Barré, encéphalite…). Les recommandations de l'ASCO détaillent la conduite à tenir pour chaque tableau neurologique (92).

Toxicités hématologiques

Elles sont rares (<5 %) mais potentiellement graves car se manifestant le plus souvent de façon très brutale et d'emblée sévère (>70 % de grades 3-4) (33), (71). Elles surviennent presque exclusivement sous anti-PD(L)1. Elles se manifestent par une ou des cytopénies de mécanisme varié, central ou, le plus souvent, périphérique (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique immunologique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique, neutropénie…). Chez les patients traités par une association ICPI + chimiothérapie, l'identification de l'étiologie immunologique des cytopénies peut s'avérer particulièrement difficile.

D'autres formes peuvent survenir, comme des hyperéosinophilies souvent modérées et asymptomatiques, des troubles de la coagulation par hémophilie acquise, ou le syndrome d'activation macrophagique (=lymphohistiocytose hémophagocytaire) qui associe forte fièvre, hépato-splénomégalie, cytopénies profondes, hyperferritinémie et hypertriglycéridémie (34).

Un avis hématologique rapide est nécessaire, avec réalisation d'un médullogramme. L'ICPI est suspendu dès la suspicion diagnostique. Sa reprise ultérieure est souvent compromise par la persistance d'anomalies prolongées de la NFS et un risque élevé de rechute en cas de ré-exposition au traitement.

Facteurs de risques des irAE, contre-indications à l'immunothérapie, populations particulières

Très peu de situations cliniques représentent une contre-indication vraie à initier un traitement par immunothérapie. Il s'agirait de situations exposant *a priori* à un risque particulièrement élevé d'irAE grave, or le risque d'irAE est dans la majorité des cas imprévisible et peu de facteurs prédictifs forts de ce risque ont été identifiés malgré un nombre élevé d'études ayant tenté d'en dégager. Les facteurs démographiques et de terrain (sexe, âge, mais aussi indice de masse corporel, comorbidités « ordinaires », formule leucocytaire et en particulier balance neutrophiles/lymphocytes) ne modifient pas suffisamment significativement ce risque pour être pris en considération dans la décision thérapeutique (58), (24). Certains paramètres identifiés comme modifiant le risque de toxicité sont encore controversés et inutilisables en pratique clinique (terrain HLA, profil cytokinique, composition du microbiote intestinal).

Nous discutons ici certaines situations cliniques ou populations particulières (toutes bien sûr exclues des essais cliniques) susceptibles d'impacter la décision d'initier ou non une immunothérapie :

- patients ayant une maladie auto-immune (MAI) préexistante,
- patients fragiles du fait de leur état général (*performans status*), du grand âge ou de comorbidités médicales majeures (insuffisance d'organe sévère),
- les populations rares et particulières : transplantés d'organe, patients infectés chroniques.

Patients avec maladie auto-immune (MAI) préexistante

Les patients ayant une MAI préexistante à l'initiation de l'ICPI représentent une situation fréquente et parfois difficile. Ces patients étaient exclus des essais et on ne dispose que de données de cohortes, essentiellement rétrospectives avec des effectifs de l'ordre de 100-200 patients, de quelques études cas-contrôles et méta-analyses (85), (90), (49), (50), (100), (30), (45), (112), (2). Ces études, qui présentent néanmoins de nombreuses limites, montrent : **(1) un risque majoré de poussée de la MAI sous ICPI ; (2) un risque majoré d'irAE chez les patients avec MAI.** Poussée de la maladie ou toxicité du traitement conduisent à un taux d'arrêt du traitement de l'ordre de 15-20 % dans cette population (50), (45) **; (3) une efficacité de l'immunothérapie paraissant similaire aux patients sans MAI, voire peut-être supérieure** (non développé ici).

(1) Le risque de poussée de la MAI a été le plus largement rapporté (85), (86), (50), (100), (30) (45). Selon les séries, ce risque va de 15 à 50 % (**le plus souvent 20-30 %**), traduisant l'hétérogénéité de ces populations. Ces patients étaient traités par monothérapie, surtout anti-PD(L)1, pour quelques petites séries par anti-CTLA4, pratiquement jamais par bithérapie, ou par association ICPI + autre traitement anti-tumoral. Ces études ont concerné de façon exclusive, ou quasi-exclusive, des patients traités pour mélanome, ou

pour les séries plus récentes, pour un cancer bronchique. Le type de cancer traité étant susceptible de modifier le risque d'irAE, il est possible que celui-ci puisse également modifier, dans un sens ou dans l'autre, le risque de poussée de MAI sous ICPI.

Dans la majorité des séries, ces poussées étaient décrites comme « peu sévères » et « facilement contrôlables » par les traitements usuels. Ces commentaires plutôt rassurants des auteurs doivent être pondérés, pour plusieurs raisons.

D'abord, ces patients avaient une MAI « contrôlée » lors de l'initiation de l'ICPI, et probablement peu sévère – voire parfois éteinte – comme en témoigne la faible proportion sous traitement de fond immunosuppresseur (ou sous corticostéroïdes) à l'initiation de l'ICPI (20 à 40 % seulement des patients dans la majorité de ces séries) (45). Ces études étant des séries rétrospectives, il s'agissait de patients ayant une MAI suffisamment peu sévère pour que l'oncologue ait pris le risque de les traiter par ICPI. Or, l'intuition selon laquelle la sévérité préalable de la MAI majore le risque de poussée sous ICPI paraît confirmée (50), (9). La présence d'un traitement spécifique de la MAI à l'initiation de l'ICPI ne permet pas de prévenir la survenue d'une poussée, ce qui peut tout simplement traduire le fait que le risque de poussée est important chez les patients dont la MAI est suffisamment active pour nécessiter un traitement de fond (86), (50).

Surtout, la très grande majorité de ces patients présentait une MAI dermatologique, rhumatologique ou endocrinologique ne risquant pas d'engager le pronostic vital en cas de poussée : psoriasis, rhumatisme inflammatoire, dysthyroïdie auto-immune. Les patients avec **maladie inflammatoire intestinale (MICI)** pouvaient représenter 10 à 20 % des patients de ces séries, et une étude rétrospective dédiée a été consacrée à cette population (9) : 102 patients (moitié RCH et moitié maladie de Crohn) tous en rémission depuis plusieurs années, et seulement 22 % sous traitement immunosuppresseur ou biologique à l'initiation de l'ICPI. Le risque de poussée de la maladie digestive apparaît plus élevé chez ces patients, avec 35-40 % de poussée digestive / colite toxique, dont la moitié de grade 3-4 et conduisant à une hospitalisation, et quelques cas de perforation colique (85), (9). Le lupus érythémateux systémique représentait au mieux 5-10 % de ces séries, mais l'hétérogénéité de cette pathologie permet difficilement d'en tirer la moindre conclusion. Enfin, les MAI rares et potentiellement graves (telles que vascularites, myosites, myasthénie, sclérose en plaques, cytopénies auto-immunes, hépatite auto-immune, pneumopathies interstitielles diffuses…) ne représentaient chacune que quelques pourcentages des patients de chacune de ces séries, voire étaient totalement absentes.

(2) Le risque global d'irAE est significativement majoré par un terrain dysimmunitaire (103), (112), (86), (49). Dans les séries cas-contrôle, appariant patients porteurs de MAI et patients en étant indemnes, traités par ICPI, le risque de survenue d'un irAE (apprécié par l'*odds ratio*, ou le *hazard ratio*) est globalement multiplié par un facteur 1,5 à 4. Ces patients ont un risque plus élevé de multitoxicité et la survenue des irAE peut être plus précoce. **Néanmoins, la majorité de ces irAE apparaît bénigne.** Le risque d'irAE grave (grade 3-4) augmente quantitativement moins que le risque d'irAE tous grades confondus. Le taux d'arrêt de l'ICPI et la mortalité des patients avec MAI n'est pas significativement différente de celle des patients contrôles dans une étude française rétrospective ayant apparié 110 patients avec MAI à 330 contrôles (86).

En synthèse, tous les patients porteurs de MAI ne doivent pas être *a priori* exclus des traitements par immunothérapie. Ces patients sont certes exposés à un risque majoré d'irAE mais qui restent majoritairement non graves, et donc gérables selon les algorithmes usuels. Ils sont surtout exposés à un risque de poussée de leur maladie auto-immune et ce risque doit être précisément apprécié par une réflexion multidisciplinaire, au cas par cas, en particulier au sein d'une RCP dédiée. Ils doivent être évalués par le spécialiste d'organe et la décision doit être prise en considérant la gravité de la maladie tumorale, le bénéfice attendu de l'immunothérapie, ses alternatives, mais aussi de façon précise l'histoire de la MAI, sa sévérité, son caractère contrôlé ou non, la possibilité de poursuivre ou d'introduire un traitement spécifique de celle-ci sans nuire à l'efficacité de l'immunothérapie. **Les données sont assez rassurantes pour les MAI les plus fréquentes et potentiellement les moins graves** (rhumatologiques, dermatologiques, endocriniennes). **Il convient d'être plus prudent chez les patients ayant une MAI mal contrôlée, ou antérieurement grave, ou difficile à traiter, ou susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'altérer sévèrement la qualité de vie en cas de poussée** (MICI, MAI plus rares et plus graves pour lesquelles les données sous ICPI sont très peu nombreuses).

Sous ICPI, les patients porteurs d'une MAI doivent être suivis de façon rapprochée. Une stratégie de mise en place, préalablement à l'initiation de l'immunothérapie, d'une biothérapie la plus spécifique possible de la MAI est défendue par Haanen *et al.* (45) en raison notamment des données suggérant une altération du pronostic global en cas de traitement préalable à l'ICPI par corticostéroïdes >10 mg/j, ou par immunosuppresseurs conventionnels (100). Cette stratégie reste à valider de façon prospective.

L'impact clinique de la **présence de marqueurs biologiques d'auto-immunité** (tels que Facteurs antinucléaires, Facteurs rhumatoïdes, Anticorps anti-thyroglobuline ou anti-peroxydase) **chez des patients asymptomatiques, avant initiation d'un traitement par ICPI, est controversé.** Cet élément est inconstamment associé à une majoration du risque d'irAE, en particulier cutanés et thyroïdiens, mais également inconstamment associé à un meilleur pronostic oncologique sous ICPI, dans des études de faible niveau de preuve (101), (16). Il n'apparaît pas associé à un sur-risque d'irAE graves. **Par conséquent le dosage de ces marqueurs n'apparaît pas utile en pratique clinique puisqu'il ne modifie pas la prise en charge des patients.**

Enfin, une situation particulière est celle des manifestations auto-immunes liées à un **syndrome paranéoplasique**. Les syndromes paranéoplasiques les plus fréquents sont neurologiques, neuromusculaires ou ostéo-articulaires (encéphalite, syndrome de Lambert-Eaton, ostéoarthropathie hypertrophiante, dermatomyosite). Il existe un risque d'aggravation du syndrome paranéoplasique sous ICPI, retrouvé dans 50 % des cas dans une étude issue de la base française de pharmacovigilance (67). L'introduction d'une immunothérapie dans cette situation rare doit faire l'objet d'une discussion en RCP de recours.

Patients fragiles : altérés, âgés, ou avec comorbidités

Les patients fragiles représentent une situation clinique difficile. On peut redouter que la survenue d'un irAE grave impacte fortement leur pronostic et leur qualité de vie. On peut également craindre une moindre efficacité des ICPI, du fait de l'altération de la réponse immune avec l'âge (immuno-sénescence) ou en cas d'état nutritionnel dégradé. Enfin, chez ces patients le pronostic global n'est pas lié qu'à la maladie cancéreuse, et l'utilité du traitement anti-cancéreux pose question.

Il n'y avait en général pas de limite d'âge à l'inclusion dans les essais d'ICPI de phase II-III, mais les patients avaient en règle un très bon état général, avec un *performans status* (PS) ECOG 0 ou 1. Les patients âgés étaient largement sous-représentés dans ces études cliniques : l'âge moyen des patients inclus dans les études pivot d'immunothérapie dans les cancers bronchiques était de 10 ans inférieur à l'âge de survenue de cette pathologie dans la population occidentale (41).

La cohorte REISAMIC apporte des données « de vraie vie » particulièrement intéressantes sur les **facteurs associés plus spécifiquement au risque d'irAE grave ou de décès toxique** (90). Cette cohorte monocentrique a inclus de façon prospective tous les patients traités par anti-PD(L)1 – majoritairement en monothérapie – à l'Institut Gustave Roussy, soit 1 187 patients (environ 2/3 de mélanomes et 1/3 de cancers bronchiques, <10 % de cancers autres). Elle s'est intéressée à l'identification des facteurs significativement associés au risque de survenue d'un irAE de grade 4 (très sévère) ou 5 (décès toxique), par rapport au risque d'irAE moins grave (de grade 1 à 3). L'origine toxique des décès était évaluée au cas par cas après enquête de pharmacovigilance. **Un *performans status* ECOG ≥ 2 apparaissait particulièrement corrélé au risque de toxicité grave :** 29 % des patients présentant un irAE de grade 4-5 avaient un PS≥ 2, *versus* seulement 5,8 % des patients présentant un irAE de grade 1 à 3 (p=0,0004). **Une hypo-albuminémie** <35 g/L, témoin de la fragilité nutritionnelle, était également significativement associée à une fréquence plus élevée d'irAE très grave.

Une méta-analyse systématique de la littérature (102) a comparé la survie, la réponse tumorale et les effets indésirables chez 26 442 patients traités par ICPI dans des études interventionnelles ou (majoritairement) observationnelles pour un cancer bronchique, en fonction de leur PS ≤ 1 ou ≥ 2 (ces derniers représentant 15 % des patients de la méta-analyse). Contrairement à REISAMIC, les données de toxicité (disponibles pour 7 300 patients) n'étaient pas significativement différentes en fonction du PS (toutefois, le grade des irAE n'était pas détaillé). Le taux de réponse tumorale objective n'était également pas impacté par le PS, en revanche le taux de contrôle tumoral, la survie sans progression et la survie globale étaient nettement réduits en cas de PS ≥ 2.

La divergence de ces résultats concernant le risque de toxicité pourrait être expliquée par l'hétérogénéité des causes conduisant à une altération du PS ≥ 2 : patients altérés du fait de la maladie tumorale, ou de leurs comorbidités, ou de leur âge.

Les données sur l'utilisation des ICPI chez les **sujets âgés** sont également limitées. Les analyses en sous-groupe en fonction de l'âge dans les études pivot manquent de puissance pour être informatives. Les séries décrivant plus spécifiquement le devenir sous ICPI des patients âgés sont majoritairement des séries rétrospectives ne permettant pas de comparaison aux sujets plus jeunes. Une large étude multicentrique rétrospective européenne et américaine (76) a décrit 928 patients de plus de 80 ans (âge médian 83 ans) traités par ICPI en monothérapie (85 % par anti-PD1 ; 1/3 pour mélanome, 1/3 pour cancer bronchique, 1/3 pour autre cancer). Le devenir oncologique, stratifié en fonction du type de cancer traité, n'était pas différent entre les patients de 80-85 ans et ceux >85 ans. 40 % des patients présentaient au moins un irAE de grade ≥1, et 12 % au moins un irAE de grade ≥3, avec 16 % d'arrêt de traitement pour ce motif. La fréquence des irAE et leur gravité ne différaient pas entre les différentes tranches d'âges, même s'ils conduisaient plus fréquemment à un arrêt thérapeutique chez les >90 ans. **Ce profil de tolérance ne semble donc pas très différent de celui des sujets plus jeunes, avec le biais de patients sans doute très sélectionnés**.

L'étude prospective observationnelle ELDERS (42) a comparé le devenir de 2 groupes de 70 patients, d'âge < ou > à 70 ans, traités par ICPI (monothérapie, >90 % par pembrolizumab) pour un cancer bronchique ou un mélanome. L'objectif principal était la survenue d'irAE de grade ≥3. La moitié des patients de la cohorte >70 ans présentait une fragilité gériatrique détectée par le questionnaire G8, avec en particulier plus de comorbidités et de poly-médication. Néanmoins le risque d'irAE de grade ≥3 n'était pas significativement différent entre les 2 cohortes d'âge. En revanche, le score G8 était prédictif du risque d'hospitalisation et de mortalité.

Un sur-risque de toxicité chez les sujets âgés est en revanche attendu en cas d'association ICPI + chimiothérapie, comme cela a été décrit pour les cancers bronchiques (41). Dans les études ayant évalué l'association ICPI + chimiothérapie dans les cancers œso-gastriques (Keynote-590; Checkmate-648 et 649), l'âge médian des patients était de 63-64 ans, avec de l'ordre de 40 % de >65 ans (précisé dans Keynote-590 et Checkmate-649). Le devenir plus spécifique du sous-groupe des patients >65 ans n'est pas détaillé.

Au total, les données disponibles chez les sujets très âgés ne font pas de l'âge une contre-indication *a priori* à la prescription de l'immunothérapie, mais la fragilité gériatrique doit être prise en considération. Une prudence particulière s'impose quant à l'utilisation de l'association ICPI + chimiothérapie compte tenu du manque de données chez les sujets âgés et de la toxicité particulièrement élevée de ces schémas. En revanche, un *performans status* altéré ≥2 est associé dans certaines études à une sur-toxicité de l'immunothérapie et en particulier à une majoration du risque d'irAE très graves. Cet élément doit être pris en compte, surtout que le pronostic oncologique en cas de PS ≥ 2 est systématiquement altéré.

Enfin, la question se pose du **risque d'irAE en cas de pathologie d'organe préexistante (cœur – poumon – rein - foie).** Les ICPI étant des anticorps monoclonaux, leur clairance n'est ni hépatique, ni rénale. Une modification de la pharmacocinétique par une insuffisance rénale ou hépatique chronique n'est donc pas attendue. En revanche peut se poser la question d'un éventuel risque de sur-toxicité chez les patients présentant une comorbidité d'organe majeure.

Les patients atteints de **pathologie respiratoire chronique** (pneumopathie interstitielle, mais aussi BPCO, asthme), **fumeurs actifs ou ayant une histoire de tabagisme important, ont un risque augmenté de pneumopathie immuno-induite sous anti-PD(L)1** (113), (14), (24). Ces résultats proviennent majoritairement d'études consacrées au cancer bronchique, situation exposant à un sur-risque de toxicité pulmonaire, il est donc incertain qu'ils puissent être extrapolés aux patients traités pour d'autres types de cancers. De plus, même dans le cancer bronchique, cette situation ne contre-indique pas un traitement par ICPI ce d'autant que la survenue de ce type de toxicité a pu être identifiée comme associée à un meilleur pronostic oncologique (47).

Les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète), **cardiopathies** (notamment ischémique), l'**insuffisance rénale chronique** sont inconstamment rapportés comme susceptibles de majorer, respectivement, le risque d'irAE cardiaque, et rénal. L'augmentation du risque d'irAE en général par l'insuffisance rénale chronique est débattue (24). Une cardiopathie chronique est tout de même retenue par l'European Society of Cardiology comme un facteur de risque de cardiotoxicité en cas d'immunothérapie, justifiant une évaluation échocardiographique avant traitement, sans modifier le suivi sous traitement (66).

Chez les **patients cirrhotiques** traités pour hépatocarcinome, la cirrhose doit être parfaitement compensée. Dans l'étude de phase III IMBrave 150 (Atézo+Béva *vs.* Sorafenib), comme dans l'étude Himalaya (Durva+Treme *vs.* Sorafenib) tous les patients étaient Child-Pugh A, et les 3/4 étaient A5. Quelques études (une de phase I/II pour le Nivolumab, et des séries rétrospectives) ont inclus de petits effectifs (<50 patients) de patients Child-Pugh B (89), (27), (64), (91) traités par mono-immunothérapie (Nivolumab, Pembrolizumab, ou Atézolizumab + Bevacizumab). Le profil de tolérance paraissait similaire à celui des patients Child-Pugh A, en revanche la survie globale était fortement altérée chez les patients Child-Pugh B, en moyenne réduite de moitié. Le pronostic de ces patients est donc dominé par la sévérité de la maladie hépatique.

Au total, la présence d'une pathologie chronique respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, doit engager à la prudence et à une surveillance rapprochée sous traitement compte tenu surtout du risque de décompensation plus sévère en cas d'irAE touchant ces organes, mais ne constituent pas une contre-indication à l'immunothérapie. Une augmentation du risque d'irAE touchant plus spécifiquement ces organes est retrouvée de façon inconstante en particulier pour les pathologies respiratoires, cardiaques, et l'insuffisance rénale chronique. Les patients cirrhotiques ne semblent pas présenter de majoration de la toxicité hépatique sous ICPI mais le pronostic des patients cirrhotiques Child-Pugh B ou C est dominé par celui de leur maladie hépatique. Dans le carcinome hépatocellulaire avancé, l'AMM des associations Atézolizumab + Bevacizumab et Durvalumab + Tremelimumab a été octroyée pour des patients ECOG 0 à 1 et Child-Pugh A. **Un score de Child-Pugh B ou C reste donc à ce jour une non-indication à un traitement à base d'immunothérapie** (17).

Populations particulières : patients transplantés, patients infectés chroniques (VIH, VHB, VHC)

Les patients **transplantés d'organe solide** traités par ICPI ont un risque élevé de perte de leur greffon, avec survenue d'un rejet chez 40-50 % des cas (28), même si ce risque semble pouvoir être atténué par l'adaptation du traitement anti-rejet (20). Ce risque ne pouvant être « facilement » pallié que pour les transplantés rénaux par l'hémodialyse, ces patients sont donc, en règle générale, contre-indiqués à l'immunothérapie.

Les données concernant l'utilisation des ICPI chez les **patients affectés d'une infection virale chronique (VIH, VHB ou VHC) sont rassurantes** en termes d'évolution de l'infection virale, d'effet indésirable du traitement, et d'efficacité de celui-ci.

Les patients vivant avec le **VIH** étaient exclus des essais cliniques évaluant les ICPIs en oncologie, en-dehors de petites études de phase I dédiées à cette population (97), (104), (10). En revanche, des séries rétrospectives de plus en plus nombreuses apportent des données rassurantes : **(1) l'immunothérapie n'impacte pas significativement l'infection par le VIH,** en particulier en terme de charge virale et de taux de Lymphocytes T CD4 (même si les espoirs initiaux que l'immunothérapie puisse favoriser la clairance virale ont été déçus : (1) ; **(2) la présence d'une infection par le VIH ne paraît pas significativement modifier, ni le risque de survenue d'un irAE, ni l'efficacité de l'immunothérapie,** et les taux de réponse thérapeutique dans cette population paraissent similaires à ceux observés chez les patients non infectés, avec des réponses thérapeutiques objectives y compris chez des patients ayant un taux de Lymphocytes T CD4 bas (dans la limite de l'absence d'étude cas-contrôle).

Plusieurs petites séries rétrospectives ont relaté le devenir des patients affectés, ou antérieurement affectés, d'une **hépatite chronique B ou C** (74), (93), (81), (75). La présence d'une hépatite B ou C, active ou guérie, ne modifiait pas le risque d'irAE hépatique de grade 3 ou 4. Chez les patients guéris d'une hépatite B, ou en cours de traitement antiviral B ou C, il n'était pas décrit de réactivation ou d'aggravation de l'infection virale. Les deux grandes études de phase III ayant évalué l'immunothérapie dans le carcinome hépatocellulaire ont inclus 20 à 50 % de patients infectés par le VHB ou le VHC (études IMBrave150 et Himalaya ; les patients co-infectés étaient exclus). Les données concernant les patients infectés de l'étude IMBrave150 (Atézolizumab-Bevacizumab) ont fait l'objet d'une analyse *post-hoc* (53) : la sécurité d'emploi globale du traitement ne semblait pas différente chez ces patients par rapport à l'ensemble de la cohorte. Le risque de survenue d'un effet indésirable hépatique quel qu'il soit paraissait également similaire quel que soit le statut virologique du patient (de l'ordre de 15 % tous grades confondus dont 7 % d'hépatites immuno-induites traitées par corticothérapie). Le risque de réactivation virale (re-positivation, ou majoration significative de la charge virale) était faible et sans aucune poussée cytolytique. Par ailleurs, dans le carcinome hépato-cellulaire, l'étiologie virale de la cirrhose et en particulier l'hépatite B apparaît favorable à la réponse thérapeutique aux ICPI (21), (82), (23).

En synthèse, le statut viral VIH, VHB et VHC doit être connu à l'initiation de l'ICPI et pris en charge de façon adéquate, mais ces infections chroniques ne sont pas des contre-indications à un traitement par ICPI.

Des recommandations sur la conduite à tenir chez d'autres populations particulières (greffés de moelle, femmes enceintes ou allaitantes…) sont disponibles dans les *Supplementary material* des recommandations de l'ESMO (46).

Interactions médicamenteuses de l'immunothérapie

Les ICPI étant des anticorps monoclonaux, ils n'ont pas d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique.

En revanche, **certains médicaments sont susceptibles de majorer le risque de toxicité de l'immunothérapie, ou d'en réduire l'efficacité : l'initiation d'un traitement par ICPI doit donc être l'occasion de « nettoyer » l'ordonnance**, de sensibiliser le patient aux risques d'automédication, et les prescripteurs à limiter les prescriptions médicales au strictement indispensable.

Les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** sont significativement associés au risque de toxicité rénale des ICPI et à un plus mauvais pronostic de cette atteinte rénale (40), (98), (22). Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** majorent le risque de toxicité digestive et rénale (68), (40), (22).

Nous ne détaillons pas ici les médicaments qui, prescrits avant l'initiation de l'ICPI, sont susceptibles d'altérer la réponse thérapeutique, tels qu'antibiotiques, glucocorticoïdes > 10 mg/j d'équivalent-prednisone, IPP, psychotropes (63), (26) mais de façon intéressante, la plupart de ces traitements ont également été identifiés comme associés à une réduction significative du risque global d'irAE, suggérant un réel impact sur la réponse immune (63).

Bilan préthérapeutique

Le **bilan pré-thérapeutique** inclue le recueil précis des antécédents médicaux (en particulier de maladie auto-immune, dont l'historique doit être précisé, les comorbidités notamment cardiaques, respiratoires, rénales, hépatiques, endocriniennes, les facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents thromboemboliques), les traitements habituels ou ponctuels. L'état cutané et le transit habituel du patient sont évalués avant l'initiation du traitement.

Le bilan paraclinique à réaliser à l'initiation puis lors du suivi sous traitement a été précisé par différentes sociétés savantes et consensus d'expert. Il diffère légèrement d'une référence à une autre mais on peut en retenir qu'il faut :

- un **bilan biologique standard** (hémogramme, fonctions rénale avec protéinurie, hépatique…),
- **une imagerie thoracique** (radiographie thoracique au minimum, mais le scanner est le plus souvent disponible dans le bilan d'extension),
- un **bilan endocrinien** de base assez complet d'exploration des axes thyréotrope et corticotrope, et le dépistage d'un diabète sucré,
- une **vigilance particulière quant au risque de toxicité cardiologique**, qui peut se manifester de façon initialement fruste et insidieuse avant d'engager le pronostic vital. Le bilan de référence minimal inclue un **dosage de la Troponine cardiaque (cTn) et un ECG pré-thérapeutiques**. Le tracé ECG de référence est conservé dans le dossier du patient, et un exemplaire lui est remis qu'il doit avoir sur lui, afin de pouvoir servir à tout moment de comparateur. La réalisation systématique d'une échocardiographie et d'un dosage du nt-pro-BNP est recommandée par l'ESMO mais pas par les autres sociétés, mais cette précaution apparaît indispensable dans les situations les plus à risque : double immunothérapie, combinaison immunothérapie + anthracycline ou + anti-angiogénique, cardiopathie pré-existante.
- de façon plus discutée, le dépistage d'une Infection Tuberculeuse Latente par une IDR à la Tuberculine ou un **Quantiféron**°, dans l'hypothèse qu'il faille recourir à un traitement anti-TNFα. Cette attitude n'est pas consensuelle mais peut être conseillée notamment avant initiation d'une double immunothérapie, la plus à risque de toxicité digestive.

Bien que cela soit couramment pratiqué et stipulé dans certaines recommandations, **il n'est pas utile de rechercher à titre systématique des stigmates biologiques d'auto-immunité** (anticorps antinucléaires…) car, en l'absence de symptômes, leur présence n'est pas prédictive de la survenue d'une toxicité significative (16). De même, les valeurs pré-thérapeutiques et sous traitement de la **lipasémie** n'ont pas de valeur prédictive d'une toxicité pancréatique chez les patients asymptomatiques (6), (43), (72).

Sous traitement, à chaque cure, le patient doit être précisément interrogé sur les symptômes éventuels avec une vigilance particulière sur l'asthénie, la dyspnée, la douleur thoracique, les palpitations…

Les **examens paracliniques à renouveler** à chaque cure ou périodiquement au cours du traitement sont synthétisés dans le **tableau 5**.

Conclusion

Une minorité des patients traités par immunothérapie sont touchés par une toxicité grave, ces traitements étant en général bien mieux tolérés que les thérapeutiques anticancéreuses conventionnelles. Des recommandations standardisées de prise en charge de ces complications, issues de consensus d'experts, sont largement diffusées, et proposent une approche pragmatique. Elles reposent toutefois sur des niveaux de preuve très limités, et les études prospectives évaluant différentes stratégies de prise en charge de ces toxicités font encore largement défaut. Le site *Clinicaltrials.gov*, recensant les études déclarées au niveau international, affichait en octobre 2023 66 études (dont 14 françaises) ayant pour objet les effets indésirables de l'immunothérapie («*immune-related adverse events*»), en cours ou prochainement ouvertes, dont 16 études interventionnelles de phase 1 à 3 évaluant des approches variées (essai d'agents biologiques pour des irAE graves ou corticorésistants, prophylaxie pharmacologique, transplantation de microbiote fécal…). On peut donc s'attendre à une évolution rapide des connaissances à ce sujet dans les années à venir, et à une meilleure prise en charge des patients affectés par ces toxicités.

Tableau 5 : Bilan avant immunothérapie et surveillance des inter-cures.

Bilan pré et per-thérapeutique proposé en 2023 à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse à l'issue d'un travail collégial de synthèse intégrant les recommandations des sociétés savantes ASCO, ESMO, Sociétés Française et Européenne de Cardiologie, Société Française d'Endocrinologie, les publications issues de consensus d'experts en oncologie et en médecine interne, et les habitudes de prescription d'autres grands centres français d'oncologie.

Remerciements au Dr Iphigénie Korakis ayant coordonné ce travail de synthèse.

Organe à risque	Bilan pré-thérapeutique *(en italique : optionnel)*	Bilans d'inter-cure *(en italique : optionnel)*
Bilan biologique général	- ionogramme plasmatique - créatininémie avec DFG - bilan hépatique complet - hémogramme - *CPK*	à renouveler à chaque cure
Endocriniens	- TSHus, T3L, T4L - HbA1c (hémoglobine glyquée) - cortisolémie à 8 h - *recommandés par une minorité de consensus d'experts : ACTH, anticorps anti-thyroglobuline et thyroperoxydase, bilan hormonal gonadotrope (FSH, LH, estradiol / testostérone)*	- TSHus et T4L toutes les 3-4 semaines - glycémie à jeun à chaque cure - cortisolémie à 8 h à jeun toutes les 2 cures
Coeur	- troponine cTn (I ou T) - ECG - *optionnels : nt-pro-BNP, échocardiographie, selon terrain et schéma thérapeutique*	- troponine cTn à chaque cure *ECG : optionnellement à chaque cure, minimum / 6 mois*
Rein	- rapport protéinurie / créatininurie sur échantillon urinaire - ECBU (hématurie microscopique)	- *protéinurie / créatininurie : toutes les 2 cures ou à chaque cure si association à anti-VEGF*
Poumon	- imagerie thoracique (scanner > radio) - mesure de la SaO2 (pas d'intérêt à des explorations fonctionnelles respiratoires pré-thérapeutiques)	
Autres	- sérologies VIH, VHC, VHB - *Quantiféron : discuté, à envisager en cas de bi-immunothérapie*	

Bibliographie

1. Abbar B, Baron M, Katlama C, Marcelin AG, Veyri M, Autran B, Guihot A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects? AIDS. 2020 Feb 1;34(2):167-175. doi: 10.1097/QAD.0000000000002397. PMID: 31634190.
2. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2018 Jan 16;168(2):121-130. doi: 10.7326/M17-2073. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29297009.
3. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL. Trémélimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070
4. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor- induced colitis. J Immunother Cancer. 2018 Sep 25;6(1):95. doi: 10.1186/s40425-018-0411-1. PMID: 30253811; PMCID: PMC6156850.
5. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, Richards DM, *et al.* Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. J Immunother Cancer. 2018 Dec 5;6(1):142. doi: 10.1186/s40425-018-0461-4. PMID: 30518410; PMCID: PMC6280383.

6. Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, Thirumurthi S, Altan M, Jazaeri AA, Dadu R, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. J Immunother Cancer. 2019 Feb 6;7(1):31. doi: 10.1186/s40425-019-0502-7. PMID: 30728076; PMCID: PMC6364483.

7. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, Bresalier RS, *et al.* Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. J Immunother Cancer. 2019 Apr 2;7(1):93. doi: 10.1186/s40425-019-0577-1. PMID: 30940209; PMCID: PMC6444537.

8. Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, Altan M, Chaftari AP, Okhuysen PC, Jenq RR, *et al*. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis. J Immunother Cancer. 2019 Sep 5;7(1):242. doi: 10.1186/s40425-019-0714-x. Erratum in: J Immunother Cancer. 2019 Dec 17;7(1):352. PMID: 31488205; PMCID: PMC6729015.

9. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, Sellers MC, *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. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31800340; PMCID: PMC7030892.

10. Aguilar-Company J, Lopez-Olivo MA, Ruiz-Camps I. Multidisciplinary approach to treatment with immune checkpoint inhibitors in patients with HIV, tuberculosis, or underlying autoimmune diseases. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 15;9:875910. doi: 10.3389/fmed.2022.875910. PMID: 35911382; PMCID: PMC9334667.

11. Aldea M, Orillard E, Mansi L, Marabelle A, Scotte F, Lambotte O, Michot JM. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? Eur J Cancer. 2020 Dec;141:239-251. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.032. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212339.

12. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, *et al.* Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15;9(18):e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32893704; PMCID: PMC7727003.

13. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, *et al.* KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite- Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.

14. Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, Schwartz TA, Ishizawar RC, Patel KP, Rivera MP. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real- World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina. Chest. 2021 Aug;160(2):731-742. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.032. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33621599; PMCID: PMC8411447.

15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):173-182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064. PMID: 28973656; PMCID: PMC5838579.

16. Barth DA, Stanzer S, Spiegelberg J, Bauernhofer T, Absenger G, Posch F, Lipp, *et al*. Evaluation of autoantibodies as predictors of treatment response and immune-related adverse events during the treatmentwith immune checkpoint inhibitors: A prospective longitudinal pan-cancer study. Cancer Med. 2022 Aug;11(16):3074-3083. doi: 10.1002/cam4.4675. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35297215; PMCID: PMC9385593.

17. Blanc JF (Coordonnateur), AS Baumann, V Boige, K Boudjema, M Bouattour, G Crehange, B Dauvois, *et al*. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023, en ligne [http://www.tncd.org]

18. Buti S, Bersanelli M, Perrone F, Tiseo M, Tucci M, Adamo V, Stucci LS, *et al.* Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors: development and validation of a novel prognostic index. Eur J Cancer. 2021 Jan;142:18-28. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.033. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212418.

19. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. Lancet. 2021 Sep 11;398(10304):1002-1014. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X. PMID: 34509219.

20. Carroll RP, Boyer M, Gebski V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, Tan H, *et al*. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1078-1086. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00368-0. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809595.

21. Chan LS, *et al*. ESMO 2022 Abstract 714P. Impact of viral aetiology in the phase III HIMALAYA study of tremelimumab (T) plus durvalumab (D) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.838

22. Chen P, Zhu J, Xu Y, Huang Q, Su J, Gao Z, Feng M. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database. BMC Nephrol. 2023 Apr 22;24(1):107. doi: 10.1186/s12882-023-03171-9. PMID: 37087434; PMCID: PMC10122540.

23. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, *et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab *vs.* sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.

24. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. Front Immunol. 2022 Apr 26;13:779691. doi: 10.3389/fimmu.2022.779691. PMID: 35558065; PMCID: PMC9086893.

25. Cortellini A, Tucci M, Adamo V, Stucci LS, Russo A, Tanda ET, Spagnolo F, *et al*. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. J Immunother Cancer. 2020 Nov;8(2):e001361. doi: 10.1136/jitc-2020-001361. PMID: 33154150; PMCID: PMC7646355.

26. Cortellini A, Di Maio M, Nigro O, Leonetti A, Cortinovis DL, Aerts JG, Guaitoli G, *et al*. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab *versus* cytotoxic chemotherapy. J Immunother Cancer. 2021 Apr;9(4):e002421. doi: 10.1136/jitc-2021-002421. PMID: 33827906; PMCID: PMC8031700.

27. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, *et al.* Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. Hepatology. 2022 Oct;76(4):1000-1012. doi: 10.1002/hep.32468. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35313048; PMCID: PMC9790703.

28. 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 Sep;20(9):2457-2465. doi: 10.1111/ajt.15811. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32027461.

29. Dahl EK, Abed OK, Kjeldsen J, Donia M, Svane IM, Dige A, Agnholt JS, *et al*. Safety and efficacy of infliximab and corticosteroid therapy in checkpoint inhibitor-induced colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Nov;56(9):1370-1382. doi: 10.1111/apt.17201. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36123319.

30. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, Champiat S, *et al.* Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur J Cancer. 2018 Mar;91:21-29. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.008. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331748.

31. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, Roche B, *et al*. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. J Hepatol. 2018 Jun;68(6):1181-1190. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29427729.

32. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, Schutz F, *et al*. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. Cancer Immunol Res. 2017 Apr;5(4):312-318. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237. Epub 2017 Feb 28. Erratum in: Cancer Immunol Res. 2018 Apr;6(4):498-499. PMID: 28246107; PMCID: PMC5418853.

33. Delanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, Champiat S, *et al*. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. Lancet Haematol. 2019 Jan;6(1):e48-e57. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30528137.

34. Diaz L, Jauzelon B, Dillies AC, Le Souder C, Faillie JL, Maria ATJ, Palassin P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Immunological Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study. J Clin Med. 2023 Mar 2;12(5):1985. doi: 10.3390/jcm12051985. PMID: 36902771; PMCID: PMC10004618.

35. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, *et al*. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.

36. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. Gastroenterology. 2021 Mar;160(4):1384-1393. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.063. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33080231.

37. Dupont R, Bérard E, Puisset F, Comont T, Delord JP, Guimbaud R, Meyer N, *et al*. The prognostic impact of immune-related adverse events during anti-PD1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer: a real- life retrospective study. Oncoimmunology. 2019 Nov 5;9(1):1682383. doi: 10.1080/2162402X.2019.1682383. PMID: 32002292; PMCID: PMC6959447.

38. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al*. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Apr 1;6(4):519-527. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5570. PMID: 31895407; PMCID: PMC6990933.

39. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, *et al*. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.

40. Gérard AO, Barbosa S, Parassol N, Andreani M, Merino D, Cremoni M, Laurain A, *et al*. Risk factors associated with immune checkpoint inhibitor-induced acute kidney injury compared with other immune-related adverse events: a case-control study. Clin Kidney J. 2022 Apr 28;15(10):1881-1887. doi: 10.1093/ckj/sfac109. PMID: 36158153; PMCID: PMC9494514.

41. Gomes F, Wong M, Battisti NML, Kordbacheh T, Kiderlen M, Greystoke A, Luciani A. Immunotherapy in older patients with non-small cell lung cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. Br J Cancer. 2020 Sep;123(6):874-884. doi: 10.1038/s41416-020-0986-4. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32694695; PMCID: PMC7492214.

42. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, Blackhall F. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study. ESMO Open. 2021 Feb;6(1):100042. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100042. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516147; PMCID: PMC7844568.

43. Grimmelmann I, Momma M, Zimmer L, Hassel JC, Heinzerling L, Pföhler C, Loquai C, *et al*. Lipase elevation and type 1 diabetes mellitus related to immune checkpoint inhibitor therapy - A multicentre study of 90 patients from the German Dermatooncology Group. Eur J Cancer. 2021 May;149:1-10. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.017. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33812141.

44. Guo MZ, Balaji A, Murray JC, Reuss JE, Steinke SM, Bennett K, Naidoo J. Infectious Complications in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Lung Cancer. 2023 Nov;24(7):613-620. doi: 10.1016/j.cllc.2023.06.011. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37419702.

45. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, Larkin J, *et al*. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk- based prevention strategy. Ann Oncol. 2020 Jun;31(6):724-744. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.285. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32194150.

46. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270461.

47. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, *et al*. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):374-378. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2925. PMID: 28975219; PMCID: PMC6583041.

48. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, Carver J, *et al*. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674. PMID: 34904661; PMCID: PMC8803367.

49. Higgins JP, Trinh AV, Watson ML, Beardslee T, Goyal S, Kudchadkar R, Pakkala S, *et al*. A Safety Analysis of Programmed Death 1 Pathway Inhibitors in Patients With Solid Tumor Malignancies and Preexisting Autoimmune Disease. J Clin Rheumatol. 2022 Oct 1;28(7):338-345. doi: 10.1097/RHU.0000000000001863. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35697040.

50. Hoa S, Laaouad L, Roberts J, Ennis D, Ye C, Al Jumaily K, Pope J, *et al*. Preexisting autoimmune disease and immune- related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology. Cancer Immunol Immunother. 2021 Aug;70(8):2197-2207. doi: 10.1007/s00262-021-02851-5. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471137.

51. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, *et al*. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3193-8. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8448. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26282644; PMCID: PMC5087335.

52. Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebossé F, Quantin X, Lesage C, Palassin P, Rivet V, *et al*. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort. JHEP Rep. 2023 Mar 7;5(6):100719. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100719. PMID: 37138674; PMCID: PMC10149360.

53. Hsu C, Ducreux M, Zhu AX, Qin S, Ikeda M, Kim TY, Galle PR, *et al*. Hepatic Events and Viral Kinetics in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. Liver Cancer. 2022 Aug 25;12(1):44-56. doi: 10.1159/000525499. PMID: 36872921; PMCID: PMC9982337.

54. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE, *et al*. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022 Oct 25;187(6):G1-G21. doi: 10.1530/EJE-22-0689. PMID: 36149449; PMCID: PMC9641795.

55. Hwang WL, Niemierko A, Hwang KL, Hubbeling H, Schapira E, Gainor JF, Keane FK. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):253-255. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3808. PMID: 28973343; PMCID: PMC5838581.

56. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, *et al*. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2836-2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Epub 2018 Aug 15. Erratum in: J Clin Oncol. 2019 Feb 10;37(5):443. PMID: 30110194; PMCID: PMC6161834.

57. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, *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 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.

58. Jing Y, Zhang Y, Wang J, Li K, Chen X, Heng J, Gao Q, *et al*. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J Natl Cancer Inst. 2021 Oct 1;113(10):1396-1404. doi: 10.1093/jnci/djab035. PMID: 33705549.

59. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. Erratum in: N Engl J Med. 2023 Feb 16;388(7):672. PMID: 33789008.

60. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2377-2385. doi: 10.1093/annonc/mdx286. PMID: 28945858.

61. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, *et al*. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. Chest. 2017 Aug;152(2):271-281. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177. Epub 2017 May 10. PMID: 28499515.

62. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Multiorgan Immune-Related Adverse Events During Treatment With Atezolizumab. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Sep;18(9):1191-1199. doi: 10.6004/jnccn.2020.7567. PMID: 32886899.

63. Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnetche T, Barre A, Nikolski M, Rouxel L, *et al*. Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune- related adverse events. Eur J Cancer. 2021 Nov;157:474-484. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.036. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34649118.

64. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, Choo SP, *et al.* CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):600-609. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.047. Epub 2021 May 26. PMID: 34051329.

65. Lesage C, Longvert C, Prey S, Maanaoui S, Dréno B, Machet L, Zehou O, *et al*. Incidence and Clinical Impact of Anti-TNFα Treatment of Severe Immune Checkpoint Inhibitor-induced Colitis in Advanced Melanoma: The Mecolit Survey. J Immunother. 2019 Jun;42(5):175-179. doi: 10.1097/CJI.0000000000000268. PMID: 31090656.

66. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, *et al*. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Sep 10;23(10):e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 May 31;24(6):e98. PMID: 36017575.

67. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, Danlos FX, Kostine M, Brosseau S, Aspeslagh S, *et al.* Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. J Immunother Cancer. 2019 Dec 3;7(1):337. doi: 10.1186/s40425-019-0821-8. PMID: 31796119; PMCID: PMC6892018.

68. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, *et al*. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Apr;10(4):395-401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv227. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26783344; PMCID: PMC4946758.

69. Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, Michielin O, *et al.* New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):e54-e64. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3. PMID: 30614479.

70. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, Shabafrouz K, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Sep;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0. PMID: 31092901.

71. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin AL, Ebbo M, Godeau B, *et al.* Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? Eur J Cancer. 2019 Nov;122:72-90. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.014. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31634647.

72. Michot JM, Ragou P, Carbonnel F, Champiat S, Voisin AL, Mateus C, Lambotte O, *et al*. Significance of Immune-related Lipase Increase Induced by Antiprogrammed Death-1 or Death Ligand-1 Antibodies: A Brief Communication. J Immunother. 2018 Feb/Mar;41(2):84-85. doi: 10.1097/CJI.0000000000000202. PMID: 29252914.

73. Michot JM, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, Danlos FX, *et al*. The 2016-2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. Eur J Cancer. 2020 May;130:39-50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.010. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32172197.

74. Nakabori T, Abe Y, Higashi S, Hirao T, Kawamoto Y, Maeda S, Daiku K, *et al*. Feasibility of immunotherapy in cancer patients with persistent or past hepatitis B or C virus infection. JGH Open. 2022 Apr 22;6(5):309-316. doi: 10.1002/jgh3.12737. PMID: 35601125; PMCID: PMC9120871.

75. Nardo M, Yilmaz B, Nelson BE, Torres HA, Wang LS, Granwehr BP, Song J, *et al*. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Viral Hepatitis: The MD Anderson Cancer Center Experience. Oncologist. 2023 Aug 3;28(8):714-721. doi: 10.1093/oncolo/oyad039. Erratum in: Oncologist. 2023 May 15;: PMID: 36952233; PMCID: PMC10400154.

76. Nebhan CA, Cortellini A, Ma W, Ganta T, Song H, Ye F, Irlmeier R, *et al.* Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study. JAMA Oncol. 2021 Dec 1;7(12):1856-1861. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4960. PMID: 34734989; PMCID: PMC8569601.

77. Nukaya T, Takahara K, Yoshizawa A, Saruta M, Yano Y, Ohno T, Uchimoto T, *et al.* Prognostic Impact of Immune-Related Adverse Events as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Nivolumab Plus Ipilimumab: A Multicenter Retrospective Study. Clin Genitourin Cancer. 2023 Oct 1:S1558-7673(23)00219-7. doi: 10.1016/j.clgc.2023.09.007. Epub ahead of print. PMID: 37880020.

78. Oh DY, He AR, Qin S, *et al.* Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evidence 2022a;10.1056/EVIDoa2200015.

79. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair- Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29355075.

80. Parvathareddy V, Selamet U, Sen AA, Mamlouk O, Song J, Page VD, Abdelrahim M, *et al*. Infliximab for Treatment of Immune Adverse Events and Its Impact on Tumor Response. Cancers (Basel). 2023 Oct 27;15(21):5181. doi: 10.3390/cancers15215181. PMID: 37958355; PMCID: PMC10649345.

81. Pertejo-Fernandez A, Ricciuti B, Hammond SP, Marty FM, Recondo G, Rangachari D, Costa DB, *et al.* Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and hepatitis B or hepatitis C infection. Lung Cancer. 2020 Jul;145:181-185. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.02.013. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32423643.

82. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydlowska M, Gupta R, *et al*. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature. 2021 Apr;592(7854):450-456. doi: 10.1038/s41586-021-03362-0. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33762733; PMCID: PMC8046670.

83. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, Khuri FR, *et al.* Comparison of the toxicity profile of PD-1 *versus* PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. Cancer. 2018 Jan 15;124(2):271-277. doi: 10.1002/cncr.31043. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28960263; PMCID: PMC5761314.

84. Pinato DJ, Marron TU, Mishra-Kalyani PS, Gong Y, Wei G, Szafron D, Sharon E, *et al*. Treatment-related toxicity and improved outcome from immunotherapy in hepatocellular cancer: Evidence from an FDA pooled analysis of landmark clinical trials with validation from routine practice. Eur J Cancer. 2021 Nov;157:140-152. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.020. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508996.

85. Pizuorno Machado A, Shatila M, Liu C, Wang J, Altan M, Zhang HC, Thomas A, *et al*. Immune-related adverse events after immune checkpoint inhibitor exposure in adult cancer patients with pre-existing autoimmune diseases. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Aug;149(9):6341-6350. doi: 10.1007/s00432-023-04582-9. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36752908.

86. Plaçais L, Dalle S, Dereure O, Trabelsi S, Dalac S, Legoupil D, Montaudié H, *et al.* Risk of irAEs in patients with autoimmune diseases treated by immune checkpoint inhibitors for stage III or IV melanoma: results from a matched case-control study. Ann Rheum Dis. 2022 Oct;81(10):1445-1452. doi: 10.1136/ard-2022-222186. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35788496.

87. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481. PMID: 29320654.

88. Rivet V, Quantin X, Faillie JL, Lesage C, Meunier L, Faure S, Hillaire-Buys D, *et al*. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologique : données de la réunion de concertation pluridisciplinaire « ToxImmun » en Occitanie Est [Management of immune-related toxicities associated with immune checkpoints inhibitors: Data from the multidisciplinary meeting « ToxImmun » in Eastern Occitania]. Rev Med Interne. 2021 May;42(5):310-319. French. doi:10.1016/j.revmed.2021.01.002. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33485701.

89. Roth GS, Villeret F, Decaens T, Merle P, Nahon P. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: How does underlying liver disease influence therapeutic strategy and outcomes? Liver Int. 2023 Mar;43(3):546-557. doi: 10.1111/liv.15504. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36571256.

90. Ruste V, Goldschmidt V, Laparra A, Messayke S, Danlos FX, Romano-Martin P, Champiat S, *et al.* The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. Eur J Cancer. 2021 Nov;158:217-224. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.048. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34627664.

91. Scheiner B, Kirstein MM, Hucke F, Finkelmeier F, Schulze K, von Felden J, Koch S, *et al.* Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2019 May;49(10):1323-1333. doi: 10.1111/apt.15245. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30980420; PMCID: PMC6593858.

92. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):315. PMID: 34724392.

93. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, Cook M, Belouali A, Liu SV, Madhavan S, *et al.* Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. J Immunother Cancer. 2019 Dec 17;7(1):353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1. PMID: 31847881; PMCID: PMC6918622.

94. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022 Mar;603(7903):942-948. doi: 10.1038/s41586-022-04508-4. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322232; PMCID: PMC8967713.

95. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, *et al*. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2019 Sep 1;5(9):1310-1317. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022. PMID: 31169866; PMCID: PMC6555478.

96. Skribek M, Rounis K, Afshar S, Grundberg O, Friesland S, Tsakonas G, Ekman S, *et al*. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2021 Mar;145:245-254. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.012. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33419647.

97. Sorotsky H, Hogg D, Amir E, Araujo DV. Characteristics of Immune Checkpoint Inhibitors Trials Associated With Inclusion of Patients With HIV: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Nov 1;2(11):e1914816. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14816. PMID: 31702796; PMCID: PMC6902798.

98. Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, Berbis P, *et al.* Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. Nephrol Dial Transplant. 2021 Aug 27;36(9):1664-1674. doi: 10.1093/ndt/gfaa137. PMID: 32941608.

99. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: Lancet. 2021 Nov 20;398(10314):1874. PMID: 34454674.

100. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, Robert C, *et al.* Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Dec;71(12):2100-2111. doi: 10.1002/art.41068. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31379105.

101. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, *et al.* Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):376-383. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5860. PMID: 30589930; PMCID: PMC6439838.

102. Tomasik B, Bieńkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥2 – Systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2021 Aug;158:97-106. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.06.004. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34144405.

103. Tully KH, Cone EB, Cole AP, Sun M, Chen X, Marchese M, Roghmann F, *et al.* Risk of Immune-related Adverse Events in Melanoma Patients With Preexisting Autoimmune Disease Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Population-based Study Using SEER-Medicare Data. Am J Clin Oncol. 2021 Aug 1;44(8):413-418. doi: 10.1097/COC.0000000000000840. PMID: 34081033.

104. Uldrick TS, Gonçalves PH, Abdul-Hay M, Claeys AJ, Emu B, Ernstoff MS, Fling SP, *et al*. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1Study. JAMA Oncol. 2019 Sep 1;5(9):1332-1339. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2244. PMID: 31154457; PMCID: PMC6547135.

105. Van Buren I, Madison C, Kohn A, Berry E, Kulkarni RP, Thompson RF. Survival Among Veterans Receiving Steroids for Immune-Related Adverse Events After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. JAMA Netw Open. 2023 Oct 2;6(10):e2340695. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40695. PMID: 37906189; PMCID: PMC10618850.

106. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. Oncoimmunology. 2017 Jul 5;6(10):e1344805. doi: 10.1080/2162402X.2017.1344805. PMID: 29123955; PMCID: PMC5665065.

107. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, *et al*. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923. Erratum in: JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1792. PMID: 30242316; PMCID: PMC6440712.

108. Wang SJ, Dougan SK, Dougan M. Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors. Trends Cancer. 2023 Jul;9(7):543-553. doi: 10.1016/j.trecan.2023.04.002. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37117135; PMCID: PMC10330206.

109. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, Zobniw C, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2018 Jul 12;24(8):1695-1705. doi: 10.1093/ibd/izy104. PMID: 29718308.

110. Wang Y, Yang M, Tao M, Liu P, Kong C, Li H, Chen Y, *et al*. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. Int Immunopharmacol. 2021 Oct;99:108031. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108031. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358857.

111. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, Zhou GQ, *et al*. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2018 Nov 8;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226. PMID: 30409774; PMCID: PMC6222274.

112. Yamaguchi A, Saito Y, Okamoto K, Narumi K, Furugen A, Takekuma Y, Sugawara M, *et al*. Preexisting autoimmune disease is a risk factor for immune-related adverse events: a meta-analysis. Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):7747-7753. doi: 10.1007/s00520-021-06359-7. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34164739.

113. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, Yatabe Y, Hida T. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. Lung Cancer. 2018 Nov;125:212-217. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.001. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30429022.

Remerciements

Aux Pr Laurent Alric, Pr Rosine Guimbaud, Dr Valérian Rivet pour leur relecture attentive.

5.

Les cinq points forts

- La tolérance des immunothérapies par inhibiteur de check-points immunitaires (ICPI) est meilleure que celle des chimiothérapies conventionnelles.
- L'existence d'une maladie auto-immune (MAI) préalable ne constitue pas une contre-indication absolue à la prescription d'un ICPI, mais la survenue d'une éventuelle poussée de la MAI doit être prise en compte pour évaluer le rapport bénéfice/risque.
- Les effets indésirables des ICPI sont de mécanisme dysimmunitaire, le plus souvent peu graves. Les effets indésirables létaux des ICPI sont rares de l'ordre de 1 %.
- La gestion des effets indésirables graves nécessite une approche multi-disciplinaire, au mieux dans le cadre d'une RCP dédiée.
- En cas de toxicité sévère, le traitement repose sur l'arrêt de l'ICPI et la corticothérapie systémique, et en cas d'échec sur une immunosuppression ou une immunomodulation.

MICI

MICI

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

➔ Récidive post-opératoire de la maladie de Crohn après résection iléo-colique : prévention, diagnostic et traitement

Pauline RIVIERE (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le principal facteur de risque de récidive post-opératoire dans la maladie de Crohn ?

- ❍ A. Un antécédent de première résection iléo-colique.
- ❍ B. Le tabagisme actif.
- ❍ C. Le phénotype fistulisant de la maladie.
- ❍ D. La composition du microbiote intestinal au moment de la chirurgie.
- ❍ E. La présence d'une anastomose latéro-latérale.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le seuil maximal de calprotectine fécale qui permet d'éliminer de façon quasi certaine une récidive endoscopique post-opératoire endoscopique de maladie de Crohn ?

- ❍ A. 50 µg/g.
- ❍ B. 100 µg/g.
- ❍ C. 150 µg/g.
- ❍ D. 250 µg/g.

Question 3

1 seule réponse exacte

Dans quelle situation post-opératoire un traitement spécifique de la maladie de Crohn est-il systématiquement indiqué?

- ❍ A. Chez tout patient opéré dans le mois suivant la chirurgie.
- ❍ B. En cas de récidive endoscopique minime.
- ❍ C. En cas de diarrhée avec douleurs abdominales.
- ❍ D. En cas de récidive endoscopique sévère.
- ❍ E. En cas de récidive endoscopique modérée.

➔ Colite aiguë grave : diagnostic et prise en charge

David LAHARIE (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les molécules suivantes, laquelle a démontré son efficacité au cours de la colite aiguë grave compliquant une RCH ?

- ❍ A. Adalimumab.
- ❍ B. Infliximab.
- ❍ C. Golimumab.
- ❍ D. Védolizumab.
- ❍ E. Ustékinumab.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est indispensable à la prise en charge initiale de la colite aiguë grave compliquant une RCH ?

- ❍ A. Antibiothérapie systémique.
- ❍ B. Nutrition entérale.
- ❍ C. Nutrition parentérale.
- ❍ D. Héparine de bas poids moléculaire à dose préventive.
- ❍ E. Corticoïdes en lavement.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la chirurgie de la colite aiguë grave compliquant une RCH laquelle est fausse ?

- ❍ A. C'est une chirurgie d'urgence.
- ❍ B. Elle est faite par voie cœlioscopique.
- ❍ C. Elle consiste à une colectomie sans anastomose.
- ❍ D. Sa morbi-mortalité est liée à la durée de l'hospitalisation préopératoire.
- ❍ E. Elle peut altérer la fertilité chez la femme.

➔ Manifestations cliniques de la MICI en rémission : origine fonctionnelle ou organique ?

Pauline JOUËT (Bobigny)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge de symptômes fonctionnels chez des patients atteints de MICI en rémission, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Les recommandations diététiques reposent sur la mise en place d'un régime pauvre en FODMAPs en première intention.
- ❍ B. Certains anti-dépresseurs ont démontré leur efficacité sur les douleurs abdominales chroniques.
- ❍ C. L'hypnothérapie fait partie des traitements alternatifs conseillés.
- ❍ D. Les ralentisseurs du transit peuvent être utilisés.
- ❍ E. L'efficacité de la prise en charge sur les symptômes et sur la qualité de vie peut être évaluée à l'aide du score de sévérité de Francis ou IBS-SSS.

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant les symptômes fonctionnels en cas de MICI en rémission, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Ils sont présents chez un tiers des patients.
- ❍ B. Ils sont associés à une altération plus marquée de la qualité de vie.
- ❍ C. Ils sont associés à des scores de fatigue plus élevés.
- ❍ D. Ils n'exposent pas à un risque plus élevé de rechute de la MICI.
- ❍ E. Ils sont plus fréquents chez les patients sous biothérapie.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les mécanismes physiopathologiques décrits chez les patients avec une MICI en rémission et souffrant de symptômes SII, lequel est faux ?

- ❍ A. Ils peuvent être liés à la persistance d'une inflammation intestinale même en cas de rémission endoscopique.
- ❍ B. Ils peuvent être associés à une augmentation de la perméabilité intestinale.
- ❍ C. Ils ne semblent pas en rapport avec un profil génétique particulier.
- ❍ D. Ils peuvent impliquer des anomalies de la sensibilité viscérale et/ou de la motricité digestive.
- ❍ E. Ils sont associés à des anomalies du microbiote.

➔ Quelle place actuelle des immunosuppresseurs dans les MICI ?

Mathurin FLAMANT (Nantes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ?

- ❍ A. L'azathioprine est le traitement de choix en cas de MC corticorésistante.
- ❍ B. Il est déconseillé d'utiliser la 6-mercaptopurine en cas d'intolérance à l'azathioprine.
- ❍ C. Le méthotrexate a démontré son efficacité pour le traitement de la RCH.
- ❍ D. L'azathioprine et le méthotrexate peuvent être prescrits avec un anti-TNF dans le cadre d'une combothérapie.

Question 2

1 seule réponse exacte

Par les propositions suivantes, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Les thiopurines exposent particulièrement aux infections bactériennes.
- ❍ B. Le risque d'infection est plus élevé en cas de combothérapie azathioprine/anti-TNF comparativement à une monothérapie anti-TNF.
- ❍ C. Le risque absolu de lymphome chez les patients traités par thiopurines est supérieur à 1 %.
- ❍ D. Le risque de lymphome persiste à l'arrêt du traitement par thiopurines.
- ❍ E. Le risque de lymphome ne dépend pas de la durée d'exposition aux thiopurines.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ?

- ❍ A. Le méthotrexate expose particulièrement à des risques d'infertilité.
- ❍ B. Le méthotrexate est utilisable chez la femme jeune même si une grossesse est envisagée.
- ❍ C. Le méthotrexate doit être interrompu au moins 3 mois avant la conception chez les hommes.
- ❍ D. Une interruption thérapeutique de grossesse est systématique en cas de prise de méthotrexate.

➔ Quel traitement proposer après échec d'une première ligne par anti-TNF alpha dans la maladie de Crohn ?

Stéphanie VIENNOT (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant les traitements :

- ❍ A. On dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché et d'un remboursement pour l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab, l'ustekinumab, le vedolizumab dans la maladie de Crohn en seconde ligne.
- ❍ B. Le rizankizumab est plus efficace que l'adalimumab.
- ❍ C. Après échec d'une première ligne d'anti-TNF, il est préférable de changer de classe thérapeutique.
- ❍ D. Le score d'aide à la décision Clinique (CDST) pour prédire la réponse au vedolizumab prend en compte des critères endoscopiques.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant le risankizumab :

- ❍ A. Est un anticorps monoclonal anti-IL 12- 23 (cible la sous-unité p40).
- ❍ B. Son induction est réalisée par voie intraveineuse sous forme de 3 perfusions aux semaines 0, 4 et 8.
- ❍ C. Son schéma d'entretien se fait par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines.
- ❍ D. Le rizankizumab en comparaison de l'ustekinumab a démontré sa supériorité en termes de remission clinique à la semaine 24.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant la 2e ligne thérapeutique dans la maladie de Crohn :

- ❍ A. Le changement pour un deuxième anti-TNF est plus efficace qu'un changement de classe thérapeutique.
- ❍ B. Le védolizumab est plus efficace que l'ustekinumab.
- ❍ C. L'acceptabilité et la tolérance du traitement doivent faire parties du choix thérapeutique pour en augmenter l'observance.
- ❍ D. Le Tofacitinib a une AMM en 2e ligne de traitement.

Récidive post-opératoire de la maladie de Crohn après résection iléo-colique : prévention, diagnostic et traitement

Pauline RIVIÈRE

Service d'Hépato-gastroentérologie et oncologie digestive, Centre médico-chirurgical Magellan, CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan, 33600 Pessac (France)

pauline.riviere@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs de risque de récidive post-opératoire
- Connaître les outils et les scores validés d'évaluation
- Connaître les stratégies thérapeutiques en prévention de la récidive
- Connaître les stratégies thérapeutiques en cas de récidive
- Connaître les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires de consultance de la part d'Abbvie et Janssen

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; Récidive post-opératoire ; Score de Rutgeerts

ABRÉVIATIONS

TNF : Tumor Necrosis Factor

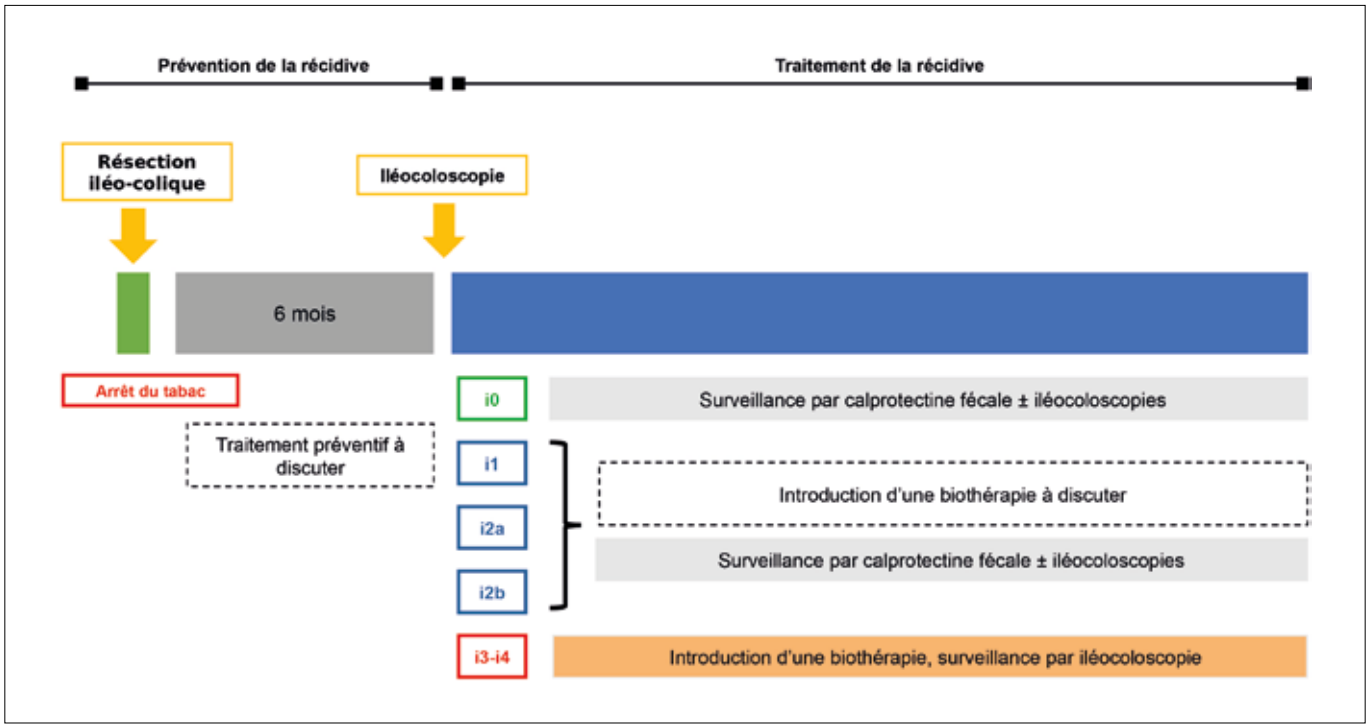
Introduction

La résection iléo-colique est recommandée en cas de maladie de Crohn iléale, localisation la plus fréquente de la maladie de Crohn, qu'elle soit compliquée ou en alternative au traitement médical en cas de maladie peu étendue et de phénotype inflammatoire (1). Bien que le recours à la chirurgie ait diminué depuis le début des années 2000, il est actuellement estimé qu'environ un patient sur six a besoin d'une résection iléo-colique dans les cinq ans suivant le diagnostic de maladie de Crohn contre plus de 50 % dans les années 1990 (2). Outre le recours classique à la chirurgie en cas de maladie de Crohn compliquée d'une fistule, d'un abcès ou d'une sténose, les données de l'essai LIR!C suggèrent que la résection iléo-colique est une alternative raisonnable à l'infliximab en première intention chez les patients atteints d'une maladie de Crohn iléo-cæcale inflammatoire courte (< 40 cm) (3). Néanmoins, la chirurgie, même lorsqu'elle permet la résection de tous les segments macroscopiquement atteints, ne guérit pas la maladie de Crohn et la majorité des patients finit par connaître une récidive (4).

Les travaux fondateurs de l'équipe de Louvain, menés par Paul Rutgeerts, dans les années 1990 ont montré que la récidive post-opératoire de la maladie de Crohn survenait de façon quasi systématique au niveau de l'anastomose iléo-colique et selon une séquence récidive microscopique – endoscopique – clinique, les signes endoscopiques précédant les symptômes de quelques mois, voire années selon leur intensité (5). Au cours de la prise en charge d'un patient opéré, il faut donc différencier deux problématiques distinctes : la prévention de la récidive dans les mois suivant la chirurgie – éviter que l'inflammation microscopique, puis endoscopique se réinstalle – et le traitement de la récidive patente, endoscopique avant l'apparition de symptômes ou clinique chez un patient déjà symptomatique (figure 1). L'objectif à long terme est de limiter le risque de récidive post-opératoire chirurgicale, c'est-à-dire nécessitant une nouvelle résection iléo-colique.

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

Figure 1 : Représentation des deux phases et des stratégies possibles après une résection iléocolique en termes de prévention et de traitement de la récidive de maladie de Crohn



Nous verrons dans cette revue quels sont les facteurs de risque de récidive post-opératoire, quels sont les outils permettant de diagnostiquer la récidive post-opératoire, quelles stratégies peuvent être utilisées en prévention puis en traitement de la récidive et comment suivre les patients après une résection iléo-colique.

Facteurs de risque de récidive post-opératoire

Facteurs de risque pré-opératoires

Certaines caractéristiques de la maladie de Crohn, telles qu'un phénotype fistulisant ou un autre antécédent de résection iléo-colique, ont été identifiées dans des études rétrospectives comme des facteurs de risque potentiels de récidive post-opératoire et sont incluses dans les recommandations de l'European Crohn's and Colitis Organization (1, 6). Toutefois, elles n'ont jamais été confirmées dans les études prospectives et des données récentes viennent directement remettre en cause leur validité (7). Ainsi, Joustra *et al.* ont analysé une cohorte rétrospective multicentrique comprenant 142 patients ayant subi une résection iléo-colique. Aucune association significative avec la récidive post-opératoire endoscopique n'a été observée lors de la comparaison entre les patients à haut risque et à faible risque, selon les définitions données par les recommandations européennes, américaines et britanniques (8). De façon similaire, dans une récente étude de cohorte néerlandaise prospective multicentrique incluant 213 patients après une résection iléo-colique, à six mois, des taux similaires de récidive post-opératoire endoscopique ont été observés chez ceux considérés à faible risque par rapport aux patients à haut risque (9).

Des données beaucoup plus robustes plaident en faveur d'un lien entre tabagisme actif et récidive post-opératoire. Une méta-analyse regroupant les données de 2 962 patients a conclu qu'il doublait le risque de récidive post-opératoire clinique et chirurgicale (10). Le meilleur moment pour arrêter de fumer afin d'obtenir un bénéfice sur le risque de récidive post-opératoire n'a pas encore été clairement établi, car les effets du tabagisme pourraient persister plusieurs mois. Dans le contexte spécifique de la maladie de Crohn opérée, une seule étude, menée par le groupe français REMIND, a abordé les mécanismes potentiels de l'effet délétère du tabagisme et met en évidence un possible rôle des lymphocytes T (11). De plus, les fumeurs ont un risque accru de complications après une chirurgie colorectale pour d'autres indications (12). Par conséquent, l'effet néfaste du tabagisme sur la récidive post-opératoire pourrait également être en partie lié à une cicatrisation anastomotique moins efficace.

Facteurs de risques opératoires

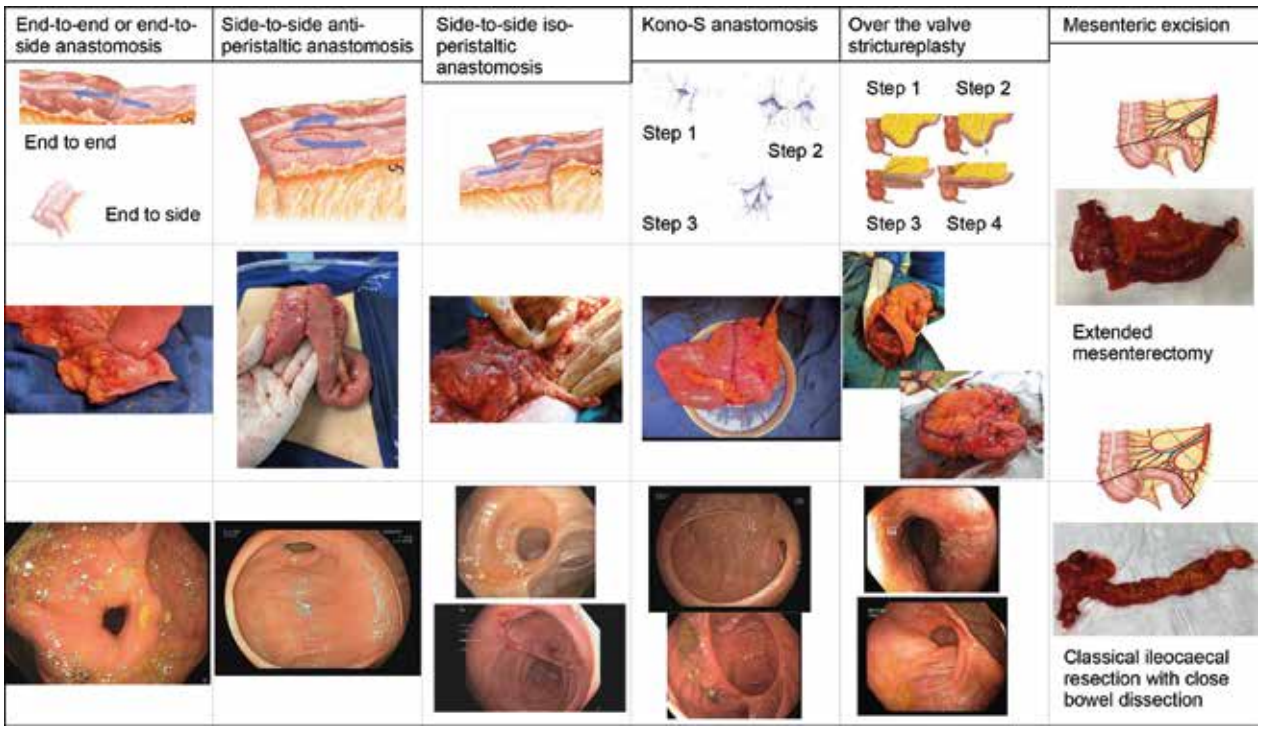
Au cours des 20 dernières années, les chirurgiens se sont attelés à développer des stratégies visant à réduire la récidive post-opératoire, en se concentrant notamment sur la configuration de l'anastomose iléo-colique et les marges de résection.

Type d'anastomose iléo-colique

Historiquement, les anastomoses iléo-coliques étaient termino-terminales ou termino-latérales manuelles. À partir des années 2000, s'est développée l'anastomose latéro-latérale, mécanique, anti-péristaltique ou isopéristaltique (figure 2). Dans la méta-analyse la plus récente, publiée en 2018, Feng *et al.* ont comparé simultanément plusieurs types d'anastomoses (13). Les critères principaux utilisés étaient la récidive

Figure 2 : Description des différents types d'anastomoses et de techniques chirurgicales développées pour diminuer le risque de récidive post-opératoire

Ligne supérieure : représentation schématique, ligne du milieu : vue chirurgicale ; ligne inférieure : vue endoscopique. Tiré de (7)



post-opératoire endoscopique, clinique et chirurgicale, soit individuellement, soit en combinaison. Cependant, il existait une hétérogénéité dans la définition de la récidive, la prise en charge médicale post-opératoire et la durée du suivi entre les études. Néanmoins, ils pouvaient conclure que l'anastomose latéro-latérale était plus à même de réduire le risque de récidive post-opératoire clinique et chirurgicale. L'hypothèse principale est celle d'un bénéfice lié au calibre plus important de la jonction iléo-colique avec l'anastomose latéro-latérale, prévenant la stase fécale qui pourrait entraîner une prolifération bactérienne et une dysrégulation de la réponse immunitaire (14).

Il existe également probablement une différence de cicatrisation entre les anastomoses manuelles et les anastomoses mécaniques. D'après une étude récente où des vidéos d'endoscopie six mois après résection iléo-colique ont été relues, à la fois pour des patients atteints de maladie de Crohn et des patients opérés pour un cancer colorectal, des ulcérations au niveau de la ligne d'agrafage mécanique étaient mises en évidence chez plus de 75 % des patients dans les deux groupes. Ces lésions pourraient donc être liées à des phénomènes cicatriciels et ischémiques notamment sous l'agrafe et indépendants d'une récidive de la maladie de Crohn (15).

Anastomose Kono-S

Décrite pour la première fois en 2011, l'anastomose Kono-S est une anastomose hybride, combinant une approche manuelle et agrafée, basée sur le concept d'exclusion mésentérique (16). Un des principes sous-tendant cette technique est qu'une anastomose large sans un cul-de-sac tel que celui d'une anastomose latéro-latérale isopéristaltique, réduit le risque de stase fécale et de prolifération bactérienne mentionnés plus haut. Dans le seul essai randomisé publié à ce jour, 79 patients atteints de maladie de Crohn iléo-colique ont été opérés soit avec une anastomose Kono-S soit une anastomose latéro-latérale par agrafage. Le critère principal d'évaluation, la récidive post-opératoire à 6 mois, s'est avéré significativement plus faible dans le groupe Kono-S (23 % contre 63 %, p< 0,001). Une récidive post-opératoire sévère en endoscopie (score de Rutgeerts≥ i3) a été observée chez 14 % des patients du groupe Kono-S contre 35 % des patients du groupe anastomose latéro-latérale (p= 0,03) (17). La surévaluation de la récidive post-opératoire endoscopique dans les anastomoses latéro-latérales lors de l'évaluation postopératoire (les endoscopistes n'étaient pas aveugles quant aux groupes de traitement) aurait potentiellement pu influencer les résultats rapportés, en particulier en raison de la nature mécanique de l'anastomose latéro-latérale souvent associée à des ulcérations transitoires (15). Cependant, étant donné les limites décrites ci-dessus, les résultats de deux grandes études multicentriques en cours sont très attendus (NIHR131988 et NCT03256240). S'inspirant de la théorie selon laquelle le mésentère peut influencer la pathogenèse de la maladie de Crohn, une approche chirurgicale combinant une anastomose Kono-S et une excision mésentérique étendue est également actuellement en cours d'étude dans l'essai MEErKAT, un essai multicentrique de supériorité, randomisé et en ouvert au Royaume-Uni.

Les marges de résection microscopiques

Plusieurs études ont montré que la présence de stigmates microscopiques de maladie de Crohn au niveau des marges de résection sur la pièce opératoire était associée à un risque

plus élevé de récidive post-opératoire (18, 19). Néanmoins, dans la pratique chirurgicale de routine, ces résultats ne plaident pas en faveur de la réalisation d'une histologie per-opératoire ou de résection très à distance des lésions comme ce qui est préconisé en oncologie. L'objectif demeure de préserver le maximum de longueur d'intestin grêle chez des patients qui connaîtront potentiellement plusieurs chirurgies dans leur vie. L'atteinte inflammatoire des plexus sur la pièce opératoire, la plexite, a également été identifiée comme facteur de risque de récidive. Cependant, la littérature à ce sujet est très hétérogène en ce qui concerne les définitions de la plexite, les techniques d'évaluation (par exemple, la coloration à l'hématoxyline-éosine par rapport aux colorations spécifiques) et les critères utilisés (20, 21). Il reste encore difficile de conclure si la plexite pourrait être le reflet d'une inflammation microscopique au niveau de la marge de résection ou un facteur de risque indépendant.

Pour l'instant, il n'est pas recommandé de traiter les patients de façon préventive en fonction de la présence d'inflammation microscopique sur les marges de résection, mais cette attitude pourrait se modifier en fonction de l'avancée des études en cours.

Quelle place pour le microbiote ?

Dans les années 1990, l'équipe de Louvain avait pu montrer que la récidive était dépendante du flux fécal passant à travers l'anastomose, et qu'elle ne survenait pas chez les patients laissés en iléostomie (22). Depuis, le rôle du contenu luminal dans la physiopathologie de la récidive post-opératoire continue d'être étudié de manière approfondie. Cependant, les mécanismes exacts demeurent énigmatiques. La composition du microbiote iléal au moment de la chirurgie est reconnue comme un des acteurs clés de la récidive (23). Néanmoins, davantage de recherche est nécessaire avant que des facteurs de risque spécifiques, par profil microbien au cours de la chirurgie par exemple, puissent être intégrés à la pratique clinique.

Diagnostic de la récidive post-opératoire : outils et scores validés

Attention à la diarrhée post-opératoire !

Après une résection iléo-colique, les patients peuvent présenter des symptômes (diarrhée, douleur abdominale) mimant une récidive de la maladie, mais plutôt liés à la résection de la valvule de Bauhin, à une prolifération bactérienne excessive, à une malabsorption des sels biliaires ou à une hypersensibilité viscérale post-chirurgicale sans qu'il y ait de lésions spécifiques de maladie de Crohn. Par conséquent, la définition de la récidive clinique post-opératoire reste débattue, car se fier uniquement aux symptômes pour définir la récidive expose les patients au risque de sur-traitement. La récidive clinique post-opératoire doit donc être définie comme la combinaison de symptômes évocateurs et de preuves morphologiques (endoscopiques et/ou radiologiques) d'inflammation au niveau du site de l'anastomose iléo-colique ou du néo-iléon terminal (24).

Diagnostic endoscopique

Le score de Rutgeerts

Figure 3 : Zones anatomiques d'une anastomose latéro-latérale utilisées pour coter le score de Rutgeerts

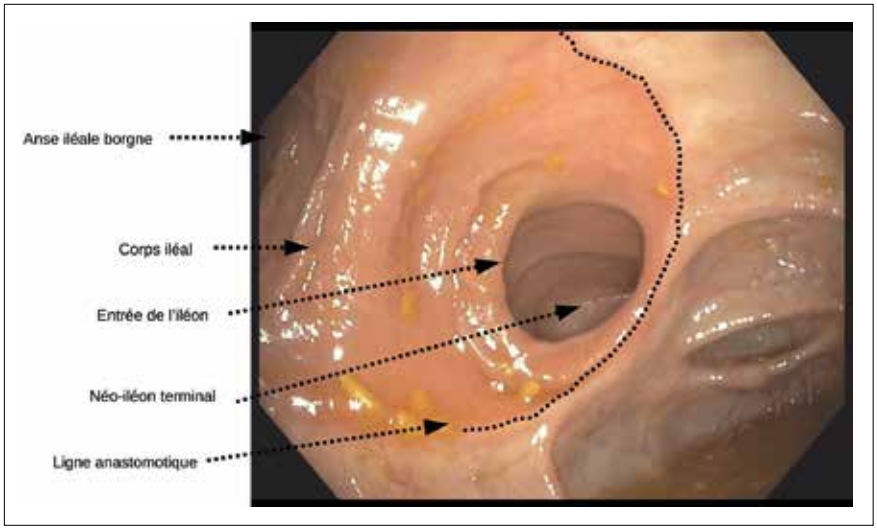


Tableau 1 : Score de Rutgeerts modifié adapté aux anastomoses latéro-latérales [d'après (26)]

Score	Description
i0	Aucune lésion dans le néo-iléon terminal, la ligne anastomotique, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal.
i1	Moins de 5 lésions aphtoïdes dans le néo-iléon terminal, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal avec une muqueuse intercalaire normale.
i2a	Lésions de la ligne anastomotique avec ou sans moins de 5 lésions aphtoïdes dans le néo-iléon terminal, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal avec une muqueuse intercalaire normale.
i2b	5 lésions aphtoïdes ou plus, ou ulcérations plus importantes, avec une muqueuse intercalaire normale dans le néo-iléon terminal, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal avec ou sans lésions de la ligne anastomotique.
i3	Lésions aphtoïdes, quel que soit leur nombre, au sein d'une muqueuse inflammatoire de façon diffuse dans le néo-iléon terminal, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal.
i4	Ulcères plus volumineux au sein d'une muqueuse inflammatoire de façon diffuse ou nodules ou sténose infranchissable dans le néo-iléon terminal, l'entrée de l'iléon ou le corps iléal.

En 1990, Rutgeerts *et al.* ont montré que la gravité des lésions endoscopiques identifiées au niveau du néo-iléon terminal et au niveau de l'anastomose iléo-colique dans l'année suivant la chirurgie permettait de prédire la survenue ultérieure d'une récidive clinique (5). Bien que non formellement validé, le score de récidive endoscopique post-opératoire développé au cours de cette étude, également connu sous le nom de score de Rutgeerts, a été largement adopté dans la pratique clinique et représente actuellement l'outil de référence. Ce score se compose de cinq niveaux progressifs de gravité : i0 - pas de lésions ; i1 - ≤ 5 lésions aphtoïdes dans le néo-iléon terminal ; i2 - > 5 lésions aphtoïdes ou lésions plus importantes dans le néo-iléon terminal avec une muqueuse normale entre les lésions, ou lésions confinées à l'anastomose iléo-colique ; i3 - iléite aphtoïde diffuse avec une muqueuse intercalaire inflammatoire ; i4 - inflammation diffuse du néo-iléon terminal avec ulcères plus importants que des aphtes, nodules et/ou un sténose.

Limites du score de Rutgeerts

Malheureusement, le score de Rutgeerts présente certaines limites. Comme mentionné précédemment, il n'a jamais été formellement validé. Sa reproductibilité inter-observateur est seulement modérée (25). De plus, le score de Rutgeerts a été initialement développé pour l'évaluation d'une anastomose iléo-colique termino-terminale. Les nouvelles techniques s'accompagnent de la présence de nouveaux repères anatomiques qui ne permettent pas de coter la récidive de façon fiable en utilisant ce score dans sa forme actuelle. Une définition plus précise de chacune des catégories du score adaptée notamment aux anastomoses latéro-latérales a donc été proposée récemment (26) (figures 2, 3 et 4, tableau 1). Elle s'appuie sur la caractérisation de différentes zones de l'anse iléale accolée latéralement au colon : la partie borgne à proprement parler ; à l'opposé, l'entrée de l'iléon et entre les deux, le corps iléal. L'entrée de l'iléon et le corps iléal sont considérés comme faisant partie du néo-iléon terminal alors que les lésions de l'anse borgne ne sont pas prises en compte pour la cotation du score. Ces zones iléales sont à distinguer de la ligne anastomotique, terme choisi pour être plus précis que celui d'anastomose, et qui correspond strictement à la jonction iléo-colique formée par le chirurgien manuellement ou par agrafage.

Rappelons également qu'initialement, le score de Rutgeerts regroupait les lésions légères au niveau de l'anastomose et les lésions multiples mais isolées du néo-iléon terminal dans la catégorie i2. Par conséquent, une distinction des résultats i2 en i2a (lésions anastomotiques) et i2b (> 5 ulcères aphtoïdes ou lésions plus importantes du néo-iléon terminal avec une muqueuse normale entre les lésions) a été suggérée (27). Par la suite, plusieurs articles aux résultats discordants ont été publiés pour étudier la possibilité d'un pronostic différent entre les lésions i2a et i2b. Ainsi, dans une cohorte franco-belge rétrospective incluant 180 patients avec un score i2 dans l'année suivant la chirurgie, aucune différence dans les taux de récidive clinique n'était retrouvée (28). À l'inverse, Ollech *et al.* ont rapporté que des patients i2b (n= 25) présentaient un risque plus élevé de progression endoscopique vers i3-i4 et de nouvelle résection iléo-colique que des patients i2a (n= 40) (29). Cette observation a ensuite été confirmée par le groupe REMIND (30) mais une méta-analyse récente sur données individuelles regroupant 400 patients n'a pas mis en évidence de différence en termes de risque de récidive clinique et chirurgicale entre les patients i2a et i2b (31). Du fait des difficultés à repérer les zones anatomiques iléales en fonction des anastomoses, il est possible que dans certaines études, les lésions i2a et i2b aient été définies de façon différente. Le score de Rutgeerts est donc l'outil de référence mais comme nous le verrons plus bas, il ne permet pas de guider efficacement la stratégie thérapeutique, notamment en cas de récidive modérée.

Diagnostic biochimique : la calprotectine fécale

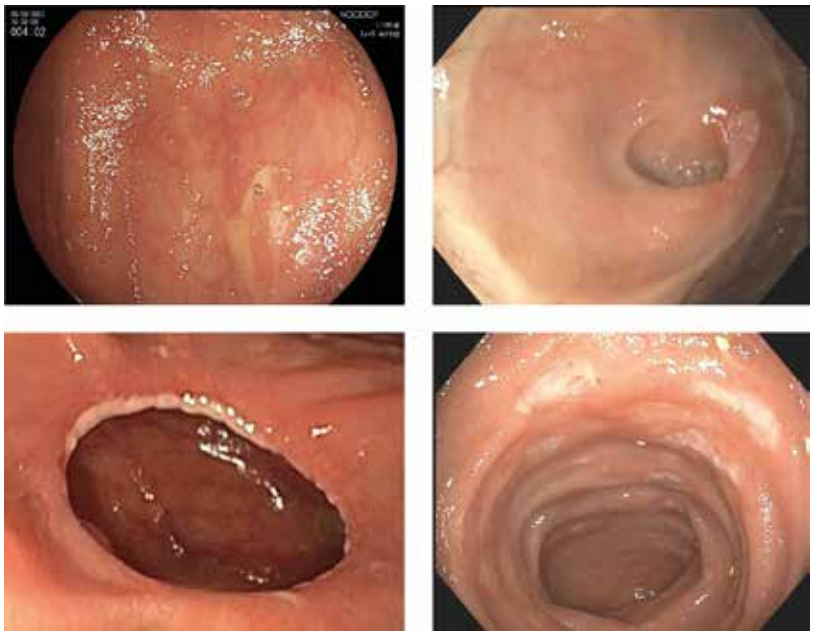
Dans une cohorte espagnole de 119 patients, la valeur de la calprotectine fécale réalisée au même moment qu'une endoscopie ayant pour but de diagnostiquer une récidive post-opératoire était fortement corrélée au résultat de cette endoscopie (32). Lorsque la calprotectine fécale était utilisée avec un seuil>100 µg/g et combinée à un taux de C-Reactive Proteine sérique> 5 mg/L, la valeur prédictive négative était de 81 % pour éliminer la récidive endoscopique. Dans l'essai contrôlé randomisé POCER, la valeur moyenne de la calprotectine fécale à six mois pour les patients en rémission endoscopique était de 72 µg/g, tandis qu'elle était de 275 µg/g pour les patients avec une récidive endoscopique (score de Rutgeerts≥ i2) (33). Une bonne valeur prédictive négative a été retrouvée dans d'autres cohortes prospectives, concluant qu'un seuil de 100 µg/g pourrait être cliniquement utile pour déterminer la probabilité de rémission endoscopique (34). Néanmoins, les seuils utilisés sont très hétérogènes en fonction des études, certaines ne retrouvant pas d'association claire entre endoscopie et calprotectine fécale (35) et il est donc peu probable qu'une valeur seuil unique soit optimale pour distinguer de manière précise la récidive endoscopique post-opératoire chez chaque patient. De façon pragmatique, la calprotectine fécale doit probablement être utilisée dans le suivi postopératoire en utilisant chaque patient comme son propre témoin, c'est-à-dire en évaluant la variation par rapport à la calprotectine fécale de base, mesurée au moment de la première coloscopie d'évaluation.

Diagnostic radiologique : place de l'échographie et de l'IRM

L'iléocoloscopie est l'outil de référence pour le diagnostic de la récidive post-opératoire. Néanmoins, d'après les recommandations ECCO, l'échographie abdominale et l'IRM peuvent être utilisées également (36). Ces techniques d'imagerie qui permettent de mettre en évidence des anomalies bien corrélées à la présence de lésions endoscopiques trouvent toute leur place en complément de l'endoscopie dans l'année suivant la chirurgie, et comme alternative au cours des années suivantes. L'échographie est surtout utile pour mettre en évidence une récidive sévère. Ainsi, une méta-analyse a montré que la présence d'un épaississement pariétal iléal supérieur à 5,5 mm en échographie était associé à un score de Rutgeerts i3 ou i4 avec une spécificité de 98 % (37). En cas de récidive sévère à l'échographie, on pourrait éventuellement se passer de l'endoscopie. En revanche, la normalité de l'échographie ne présume pas de l'absence de lésions endoscopiques et il faudra dans ce cas-là la coupler avec un dosage de calprotectine fécale pour espérer égaler les performances diagnostiques de la coloscopie. Néanmoins, cette attitude doit encore être validée dans des essais prospectifs (24). L'échographie est très bien acceptée par les patients (38), mais pour l'instant, peu de centres disposent de cette

Figure 4 : Lésions élémentaires visibles en cas de récidive endoscopique de la maladie de Crohn

En haut à gauche, deux ulcérations aphtoides du corps iléal au sein d'une muqueuse normale. En haut à droite, un ulcère isolé de l'entrée de l'iléon entouré d'une muqueuse normale. En bas à gauche, ulcération isolée de la ligne anastomotique. En bas à droite, ulcères du néo-iléon terminal au sein d'une muqueuse érythémateuse



expertise en France. Une réflexion pour déployer des formations est actuellement en cours et son utilisation dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn devrait se généraliser dans les années à venir. En IRM, il existe également des critères validés permettant de définir des lésions associées avec une récidive endoscopique mais avec une spécificité plus basse que l'échographie, à 55 % (39). Cette technique d'imagerie est également moins bien acceptée par les patients (38). Elle est donc surtout utile pour évaluer la longueur de l'atteinte en cas de sténose infranchissable à l'endoscopie, avant de discuter une éventuelle dilatation, ou rechercher des complications en cas de récidive sévère ou avant une nouvelle prise en charge chirurgicale (24).

Stratégies thérapeutiques en prévention de la récidive

Sevrage tabagique

Comme indiqué plus haut, le facteur de risque de récidive le mieux décrit est le tabagisme. Malheureusement, les patients sont peu sensibilisés aux avantages de l'arrêt du tabac (40) et les mesures pour aider les patients à arrêter de fumer sont sous-utilisées (41). Cependant, lorsque des mesures actives sont mises en œuvre, elles sont efficaces pour une partie des patients. Ainsi, dans l'étude espagnole multicentrique TABACROHN incluant plus de 400 fumeurs atteints de maladie de Crohn, lorsque des informations sur le tabagisme et des conseils étaient donnés pour le sevrage, 31 % des patients arrêtaient de fumer, dont 23 % n'avaient pas repris après un suivi de 18 mois (42). Il existe un réseau national de services d'aide au sevrage tabagique, en ville ou hospitaliers, probablement sous-utilisé par la plupart des services de gastro-entérologie. Lors de la prise en charge d'un patient fumeur atteint d'une maladie de Crohn, il est essentiel pour le gastro-entérologue d'insister sur la nécessité du sevrage tabagique, notamment en cas de chirurgie. Il s'agit d'une première étape indispensable pour prévenir la récidive, avant toute discussion thérapeutique.

D'autres moyens non médicamenteux tels que les probiotiques, la curcumine ou la vitamine D ont été étudiés mais aucun ne s'est révélé efficace pour prévenir la récidive (43).

Prévention médicamenteuse

Lorsque l'on parle de prévenir la récidive post-opératoire, l'idée est d'éviter l'apparition de nouvelles lésions endoscopiques, qui peuvent se développer en quelques semaines. Par conséquent, ce traitement préventif, s'il est indiqué, doit être commencé dans les premières semaines suivant la chirurgie. Sont exclus de ce raisonnement les patients dont l'ensemble des segments inflammatoires n'ont pu être réséqués, ceux avec une maladie périnéale active ou des atteintes extra-digestives nécessitant une biothérapie telles qu'une spondyloarthropathie. Dans ces cas-là, la résection n'est pas considérée comme « curative » et un traitement doit être initié ou poursuivi en post-opératoire immédiat. Pour le reste des patients, l'intérêt d'un traitement post-opératoire immédiat reste débattu et nous présenterons ici les principaux éléments qui peuvent guider la décision et les molécules qui peuvent être utilisées dans cette indication (figure 1).

Trouver un équilibre entre sur- et sous-traiter

Cette stratégie repose sur le fait que jusqu'à 70 à 80 % des patients développeront des lésions endoscopiques dans les 18 mois, ce qui est clairement associé à un risque accru de récidive clinique et à un risque de nouvelle complication de la maladie puisque la plupart des patients ont été opérés pour une maladie de Crohn compliquée (5). Néanmoins, cette stratégie conduit à sur-traiter les 20 à 30 % des patients qui n'auraient pas développé de récidive post-opératoire endoscopique sans traitement, et les 40 % à 50 % des patients qui n'auraient développé que des lésions intermédiaires (Rutgeerts i1-i2) associées à un faible risque de récidive clinique et chirurgicale. Chez ces patients, le risque d'effets secondaires liés aux traitements pourrait l'emporter sur leurs éventuels avantages préventifs (43). Pour éviter le sur-traitement et tirer parti de la rémission « profonde » induite par une résection curative, une surveillance endoscopique à six mois, sans traitement post-opératoire immédiat, mais avec adaptation du traitement en fonction des lésions endoscopiques a donc été proposée. Théoriquement, il existe un risque qu'une partie des patients ayant déjà des lésions installées à six mois ne s'améliorent pas sous traitement et développent ultérieurement une récidive clinique et chirurgicale. Les données actuellement disponibles plaident plutôt en faveur de cette

approche basée sur l'endoscopie. Au cours d'un essai dans lequel des patients ont été randomisés pour une prévention systématique avec de l'azathioprine ou un traitement basé sur l'endoscopie à six mois et à un an, aucune différence n'a été observée en termes de récidive endoscopique 18 mois après la chirurgie (44). Dans une étude rétrospective multicentrique néerlandaise portant sur 376 patients, l'approche basée sur l'endoscopie était associée à plus de récidives endoscopiques au cours de la première année par rapport à une prophylaxie systématique comme attendu, mais pas à un risque accru de récidive clinique dans les trois ans (45).

L'idéal serait de pouvoir identifier les patients à haut risque de récidive post-opératoire et de n'utiliser une prévention systématique que chez eux. Néanmoins, nous avons vu plus haut que nous manquions de facteurs de risque fiables, en dehors du tabagisme actif. Chez les patients fumeurs qui n'envisagent pas d'arrêter de fumer après la chirurgie, même après information et prise en charge tabacologique spécialisée, il est probablement raisonnable d'introduire un traitement en post-opératoire immédiat. Pour les autres patients, les avantages du traitement post-opératoire sont moins clairs et doivent se discuter en réunion de concertation multi-disciplinaire et avec le patient. L'étude SOPRANO-CD actuellement en cours en Belgique et en Italie aborde spécifiquement cette question en randomisant les patients pour recevoir une prophylaxie systématique avec une biothérapie ou être traités selon une approche guidée par l'endoscopie (NCT05169593). Ses résultats permettront de mieux guider nos décisions dans quelques années. Pour l'instant, les traitements les mieux étudiés en post-opératoires immédiats sont l'azathioprine et les anti-*Tumor Necrosis Factor* (TNF).

Azathioprine

L'efficacité des thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) pour prévenir la récidive endoscopique post-opératoire a été évaluée dans plusieurs essais contrôlés randomisés. La méta-analyse Cochrane la plus récente a conclu que les thiopurines sont plus efficaces que le placebo pour prévenir la récidive post-opératoire clinique après 12 à 36 mois de suivi (51 % vs. 64 %, RR 0,79, IC à 95 % 0,67–0,92) (46). Cependant, aucune différence significative entre les thiopurines et le placebo n'a pu être observée en ce qui concerne la récidive endoscopique.

Anti-TNF

Quelques études prospectives et un essai randomisé en ouvert avec un effectif relativement faible ont suggéré un bénéfice potentiel des anti-TNF dans la prévention de la récidive post-opératoire (47). L'étude PREVENT, un essai de grande ampleur, randomisé, en double aveugle, contre placebo évaluant l'infliximab postopératoire chez 297 patients atteints de la maladie de Crohn, n'a pas réussi à démontrer une réduction statistiquement significative de la récidive clinique à 76 semaines, mais a montré une réduction claire de la récidive endoscopique (30,6 % *vs.* 60,0 %, p<0,001) (48). Il est important de noter que les patients ont commencé immédiatement après la chirurgie l'infliximab à 5 mg/kg toutes les huit semaines sans induction et que les taux de rechute clinique observés étaient assez faibles, bien que les patients aient été inclus en fonction de la présence d'au moins un facteur de risque de récidive.

Pour l'adalimumab, à ce jour, aucun essai contrôlé randomisé contre placebo n'a été réalisé. Un essai randomisé italien de faible effectif a montré un taux de récidive endoscopique significativement plus faible chez les patients traités par adalimumab (6 %) par rapport à l'azathioprine (65 % ; OR=0,036 (IC à 95 % 0,004–0,347)). Dans un autre essai randomisé espagnol comparant l'adalimumab et l'azathioprine pour la prévention de la récidive post-opératoire chez 84 patients, aucune différence n'a été observée dans le taux de récidive endoscopique ou de récidive endoscopique sévère entre les deux groupes (49). Récemment, une méta-analyse sur les données individuelles de 645 participants de six essais contrôlés originaux a démontré un effet supérieur des anti-TNF par rapport aux thiopurines en ce qui concerne la récidive clinique (RR 0,50 ; IC à 95 % 0,26–0,96), la récidive endoscopique (RR 0,52 ; IC à 95 % 0,33–0,80) et la récidive endoscopique sévère (RR, 0,41 ; IC à 95 %, 0,21–0,79) (50). Il semble donc que lorsqu'un traitement préventif immédiat doit être introduit en post-opératoire, un anti-TNF soit à préférer à l'azathioprine (43). Peu de données permettent de savoir si un anti-TNF sera efficace pour prévenir la récidive si le patient a été traité par anti-TNF, le même ou un autre, avant la chirurgie.

Autres biothérapies

Cette année, les résultats préliminaires d'un essai randomisé ont montré que le vedolizumab était supérieur au placebo pour prévenir la récidive post-opératoire endoscopique à six mois mais les résultats ne sont pas encore publiés dans leur version intégrale. Des données rétrospectives ont montré que l'ustekinumab pourrait être efficace pour prévenir la récidive post-opératoire (51). Aucune étude prospective n'a été réalisée dans cette indication. Le choix de la biothérapie doit donc se discuter en réunion de concertation multidisciplinaire et avec le patient, en fonction de l'exposition antérieure aux biothérapies, en tenant compte du faible niveau de preuves décrit plus haut.

Stratégies thérapeutiques en cas de récidive et modalités de surveillance

L'essentiel : une iléo-coloscopie six mois après la chirurgie

Il est recommandé de réaliser une iléo-coloscopie six à douze mois après une résection iléo-colique pour évaluer la récidive endoscopique post-opératoire (1). Cette recommandation se base notamment sur les résultats de l'essai randomisé POCER, un essai fondateur dans la prise en charge de la maladie de Crohn opérée. Dans cette étude, 174 patients qui avaient eu une résection iléo-colique et avaient éventuellement reçu une prophylaxie immédiate par azathioprine ou adalimumab en cas de facteur de risque, ont été randomisés soit pour réaliser une endoscopie six mois après la chirurgie (« stratégie active ») soit pour un suivi clinique uniquement (« stratégie standard ») (33). La décision de traitement basée sur l'endoscopie postopératoire s'est avérée supérieure aux soins guidés par la clinique, puisqu'un taux de récidive endoscopique de 49 % était retrouvé 18 mois après la chirurgie dans le groupe « stratégie active », contre 67 % dans le groupe « stratégie standard » (p= 0,03). Cette étude fournit des preuves convaincantes qu'une évaluation endoscopique précoce est cruciale

pour une adaptation rapide du traitement en cas de récidive indépendamment de l'utilisation d'une prophylaxie immédiate après la chirurgie. Nous allons voir ici quelle attitude adopter immédiatement et pour le suivi en fonction des résultats de cette endoscopie à six mois (figure 1).

Que faire en cas d'absence de récidive à six mois ?

Lorsqu'il n'y a pas de lésion à la première endoscopie (score de Rutgeerts i0), il est aisé de comprendre qu'il n'est pas recommandé d'introduire un traitement (43). Ce sont les modalités de suivi qui restent plus floues. Malgré les résultats de l'essai POCER, les données sont actuellement insuffisantes pour décider du moment opportun pour réaliser la deuxième évaluation endoscopique, voire pour éviter totalement de refaire une endoscopie. Par conséquent, la programmation des examens endoscopiques de suivi peut se faire de façon flexible et individualisée en fonction des symptômes du patient, et surtout de la surveillance non invasive par calprotectine fécale (24). Dans une enquête récente en Europe, 90 % des gastro-entérologues participants ont déclaré utiliser la calprotectine fécale comme outil de suivi des patients en rémission endoscopique lors de la première évaluation (52). Dans cette indication, il peut être intéressant de doser la calprotectine fécale au moment de la première endoscopie pour avoir un niveau de référence, puis de répéter le dosage tous les trois à six mois et en fonction des symptômes du patient. En cas d'élévation de la calprotectine fécale par rapport au niveau de base, il faudra alors réaliser une endoscopie pour grader la sévérité de la récidive.

Que faire en cas de récidive sévère ?

En cas de récidive sévère, c'est-à-dire en présence d'une inflammation diffuse d'un segment du néo-iléon terminal, associée à des ulcères aphtoïdes (Rutgeerts i3) ou des ulcères plus volumineux, voire une sténose (Rutgeerts i4), il est largement admis qu'un traitement spécifique doit être débuté (43). Les données sur le traitement médical de la récidive endoscopique post-opératoire sont pourtant rares et de qualité limitée. La grande hétérogénéité dans les définitions de la récidive et de la réponse au traitement complique davantage l'interprétation des études disponibles. Certaines incluent les patients ayant une récidive i2b, voire i2a alors que d'autres ne portent que sur les patients avec récidive sévère. La plupart des données actuelles portent sur les immunosuppresseurs et les anti-TNF.

Concernant les immunosuppresseurs, dans l'essai clinique sus-mentionné comparant l'efficacité de l'azathioprine en post-opératoire immédiat à son introduction après l'endoscopie, la rémission endoscopique était obtenue à la semaine 102 chez 42 % des patients qui avaient débuté le traitement aux semaines 26 ou 52 en raison d'une récidive endoscopique (n=31) (44). Pour ce qui est des anti-TNF, dans l'étude POCER, 33 patients du groupe « stratégie active » qui avaient initialement été traités par azathioprine ont été traité par adalimumab du fait d'une récidive endoscopique à six mois (33). La rémission endoscopique à 18 mois a été atteinte chez 13 sur 33 patients (39 %).

Dans la plus grande série rétrospective sur l'utilisation des anti-TNF (83 infliximab et 96 adalimumab) pour le traitement de la récidive endoscopique post-opératoire, une amélioration endoscopique (définie comme toute réduction du score de Rutgeerts de référence) a été observée chez 61 % des patients, dont 42 % ont atteint une rémission endoscopique (53). L'utilisation concomitante de thiopurines et le traitement par infliximab (par rapport à l'adalimumab) étaient associés à une rémission endoscopique. Fait intéressant, 53 patients (30 %) de cette étude étaient déjà traités par anti-TNF avant la chirurgie, et près de la moitié d'entre eux (24/53) étaient même traités par le même anti-TNF avant et après la chirurgie, en particulier l'infliximab. Néanmoins, l'exposition à un traitement par anti-TNF avant la chirurgie n'a pas influencé le résultat du traitement par anti-TNF après la chirurgie. L'efficacité de l'ustekinumab et du védolizumab n'a été étudiée que dans des séries de cas dans cette indication spécifique du traitement de la récidive post-opératoire (43).

En pratique, en cas de récidive i3 ou i4, il semble raisonnable d'introduire une biothérapie sans qu'il n'y ait d'argument fort pour guider le choix vers une biothérapie en particulier. Il est possible d'utiliser un anti-TNF même chez les patients exposés antérieurement aux anti-TNF. La surveillance doit être rapprochée, en utilisant la calprotectine fécale et probablement en réévaluant l'aspect endoscopique à un an, notamment chez les patients fumeurs. Il faut aussi à ce moment-là savoir ré-insister auprès du patient pour obtenir un sevrage tabagique. L'enjeu principal est d'éviter d'avoir recours à une nouvelle résection iléo-colique. Malheureusement, des données récentes en population montrent que, bien que le taux de première résection iléo-colique ait diminué au cours des dernières années, celui de deuxième chirurgie reste stable, aux alentours de 15 % cinq ans après la première chirurgie (2).

Que faire en cas de récidive minime à modérée ?

Alors que la conduite à tenir est plutôt claire en cas de score de Rutgeerts extrême (i0 ou i4), elle est beaucoup plus floue dans les autres cas. En cas de récidive minime, c'est-à-dire quelques lésions aphtoïdes du néo-iléon terminal au sein d'une muqueuse normale et sans lésion de la ligne anastomotique (Rutgeerts i1), il n'est pour l'instant pas recommandé d'introduire un traitement spécifique (43). Néanmoins, des données de la cohorte REMIND semblent montrer que le risque de récidive clinique des patients ayant des lésions i1 à six mois pourrait se rapprocher de celui des patients ayant des lésions i2b (30). En cas de récidive localisée à la ligne anastomotique (Rutgeerts i2a), l'intérêt d'introduire un traitement spécifique est également débattu puisqu'il a pu être supposé qu'il s'agissait plutôt de lésions ischémiques notamment liées à l'agrafage (15). Il est plus communément admis qu'un traitement doit être initié en cas de récidive modérée dans le néo-iléon terminal (Rutgeerts i2b) mais cette catégorie regroupe des situations pouvant être différentes, allant de six ulcérations aphtoïdes dans le néo-iléon terminal, proche du i1, à des ulcérations plus importantes mais avec une muqueuse intercalaire normale, proche du i4. Néanmoins, comme mentionné précédemment, du fait des limites inhérentes au score de Rutgeerts, il est possible que les catégories i1 et i2 soient confondues dans certaines études, notamment celles n'ayant pas utilisé une relecture centralisée, et il n'a pas pu être formellement démontré que les lésions i2a étaient moins susceptibles d'entraîner une récidive clinique que les lésions i2b (26, 31). De plus, il n'a jamais été prouvé que l'introduction d'un traitement en cas de lésions i2 permettait de diminuer le risque de récidive clinique ultérieure. Ainsi, dans

une étude rétrospective multicentrique incluant 158 patients ayant des lésions i2 dans l'année suivant la chirurgie, aucune différence en termes de survie sans récidive clinique n'était observée lorsque l'on comparait les patients chez qui un immunosuppresseur ou un anti-TNF était introduit à ceux qui ne recevaient aucun traitement (54). Un essai randomisé international actuellement en cours est dédié à répondre à cette question : l'étude POMEROL inclut des patients ayant des lésions i2 dans l'année suivant une résection iléo-colique en comparant un traitement par infliximab à une surveillance simple (NCT05072782).

La décision thérapeutique chez un patient présentant des lésions i1 ou i2 à la première endoscopie doit donc être guidée par les antécédents du patient, son statut tabagique, ses expositions antérieures aux traitements et discutée en réunion de concertation multi-disciplinaire et avec le patient lui-même. Quelle que soit l'option retenue, l'essentiel est de surveiller le patient de façon rapprochée, en utilisant la calprotectine fécale pour éviter les endoscopies trop rapprochées.

Conclusion

En 2023, la prise en charge de la maladie de Crohn opérée reste donc un vaste champ de recherche semé d'interrogations : comment identifier efficacement les patients qui doivent bénéficier d'un traitement post-opératoire immédiat ? comment affiner la classification endoscopique afin de pouvoir vraiment guider la prise en charge thérapeutique ? faut-il traiter les patients ayant une récidive minime à modérée ? Nous espérons que les études randomisées en cours permettront de répondre à ces questions de façon robuste. En attendant leurs résultats, il est clairement établi que le tabagisme est un facteur de risque majeur de récidive et que les patients doivent être encouragés à arrêter de fumer au plus tôt, en utilisant les outils de tabacologie. Chez les patients fumeurs, un traitement doit être introduit en post-opératoire immédiat. Pour les autres, la prophylaxie post-opératoire immédiate doit se décider au cas par cas avec le patient et en réunion de concertation multi-disciplinaire. La récidive endoscopique doit être dépistée à six mois de la chirurgie et cotée en utilisant le score de Rutgeerts et en prenant soin de décrire les différentes zones de l'iléon en cas d'anastomose latéro-latérale. En cas d'absence de récidive, aucun traitement n'est introduit et la surveillance peut se poursuivre en utilisant la calprotectine fécale, le niveau mesuré au moment de l'endoscopie servant de référence pour chaque patient. En cas de récidive sévère, un traitement est indiqué, qui doit permettre d'éviter une évolution vers une récidive clinique puis chirurgicale. Son efficacité devra être vérifiée par une endoscopie rapprochée. En cas de récidive minime à modérée, la stratégie thérapeutique optimale est floue et doit se discuter au cas par cas, en maintenant une surveillance stricte. À chaque étape, la discussion avec le patient est indispensable pour obtenir une adhésion thérapeutique et éviter une rupture de suivi qui pourrait se solder par une nouvelle complication plusieurs années après et la nécessité d'une résection étendue du grêle, situation qui est hélas encore trop fréquemment rencontrée en réunion de concertation multi-disciplinaire.

Remerciements

Ce texte est le fruit d'une longue collaboration avec le Pr Marc Ferrante (UZ Leuven) et le Pr David Laharie (CHU de Bordeaux) et de nombreuses discussions au sein du groupe de travail de l'ECCO sur la récidive post-opératoire.

Références

1. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, *et al*. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. J Crohns Colitis [Internet]. 11 mai 2017 [cité 4 mars 2019]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx061
2. Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekbom A, *et al*. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990–2014. BJS Br J Surg. 2020;107(11):1529-38.
3. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(11):785-92.
4. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. Gut. 1984;25(6):665.
5. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology. oct 1990;99(4):956-63.
6. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, *et al.* Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. nov 2018;48(9):924-32.
7. Rivière P, Bislenghi G, Hammoudi N, Verstockt B, Brown S, Oliveira-Cunha M, *et al*. Results of the Eighth Scientific Workshop of ECCO: Pathophysiology and risk factors of postoperative Crohn's disease recurrence after an ileocolic resection. J Crohns Colitis. 18 avr 2023;jjad054.
8. Joustra V, Duijvestein M, Mookhoek A, Bemelman W, Buskens C, Koželj M, *et al*. Natural History and Risk Stratification of Recurrent Crohn's Disease After Ileocolonic Resection: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 5 janv 2022;28(1):1-8.
9. Arkenbosch JHC, Beelen EMJ, Dijkstra G, Romberg-Camps M, Duijvestein M, Hoentjen F, *et al.* Prophylactic medication for the prevention of endoscopic recurrence in Crohn's disease: a prospective study based on clinical risk stratification. J Crohns Colitis. 12 sept 2022;jjac128.
10. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int J Colorectal Dis. 1 déc 2008;23(12):1213.
11. Allez M, Auzolle C, Ngollo M, Bottois H, Chardiny V, Corraliza AM, *et al.* T cell clonal expansions in ileal Crohn's disease are associated with smoking behaviour and postoperative recurrence. Gut. nov 2019;68(11):1961-70.
12. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 1 mars 2019;43(3):659-95.
13. Feng J shan, Li J yu, Yang Z, Chen X yan, Mo J jie, Li S hai. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease. Medicine (Baltimore). 13 avr 2018;97(15):e0315.
14. Komatsu S, Nimura Y, Granger DN. Intestinal stasis associated bowel inflammation. World J Gastroenterol. 15 déc 1999;5(6):518-21.
15. van der Does de Willebois EML, Duijvestein M, Wasmann KA, D'Haens GRAM, van der Bilt JDW, Mundt MW, *et al.* Endoscopic Recurrence or Anastomotic Wound Healing Phenomenon after Ileocolic Resection for Crohn's Disease: The Challenges of Accurate Endoscopic Scoring. J Crohns Colitis. 16 nov 2022;jjac175.
16. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, *et al.* A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. mai 2011;54(5):586-92.
17. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A, Tropeano FP, *et al.* Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. Ann Surg. août 2020;272(2):210-7.
18. Wasmann KATGM, van Amesfoort J, van Montfoort ML, Koens L, Bemelman WA, Buskens CJ. The Predictive Value of Inflammation at Ileocecal Resection Margins for Postoperative Crohn's Recurrence: A Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 23 oct 2020;26(11):1691-9.
19. Hammoudi N, Cazals-Hatem D, Auzolle C, Gardair C, Ngollo M, Bottois H, *et al*. Association Between Microscopic Lesions at Ileal Resection Margin and Recurrence After Surgery in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 janv 2020;18(1):141-149.e2.
20. Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijs I, Sagaert X, Van Assche G, Vermeire S, *et al*. Submucosal Plexitis as a Predictive Factor for Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients with Crohn's Disease Undergoing a Resection with Ileocolonic Anastomosis: Results from a Prospective Single-centre Study. J Crohns Colitis. févr 2017;11(2):212-20.
21. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, *et al*. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. Gut. 1 sept 2009;58(9):1218-25.
22. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology. févr 1998;114(2):262-7.
23. Mondot S, Lepage P, Seksik P, Allez M, Tréton X, Bouhnik Y, *et al.* Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery. Gut. 1 juin 2016;65(6):954-62.
24. Dragoni G, Allocca M, Myrelid P, Noor NM, Hammoudi N, 8 th Scientific Workshop of the European Crohn's and Colitis Organisation, *et al*. Results of the Eighth Scientific Workshop of ECCO: Diagnosing postoperative recurrence of Crohn's disease after an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. J Crohns Colitis. 18 avr 2023;jjad055.
25. Marteau P, Laharie D, Colombel JF, Martin L, Coevoet H, Allez M, *et al.* Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. sept 2016;10(9):1001-5.
26. Rivière P, Bislenghi G, Vermeire S, Domènech E, Peyrin-Biroulet L, Laharie D, *et al*. Postoperative Crohn's Disease Recurrence: Time to Adapt Endoscopic Recurrence Scores to the Leading Surgical Techniques. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 juin 2022;20(6):1201-4.
27. Gecse K, Lowenberg M, Bossuyt P, Rutgeerts PJ, Vermeire S, Stitt L, *et al.* Sa1198 Agreement Among Experts in the Endoscopic Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Using the Rutgeerts Score. Gastroenterology. 1 mai 2014;146(5):S-227.
28. Rivière P, Vermeire S, Irles-Depe M, van Assche G, Rutgeerts P, de Buck van Overstraeten A, *et al.* No Change in Determining Crohn's Disease Recurrence or Need for Endoscopic or Surgical Intervention With Modification of the Rutgeerts Scoring System. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. oct 2018 [cité 7 févr 2019]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518310796
29. Ollech JE, Aharoni-Golan M, Weisshof R, Normatov I, Sapp AR, Kalakonda A, *et al.* Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. Gastrointest Endosc. août 2019;90(2):269-75.
30. Hammoudi N, Auzolle C, Tran Minh ML, Boschetti G, Bezault M, Buisson A, *et al.* Postoperative Endoscopic Recurrence on the Neoterminal Ileum But Not on the Anastomosis Is Mainly Driving Long-Term Outcomes in Crohn's Disease. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. juill 2020;115(7):1084-93.

31. Rivière P, Pekow J, Hammoudi N, Wils P, De Cruz P, Wang CP, *et al.* Comparison of the Risk of Crohn's Disease Postoperative Recurrence Between Modified Rutgeerts Score i2a and i2b Categories: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Crohns Colitis. 18 sept 2022;jjac137.

32. Garcia-Planella E, Mañosa M, Cabré E, Marín L, Gordillo J, Zabana Y, *et al*. Fecal Calprotectin Levels Are Closely Correlated with the Absence of Relevant Mucosal Lesions in Postoperative Crohn's Disease: Inflamm Bowel Dis. déc 2016;22(12):2879-85.

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

34. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip 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. juin 2015;110(6):865-72.

35. Verdejo C, Hervías D, Roncero Ó, Arias Á, Bouhmidi A, Lorente R, *et al.* Fecal calprotectin is not superior to serum C-reactive protein or the Harvey-Bradshaw index in predicting postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. déc 2018;30(12):1521-7.

36. 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):144-164K.

37. Rispo A, Imperatore N, Testa A, Nardone OM, Luglio G, Caporaso N, *et al.* Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Detection of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review with Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 23 avr 2018;24(5):977-88.

38. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, *et al.* Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 1 août 2017;23(8):1425-33.

39. Schaefer M, Laurent V, Grandmougin A, Vuitton L, Bourreille A, Luc A, *et al.* A Magnetic Resonance Imaging Index to Predict Crohn's Disease Postoperative Recurrence: The MONITOR Index. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 mai 2022;20(5):e1040-9.

40. De Bie C, Ballet V, Hendriks N, Coenen S, Weyts E, Van Assche G, *et al.* Smoking behaviour and knowledge of the health effects of smoking in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. déc 2015;42(11-12):1294-302.

41. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeitz J, Manser CN, *et al.* High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation--Data from the Swiss IBD Cohort Study. J Crohns Colitis. oct 2015;9(10):819-29.

42. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, *et al.* High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice--the TABACROHN Study. J Crohns Colitis. avr 2013;7(3):202-7.

43. Ferrante M, Pouillon L, Mañosa M, Savarino E, Allez M, Kapizioni C, *et al.* Results of the Eighth Scientific Workshop of ECCO: Prevention and treatment of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease undergoing an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. J Crohns Colitis. 18 avr 2023;jjad053.

44. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, D'Haens G, Vermeire S, Archavlis E, *et al.* Systematic versus Endoscopy-driven Treatment with Azathioprine to Prevent Postoperative Ileal Crohn's Disease Recurrence. J Crohns Colitis. août 2015;9(8):617-24.

45. Joustra V, van Sabben J, van der Does de Willebois E, Duijvestein M, de Boer N, Jansen J, *et al*. Benefit of Risk-stratified Prophylactic Treatment on Clinical Outcome in Postoperative Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 3 avr 2023;17(3):318-28.

46. Gjuladin_Hellon T, Iheozor_Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6_mercaptopurine for maintenance of surgically_induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2022];2019(8). Disponible sur: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd010233.pub3

47. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, *et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology. févr 2009;136(2):441-450.e1; quiz 716.

48. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative Therapy With Infliximab Prevents Long-term Crohn's Disease Recurrence. Clin Gastroenterol Hepatol. sept 2014;12(9):1494-1502.e1.

49. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, *et al.* Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. J Crohns Colitis [Internet]. [cité 5 juin 2017]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx051/3574893/Adalimumab-vs-Azathioprine-in-the-Prevention-of

50. Beelen EMJ, Nieboer D, Arkenbosch JHC, Regueiro MD, Satsangi J, Ardizzone S, *et al.* Risk Prediction and Comparative Efficacy of Anti-TNF vs Thiopurines, for Preventing Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: A Pooled Analysis of 6 Trials. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. déc 2022;20(12):2741-2752.e6.

51. Mañosa M, Fernández-Clotet A, Nos P, Martín-Arranz MD, Manceñido N, Carbajo A, *et al.* Ustekinumab and vedolizumab for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Results from the ENEIDA registry. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. janv 2023;55(1):46-52.

52. Dragoni G, Ding N, Gecse KB, Mansfield JC, Kopylov U, Beaugerie L, *et al.* The prevention and management of Crohn's disease postoperative recurrence: results from the Y-ECCO/ClinCom 2019 Survey. Eur J Gastroenterol Hepatol. août 2020;32(8):1062-6.

53. Cañete F, Mañosa M, Pérez-Martínez I, Barreiro-de Acosta M, González-Sueyro RC, Nos P, *et al*. Antitumor Necrosis Factor Agents to Treat Endoscopic Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Nationwide Study With Propensity-Matched Score Analysis. Clin Transl Gastroenterol. août 2020;11(8):e00218.

54. Rivière P, Vermeire S, Irles-Depe M, Van Assche G, Rutgeerts P, Denost Q, *et al.* Rates of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease and Effects of Immunosuppressive and Biologic Therapies. Clin Gastroenterol Hepatol. avr 2021;19(4):713-720.e1.

5

Les cinq points forts

- Le tabagisme est le seul facteur de risque clairement identifié de récidive post-opératoire de la maladie de Crohn.
- L'iléocoloscopie avec cotation du score de Rutgeerts est l'outil de référence pour le diagnostic de la récidive endoscopique post-opératoire de la maladie de Crohn.
- L'utilisation du score de Rutgeerts nécessite une bonne connaissance du type d'anastomose.
- Une iléocoloscopie doit être réalisée dans les six mois suivant la chirurgie pour adapter la prise en charge thérapeutique.
- La calprotectine fécale peut être utilisée à la place de l'iléocoloscopie au cours du suivi postopératoire.

Colite aiguë grave : diagnostic et prise en charge

David LAHARIE

CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Hépato-gastroentérologie et oncologie digestive – Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux (France)

david.laharie@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères diagnostiques d'une colite aiguë grave
- Savoir identifier et prévenir les complications
- Connaître les examens pré-thérapeutiques à réaliser
- Connaître les modalités du traitement médical et chirurgical
- Connaître la stratégie actuelle de prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare des liens d'intérêt avec Abbvie, Amgen, Biogen, Celgene, Celltrion, Ferring, Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Pfizer, Takeda, Theradiag

MOTS-CLÉS

rectocolite hémorragique, colite aiguë grave, corticoïdes, ciclosporine, infliximab, colectomie

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

La colite aiguë grave (CAG) peut compliquer tous les types de colites, qu'elles soient de nature infectieuse, ischémique ou inflammatoire. Pour autant, cette entité correspond classiquement à la poussée aiguë sévère de rectocolite hémorragique (RCH) comme l'indique sa dénomination (*acute severe ulcerative colitis*) dans la littérature internationale. C'est pourquoi nous limiterons notre propos à la CAG sur RCH.

Un tel épisode est observé chez un quart des malades atteints de RCH au cours de leur vie (1) et peut survenir à tout moment de l'évolution de la maladie. Dans plus de 25 % des cas, la CAG constitue la poussée inaugurale de la maladie (2). La pathogénie de la CAG n'est toujours pas comprise. Plus que le rôle direct de micro-organismes pathogènes tel que *Clostridioides difficile* (*C.diff*) comme facteur déclenchant de la poussée inflammatoire, l'hypothèse actuelle implique des micro-organismes commensaux pro-inflammatoires qui vont s'exprimer à la faveur d'une prédisposition génétique, d'une dysbiose pré-existante et de facteurs environnementaux à ce jour méconnus (3).

La mortalité de la CAG demeure d'au moins 1 % dans les pays occidentaux (4). À la différence de la RCH dans sa forme réfractaire non grave, l'objectif du traitement de la CAG est donc en premier lieu de sauver la vie du patient puis d'éviter la colectomie en urgence (3). Nous verrons dans la présente revue quels sont les éléments diagnostiques de la CAG et de sa prise en charge thérapeutique qui sont bien codifiés depuis plusieurs années. Ils pourraient évoluer rapidement avec des études en cours ou à venir faisant appel aux molécules les plus récentes développées dans le traitement de la RCH.

Les enjeux de la prise en charge

Dans les séries historiques du milieu du XXe siècle, antérieures à l'utilisation des corticoïdes (qui correspondent en quelque sorte à l'histoire naturelle de la CAG sur RCH), la mortalité était de plus de 30 % (5). Les contours de la prise en charge de la poussée grave de RCH tels que les a imaginés le Pr Sidney Truelove et son équipe dans les années 50, à savoir une corticothérapie courte suivie d'une colectomie de sauvetage en cas d'échec, ont permis de sauver la vie de nombreux malades. La mortalité est désormais stabilisée dans les pays occidentaux entre 1 et 2 % (4). Elle dépend en premier lieu de l'âge et du terrain du patient. Selon un audit national britannique réalisé en deux vagues en 2008 et 2010, la mortalité oscillait entre 0,1 et 0,3 % chez les patients de moins de 60 ans pour être de plus de 10 % après 80 ans (6). Le risque de décéder d'une CAG était multiplié entre 13 et

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

Tableau 1 A : Critères de Truelove et Witts modifiés (10)

Poussée de RCH	Légère	Sévère
Nombre d'évacuations par 24 h (A)	≤ 5	> 5
Rectorragies	Traces	Importantes
Température (°C)	< 37°5	≥ 37°5
Fréquence cardiaque (par min)	< 90	≥ 90
Taux d'hémoglobine (en g/dL)	> 10	≤ 10
Vitesse de sédimentation (en mm à la 1e h)	< 30	≥ 30
Albuminémie (en g/L)	> 35	≤ 35

Poussée sévère définie par A et la présence d'au moins un des six autres critères.

Tableau 1 B : Critères diagnostiques pour la colite aiguë grave selon les recommandations du GETAID (8)

Poussée sévère de RCH =	≥ 6 évacuations sanglantes par 24h
Température (°C)	> 37°8
Fréquence cardiaque (par min)	> 90
Taux d'hémoglobine (en g/dL)	< 10,5
CRP (en mg/L)	> 30

CRP : C-réactive protéine

28 fois après l'âge de 60 ans. De la même manière, le taux de mortalité augmentait de 0,4 % à 2,4-4,0 % en cas de comorbidités associées. En pratique, cela signifie que les enjeux du traitement doivent tenir compte du profil du patient et de son risque de décès. Autrement dit l'objectif sera avant tout de sauver la vie du patient chez les sujets les plus âgés et/ou comorbides et d'éviter la colectomie en urgence chez les autres.

La rapidité de la prise en charge est un autre élément déterminant dans le traitement de la CAG. En effet, la morbi-mortalité de la colectomie pour RCH est directement liée à la durée d'hospitalisation préopératoire : plus celle-ci est longue et plus la mortalité postopératoire augmente (7). La prise en charge de la CAG est donc une « course contre la montre ».

Enfin, il est important d'orienter rapidement les malades vers les centres les plus expérimentés. Selon un grand registre américain, la mortalité après colectomie pour RCH était de 4 % dans les centres où cette intervention était peu pratiquée, de 2 % dans ceux faisant 4 à 11 colectomies dans l'année pour n'être plus que de 0,7 % dans ceux en réalisant au moins une par mois (7). En pratique, l'admission en gastroentérologie d'un patient ayant une CAG est un minimum et les situations les plus délicates doivent être rapidement orientées dans les centres les plus spécialisés.

Diagnostic de colite aiguë grave

La CAG est une urgence médico-chirurgicale qui relève de séquences thérapeutiques courtes. Il est donc indispensable de repérer ces malades au plus tôt sur la base de critères cliniques et biologiques simples tels qu'ils ont été établis dans les années 50 par l'équipe d'Oxford. Ils sont d'ailleurs toujours recommandés par les sociétés savantes nationales et internationales (8, 9). Ces critères sont ceux de « Truelove et Witts » qui prennent en compte à la fois l'intensité de la diarrhée sanglante et son retentissement clinique et biologique systémique. Ils pourraient être résumés de la manière suivante : une poussée de RCH constituée d'au moins 6 évacuations par 24 heures et associée à des signes généraux et/ou biologiques doit être considérée comme une CAG. Ces critères de gravité ont légèrement évolué avec le temps, puisque la C-réactive protéine (CRP) a désormais remplacé la vitesse de sédimentation et que l'albuminémie inférieure 35 g/L a été intégrée dans la version modifiée des critères de Truelove & Witts (10). Les critères définissant la CAG sur RCH sont présentés dans le tableau 1.

L'intensité des lésions endoscopiques et surtout la présence de signes de gravité que sont les ulcérations creusantes ou en puits et les décollements muqueux (Figure 1A), ne font donc pas partie des critères diagnostiques de CAG. Pour autant, il existe une association entre l'inflammation systémique et l'existence de lésions endoscopiques sévères, qui sont présentes dans 80-100 % des cas quand la C-réactive protéine (CRP) est à plus de 100 mg/L (11).

Le score de Lichtiger (Tableau 2) ne permet pas de diagnostiquer une CAG car il existe de trop nombreux faux positifs (syndrome rectal, microcolie…) et qu'il n'intègre aucun paramètre biologique qui font toute la sévérité de cette entité. Il est néanmoins admis qu'un score de Lichtiger supérieur à 10 points (sur un maximum possible de 21) est un bon reflet d'une poussée sévère de RCH. À défaut d'identifier les malades ayant une CAG, ce score clinique simple et quotidien est ensuite très utile pour suivre l'évolution des patients au jour le jour.

Figure 1 A : Signes endoscopiques de gravité au cours de la colite aiguë grave de rectocolite hémorragique : ulcérations creusantes, ulcérations en puits

Prise en charge à l'admission

La CAG compliquant une RCH est une urgence médico-chirurgicale qui relève d'une hospitalisation et de séquences thérapeutiques courtes. Sa prise en charge est bien codifiée.

Bilan initial

Outre les éléments biologiques initiaux ayant permis le diagnostic de CAG, des explorations simples doivent être conduites dès l'admission du patient :

- Recherche systématique de pathogènes dans les selles. Au-delà de la recherche des habituels micro-organismes, en particulier bactériens, qui peuvent occasionner une colite aiguë infectieuse, une attention toute particulière doit être portée au *C.diff* et au cytomégalovirus (CMV). Le diagnostic d'infection à *C.diff* repose sur la mise en évidence de sa toxine dans les selles et celui de colite à CMV sur une réplication systémique élevée sur la PCR sanguine et la mise en évidence du virus sur les biopsies coliques en anatomo-pathologie ou en immuno-histochimie. En pratique, l'instauration d'un traitement anti-CMV relève du cas par cas.

Tableau 2 : Score de Lichtiger (17)

Item	Score
Fréquence des évacuations (par 24h)	
• 0–2	0
• 3–4	1
• 5–6	2
• 7–9	3
• 10	4
Evacuations nocturnes	
• Non	0
• Oui	1
Saignement rectal (% de nombre de selles)	
• 0	0
• < 50 %	1
• > 50 %	2
• 100 %	3
Incontinence fécale	
• Non	0
• Oui	1
Douleurs abdominales	
• Non	0
• Minime	1
• Modérée	2
• Sévère	3
Etat général	
• Parfait	0
• Très bon	1
• Bon	2
• Moyen	3
• Mauvais	4
• Très mauvais	5
Tension abdominale à l'examen	
• Non	0
• Légère et localisée	1
• Moyenne et diffuse	2
• Importante	3
Traitement anti-diarrhéique	
• Non	0
• Oui	1

- Dépistage d'une complication : hémorragie massive, perforation ou mégacolon toxique. Le scanner abdomino-pelvien qui a désormais supplanté l'abdomen sans préparation dans cette situation est systématique. Il permet en outre d'apprécier l'étendue des lésions (Figure 1B).
- Bilan endoscopique prudent par une recto-sigmoïdoscopie sans préparation avec biopsies. Ces prélèvements permettent alors le diagnostic de RCH en cas de poussée inaugurale et la détection du CMV. La signification des signes endoscopiques de gravité (ulcérations creusantes ou en puits, décollements muqueux) (Figure 1A) qui peuvent être observés est prédictive d'une moins bonne réponse aux corticoïdes intraveineux (2, 12).

Figure 1 B : ulcérations creusantes préperforatives du colon transverse observées en scanner au cours de la colite aiguë grave de rectocolite hémorragique

- Bilan préthérapeutique complet. Il est à prélever dans la perspective d'un éventuel échec du traitement médical de première ligne et de recours à une deuxième ligne qui serait la ciclosporine ou l'infliximab comme nous le verrons plus loin. En l'occurrence, un bilan pré-anti-TNF doit être obtenu le plus rapidement possible et l'hypomagnésémie ou l'hypocholestérolémie doivent être recherchées et corrigées avant la mise sous ciclosporine.

Traitement à instaurer dès l'admission

Comme stipulé dans les recommandations les plus récentes, une prise en charge médico-chirurgicale concertée doit être proposée d'emblée afin de confier dès l'admission au chirurgien une CAG compliquée (cf. *supra*) ou dépassée et de surveiller quotidiennement les autres.

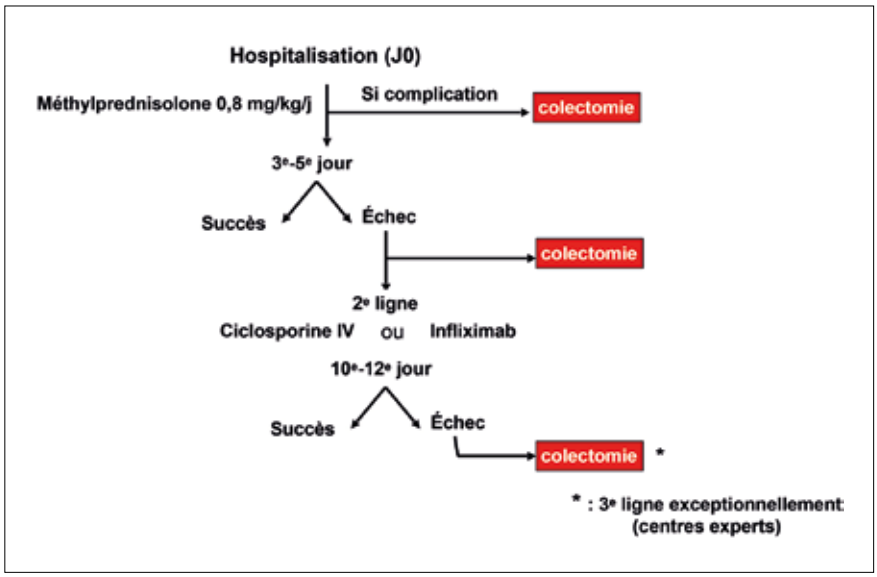
En 2024, la base du traitement médical de la CAG repose toujours sur la corticothérapie intraveineuse à forte dose (au moins 0,8 mg/kg/j d'équivalent méthyl-prednisolone en une à deux fois par jour) également appelée « régime de Truelove » qui doit être initiée sans délai (9) (Figure 2). L'objectif thérapeutique est l'obtention d'une rémission clinique rapide, dans un délai de trois, maximum cinq jours.

Les autres éléments du traitement médical initial sont la prescription systématique d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et l'hydratation parentérale. La mise en œuvre d'un support nutritionnel est souvent indiquée en raison de la dénutrition associée à la CAG. Un support nutritionnel entéral doit alors être privilégié car il constitue le moyen le plus efficace et le moins morbide pour traiter la dénutrition. Aussi, la nutrition entérale pourrait atténuer l'inflammation intestinale et améliorer la réponse aux corticoïdes. Un essai randomisé a en effet montré que les malades recevant une nutrition entérale exclusive en association au régime de Truelove avaient un taux d'échec à 7 jours moins élevé que ceux traités par corticoïdes sans nutrition (43 % *vs.* 25 % ; p=0,051) (13). À l'inverse, la nutrition parentérale totale n'a jamais démontré le moindre bénéfice sur le traitement de la poussée grave de RCH. La prescription de lavements de corticoïdes est optionnelle et dépend de l'habitude de prise en charge de chaque centre, elle n'a jamais démontré son utilité dans la CAG. Enfin, une antibiothérapie probabiliste peut être instaurée en cas de doute quant à une surinfection mais elle n'améliore pas les performances de la corticothérapie et ne doit donc pas être systématique.

Évolution sous corticoïdes

Environ deux tiers des malades traités par corticoïdes intraveineux atteignent la rémission clinique après cinq jours de traitement (14). Le taux d'échec du régime de Truelove est donc élevé, mais aucune autre molécule n'a fait mieux depuis les années 50. L'échec de la corticothérapie, qui est confirmé après cinq jours de traitement, doit être anticipé afin de pouvoir instaurer le cas échéant un traitement de deuxième ligne au plus tôt. Ainsi, dès le troisième jour de corticoïdes, la persistance d'un nombre élevé d'évacuations par 24 heures – au moins 8 – et d'une élévation de la CRP (supérieure à 45 mg/L) prédisent l'échec du traitement (8, 9, 15).

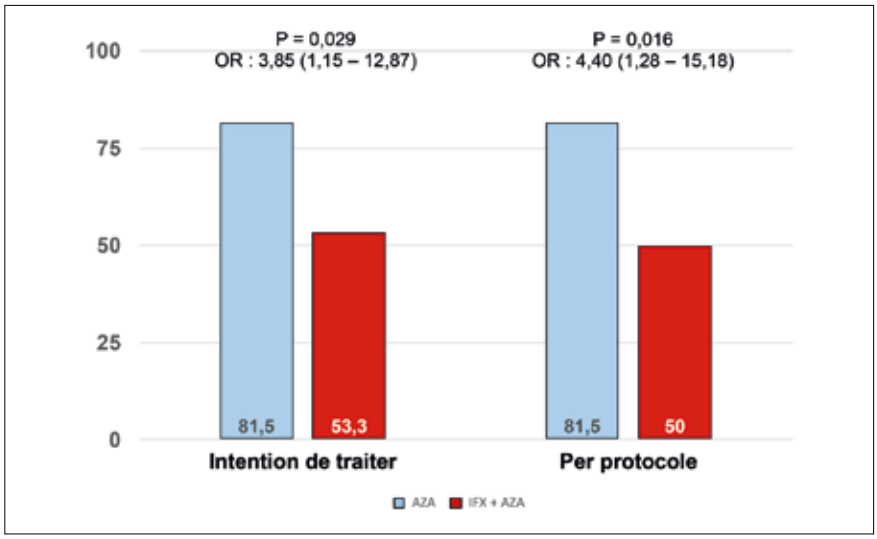
Figure 2 : Vision schématique de la stratégie de prise en charge thérapeutique de la colite aiguë grave de rectocolitehémorragique



Poussée cortico-sensible

Chez les malades en rémission clinique sous corticoïdes intraveineux, le traitement est ensuite relayé par voie orale pour être décru sur une période de 6 à 8 semaines. Le choix du traitement d'entretien à mettre en place en cas de CAG cortico-sensible reste encore très débattu. C'est avec un faible niveau d'évidence que les recommandations françaises du GETAID parues en 2022 proposent d'envisager un traitement salicylé en cas de CAG inaugurale et un traitement d'entretien par thiopurines ou biothérapie selon l'historique des échecs thérapeutiques antérieurs (8). Les résultats d'un essai randomisé du GETAID communiqué très récemment en congrès, comparant en ouvert l'azathio-

Figure 3 : Taux de survie sans échec du traitement à la semaine 52 (analyses en intention de traiter et en per protocole).



IFX : infliximab, AZA : azathioprine ; OR : odds ratio

prine à la combothérapie infliximab + azathioprine en cas de CAG cortico-sensible, ont établi la supériorité de l'association en termes de bénéfice clinique à 12 mois chez des malades naïfs de thiopurines et d'anti-TNF (16) (Figure 3).

Poussée cortico-résistante

En cas d'évolution cortico-résistante, l'alternative à la colectomie de sauvetage est un traitement médical de deuxième ligne. Comme nous l'avons vu plus haut, l'âge du patient et ses comorbidités sont alors des critères majeurs pour décider d'une colectomie en urgence. D'autres paramètres tels que l'ancienneté de la maladie, un doute sur la présence de dysplasie ou sur le diagnostic de maladie de Crohn, le retentissement de la poussée sur l'état général et le choix du patient seront aussi pris en compte pour décider de la colectomie au sein d'équipes médico-chirurgicales entraînées. En pratique, toute la difficulté est de confier le malade au chirurgien au bon moment : trop tôt et la colectomie peut être abusive, trop tard et la mortalité postopératoire augmente.

Traitement médical de la CAG cortico-résistante

En 2024, les options médicamenteuses possibles sont soit un inhibiteur de calcineurine, en l'occurrence plutôt la ciclosporine que le tacrolimus, soit l'infliximab (9). Quelle que soit la molécule choisie, son efficacité doit être rapidement obtenue, dans un délai de 4 à 7 jours (Figure 2). La réponse au traitement médical de deuxième ligne est définie par la baisse du score de Lichtiger à moins de 10 points deux jours consécutifs, assortie d'une amélioration du taux de CRP. Il est conseillé de maintenir les corticoïdes intraveineux à la même dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique avant une décroissance rapide et aussi de prévenir la pneumocystose lorsque trois immunomodulateurs sont prescrits simultanément.

Ciclosporine intraveineuse

Depuis l'essai pionnier de Lichtiger *et al* ayant démontré la supériorité de la ciclosporine intraveineuse sur le placebo dans la CAG cortico-résistante, de nombreuses études, qu'il s'agisse de séries ouvertes ou d'essais contrôlés randomisés contre placebo ou infliximab, ont confirmé la très bonne efficacité de ce traitement (17) : la ciclosporine intraveineuse permet d'obtenir une rémission clinique chez plus de 80 % des patients en moins d'une semaine, (18). À ce jour, aucune autre molécule n'est plus efficace en traitement de deuxième ligne de la CAG cortico-résistante.

De nombreux effets indésirables potentiels, certains sévères, ont été observés sous ciclosporine : insuffisance rénale, hypertension artérielle, convulsions ou infections opportunistes parfois graves. Ce risque d'effet indésirable grave a diminué depuis la systématisation de plusieurs précautions telles que la prescription d'une dose initiale intraveineuse de 2 mg/kg/j au lieu de 4 mg/kg/j, la surveillance biologique régulière des taux plasmatiques, le passage précoce par la voie orale et la prévention systématique de la pneumocystose.

L'objectif du traitement de la CAG par la ciclosporine est de passer le cap en aigu pour éviter la colectomie en urgence. En raison de sa tolérance, ce traitement ne peut être envisagé qu'en induction, en cure courte, le temps que le traitement d'entretien débuté chez les malades répondeurs ait atteint son efficacité. Historiquement, cette stratégie de *bridge* concernait les thiopurines. Avec l'arrivée de nouvelles molécules pour traiter la RCH non grave, ces dernières années ont vu éclore de nouvelles stratégies combinant la ciclosporine avec le védolizumab ou l'ustékinumab chez des malades en CAG antérieurement exposés aux anti-TNF (cf. *infra*) (19).

Infliximab intraveineux

L'essai scandinave de Jarnerot *et al* fut le premier à démontrer que l'infliximab constituait une alternative à la ciclosporine au cours de la RCH sévère (20). Le taux de colectomie était plus faible chez les malades randomisés pour recevoir une seule perfusion d'infliximab à la dose de 5 mg/kg par rapport à ceux ayant reçu une perfusion de placebo. Comme avec la ciclosporine, de nombreuses séries observationnelles ont depuis confirmé l'efficacité de l'infliximab au cours de la CAG sur RCH. Le taux de malades répondeurs est d'environ 80 %, autrement dit voisin de celui de la ciclosporine. En termes de tolérance, plusieurs complications infectieuses graves bactériennes ou à germes opportunistes ont également été observées sous infliximab.

Des arguments pharmacologiques laissent penser qu'il faudrait avoir recours à des doses d'infliximab plus importantes dans la CAG qu'au cours de la RCH non grave : clairance accélérée en raison d'une charge inflammatoire élevée et de l'hypoalbuminémie, excrétion fécale de la molécule, formation précoce d'anticorps anti-médicament (21, 22). Pour autant, les séries publiées à ce jour et une méta-analyse n'ont

Tableau 3 : Efficacité comparée de la ciclosporine et de l'infliximab en traitement de la poussée sévère de rectocolite hémorragique (essais contrôlés randomisés)

	Ciclosporine	Infliximab
Taux de réponse à 7 jours* (%)	86	84
Taux d'échec du traitement à 3 mois* (%)	60	54
Taux de rémission endoscopique à 3 mois* (%)	47	45
Taux de colectomie à 3 mois* (%)	17	21
Taux de colectomie à long terme (5 ans)* (%)	38	35
Taux de colectomie à long terme** (%)	47	39

** : essai CYSIF (18, 24)*
*** : essai CONSTRUCT (25)*

pas confirmé que des doses supérieures à 5 mg/kg et/ou des perfusions plus rapprochées qu'aux semaines 0-2-6 étaient en mesure de réduire le taux de colectomie initiale (23). Deux essais randomisés comparant des doses standards à des doses intensifiées d'infliximab sont en cours.

Ciclosporine ou infliximab ?

En 2024, il est toujours bien difficile de choisir entre la ciclosporine et l'infliximab en traitement de deuxième ligne de la CAG cortico-résistante. Les deux essais contrôlés randomisés qui ont directement comparé ces molécules entre elles n'ont pu démontrer qu'un traitement était supérieur à l'autre, que ce soit à la phase initiale ou bien à moyen, voire plus long terme (18, 24, 25). Les principaux résultats de ces essais et de leur suivi à distance sont synthétisés dans le tableau 3. Deux subtiles différences plaident en faveur de l'infliximab : un délai médian de réponse raccourci d'un jour (4 au lieu de 5) et un taux de cicatrisation endoscopique complète définie par un sous-score Mayo de 0 plus élevé à trois mois (26).

Au-delà des données d'efficacité et de tolérance qui sont très voisines entre les deux molécules, ce sont d'autres critères, tels que la voie d'administration, la maniabilité, l'habitude mais aussi le coût qui vont guider le choix du prescripteur. Loin d'être figés, ces éléments ont évolué dernièrement : le suivi pharmacologique rapproché indispensable avec la ciclosporine s'est également répandu avec l'infliximab, la différence de coût entre les deux traitements s'est réduite depuis le recours aux biosimilaires de l'infliximab et cet anti-TNF est maintenant disponible par voie sous-cutanée.

Enfin, les deux éléments stratégiques à court et moyen termes à prendre en compte au moment de choisir entre ciclosporine et infliximab sont la possibilité d'un éventuel traitement de troisième ligne de la CAG qui, comme nous le verrons plus loin, doit être réservée à des cas particuliers, et la durée du traitement qui sera de quelques semaines avec la ciclosporine mais bien plus prolongée avec l'infliximab sachant qu'il faudra y associer au départ un immunosuppresseur conventionnel.

Traitement de troisième ligne ?

Lorsque deux lignes de traitement médical ont échoué, la colectomie est recommandée (8, 9) (Figure 2). La morbi-mortalité de la colectomie de sauvetage reste en effet acceptable lorsqu'elle est pratiquée dans un délai de 10 à 12 jours après le début de l'hospitalisation et s'accroit par la suite.

Chez des malades très sélectionnés, jeunes et motivés, à faible risque de mortalité (cf. *supra*), un traitement de sauvetage peut être discuté. Il consiste alors à proposer l'infliximab après échec de la ciclosporine ou bien la séquence inverse. Dans une synthèse récente compilant les résultats de 23 études ayant analysé 340 malades, 53 % des malades traités par une troisième ligne évitaient la colectomie (19). Il n'y avait pas de différence selon la séquence thérapeutique proposée (ciclosporine puis infliximab ou l'inverse). En revanche, 26 % des malades développaient un évènement indésirable et trois (0,88 %) décès étaient constatés. Autrement dit, les risques, notamment en termes d'infection sévère et opportuniste, à empiler les traitements immunomodulateurs chez des patients graves et souvent dénutris permet d'éviter une colectomie sur deux. En pratique, un traitement de troisième ligne ne peut s'envisager qu'en centre expert, chez des malades très sélectionnés, jeunes et parfaitement informés des risques encourus. Il semble alors plus raisonnable pour des raisons pharmacologiques que de proposer l'infliximab après échec de la ciclosporine que de proposer la séquence inverse.

Vers de nouvelles stratégies de prise en charge ?

Les options thérapeutiques disponibles pour traiter la RCH réfractaire sont devenues nombreuses. Nous disposons de trois anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), d'un anti-intégrine (védolizumab), d'un anti-interleukine (IL) 12/23 (ustékinumab), d'anti-IL23 spécifiques (mirikizumab et bientôt risankizumab et guselkumab) et de trois inhibiteurs de Janus kinases (iJAK) (tofacitinib, filgotinib et upadacitinib). Il faut rappeler que les essais pivots ayant permis à ces molécules d'obtenir leur remboursement ont systématiquement exclu les patients hospitalisés pour CAG. Le seul traitement ciblé ayant démontré son efficacité dans cette indication reste donc l'infliximab.

Pour autant, la survenue d'un épisode de CAG chez des patients déjà exposés aux anti-TNF et en particulier à l'infliximab est devenue de plus en plus fréquente. De nouvelles stratégies ont donc émergé dans cette situation sans qu'aucune n'ait vraiment été validée à ce jour.

Anticorps monoclonaux

Le védolizumab et les anti-IL-12/23 et IL-23 ont un délai d'action qui n'est pas assez rapide pour répondre à l'urgence thérapeutique de la CAG. Ces dernières années ont ainsi vu

éclore de nouvelles stratégies chez des malades en échec d'anti-TNF, réfractaires aux corticoïdes intraveineux, combinant la ciclosporine en traitement d'induction avec le védolizumab ou l'ustékinumab en traitement d'entretien.

La combinaison entre un inhibiteur de calcineurine et le védolizumab a été évaluée dans sept séries ayant inclus 145 malades (14, 15). Les taux de survie sans colectomie et d'évènement indésirable grave étaient respectivement de 69 % et de 1,8 % pour une mortalité nulle (19). Ces données suggèrent qu'un traitement par ciclosporine en *bridge* pour le védolizumab est envisageable en cas d'échec antérieur des anti-TNF (3).

Les données concernant l'ustékinumab en traitement de la CAG sont plus minces encore. Trois séries rétrospectives pour un total de 13 malades ont évalué l'intérêt à combiner un inhibiteur de calcineurine à l'ustékinumab chez des malades en échec des anti-TNF et du védolizumab. L'efficacité était bonne puisqu'aucun des malades traités n'a été colectomisé pour une tolérance acceptable (19). Il n'existe pour le moment aucune donnée avec les anti-IL23 spécifiques dans la CAG.

Inhibiteurs de Janus kinases

Les iJAK ont un délai d'action rapide, de l'ordre de quelques jours, qui en font des candidats sérieux pour traiter des patients en CAG. Le tofacitinib a ainsi été testé chez des malades hospitalisés pour une poussée sévère de RCH cortico-résistante voire chez des patients admis pour une authentique CAG. Dans la série de l'Université du Michigan de 40 malades ayant une CAG cortico-résistante, le taux de colectomie à 90 jours était de 15 % (27). Dans la série française du GETAID, le taux de colectomie à 3 mois était de 21 % parmi les 55 malades admis pour une poussée sévère de RCH cortico-résistante (28). Dans la revue de Gisbert *et al*, reprenant les données des 134 malades traités par tofacitinib, le taux de survie sans colectomie était de 77 % (19).

D'après l'expérience de Berinstein *et al*, la dose initiale de 10 mg trois par jour de tofacitinib pourrait être plus efficace en traitement de la CAG que celle de 10 mg deux fois par jour sans surcroit d'effets indésirables (27). Des essais randomisés ont débuté pour évaluer l'efficacité du tofacitinib en traitement de première ligne de la CAG en combinaison avec les corticoïdes intraveineux ou bien en deuxième ligne en comparaison avec la ciclosporine.

Les données concernant l'upadacitinib en traitement de la CAG se limitent à une série australienne récente de six malades dont cinq ont pu éviter la colectomie (29). Il n'existe pour le moment aucune publication sur le filgotinib dans cette indication.

En l'absence d'essai contrôlé validant l'efficacité des iJAK et plus particulièrement du tofacitinib dans la CAG, le recours à cette classe thérapeutique doit être prudent et privilégié en centre expert.

Traitement chirurgical

La prise en charge de la CAG se doit d'être médico-chirurgicale dès l'admission (9). La colectomie de sauvetage est en effet à discuter à chaque étape du traitement.

La chirurgie demeure le traitement historique de la CAG en échec du traitement médical. Son principe est simple, sacrifier un organe pour sauver la vie du patient. Comme mentionné précédemment, une colectomie pour RCH doit être réalisée en centre expert.

Les modalités de cette intervention ont beaucoup évolué au cours des dernières années. La chirurgie de la CAG est une chirurgie d'urgence pour laquelle l'abord laparoscopique doit toujours être privilégié. Les suites opératoires sont plus simples et plus courtes et il n'y a pas de conséquence sur la fertilité chez la femme. L'intervention consiste en une colectomie subtotale sans anastomose, avec iléostomie terminale et sigmoïdostomie (3). La pièce de colectomie est extraite par l'orifice d'iléostomie et le segment recto-sigmoïdien d'aval ancré en canon de fusil au niveau de l'orifice d'iléostomie ou à défaut en région sus-pubienne, ce qui permettra d'y pratiquer des instillations en postopératoire.

En 2024, l'intervention de référence de la RCH reste la colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale (AIA) qui sera réalisée à distance de la prise en charge en aigu, toujours par voie laparoscopique. La séquence habituelle se fait en trois temps : colectomie en urgence suivie 2-3 mois plus tard d'une proctectomie avec confection de l'AIA protégée par une iléostomie, suivie 2-3 mois plus tard de la fermeture de l'iléostomie d'amont. Une stratégie dite « en deux temps modifiée » est actuellement en cours d'évaluation. Elle consiste à réaliser la deuxième étape sans iléostomie de protection. L'abord mini-invasif par mono-trocart et la chirurgie robotique sont en cours d'évaluation dans la RCH.

Le résultat fonctionnel après AIA ne peut être prédit avant l'intervention. Il dépend beaucoup de l'expertise de l'équipe de chirurgie colorectale. *In fine*, les malades ayant une AIA ont en médiane 6-7 selles par 24 h, près de la moitié d'entre eux doivent se lever au moins une fois la nuit et environ 20 % signalent une incontinence fécale invalidante (30).

Les complications postopératoires à long terme concernent un tiers des malades : l'incidence de la pochite est estimée à 29 % et celle de l'occlusion à 17 %. La proportion de malades qui nécessiteront à terme une iléostomie définitive est d'environ 5 % (3, 30). Les avancées en chirurgie colorectale, que ce soient la mise en condition préopératoire, la nutrition entérale péri-opératoire, l'abord laparoscopique et la réhabilitation précoce, ont permis de réduire depuis 2010 les taux d'infections précoces, d'occlusion sur bride et d'iléostomie définitive.

Dans de rares cas, une conservation du rectum est possible. La colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale alors envisagée a un meilleur pronostic fonctionnel que celui de l'AIA. Les conditions qui permettent une conservation rectale sont l'absence de lésion muqueuse inflammatoire significative ou de dysplasie rectale en préopératoire, une compliance normale et que le malade accepte le principe d'une surveillance endoscopique à long terme.

Conclusion

La CAG constitue une urgence médico-chirurgicale qui doit être hospitalisée sans délai dans une unité spécialisée. La

prise en charge fait appel à des séquences thérapeutiques médicamenteuses courtes et à la colectomie de sauvetage en cas d'échec ou de complication. Une mise en relation avec les équipes les plus expérimentées dans le domaine est indispensable, de manière à proposer la meilleure séquence thérapeutique sans différer une indication de colectomie en urgence dont la mortalité augmente avec la durée du traitement médical et diminue dans les centres de référence. En 2024, la stratégie de traitement de la CAG est bien codifiée. Mais le développement de nouvelles molécules dans le traitement de la RCH laisse entrevoir de nouvelles possibilités avec les iJAK ou en combinant la ciclosporine et des anticorps monoclonaux. L'avenir nous dira si des paradigmes anciens tels que la corticothérapie intraveineuse en première ligne ou le recours à la ciclosporine intraveineuse chez les cortico-résistants peuvent être remis en question. À l'heure actuelle, le niveau de preuve pour traiter un malade admis en CAG avec ces nouvelles molécules est encore faible. L'essor des traitements dans la RCH ne doit donc pas occulter l'enjeu numéro un de la CAG qui doit être celui d'une mortalité nulle, ce qui sous-entend que toutes les colectomies ne pourront pas être évitées.

Références

1. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, *et al*. The pattern and outcome of acute severe colitis. J Crohns Colitis 2010;4:431-7.
2. Adams A, Gupta V, Mohsen W, *et al.* Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. Gut 2023; 72: 433-42.
3. Rivière P, Li Wai Suen C, Chaparro M, *et al.* Acute severe ulcerative colitis management: unanswered questions and latest insights. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024 (in press)
4. Dong C, Metzger M, Holsbø E, *et al*. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan;51(1):8-33.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.
6. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, *et al.* Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Oct;38(8):935-45.
7. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. Gastroenterology 2008;134:680-7.
8. Amiot A, Viennot S, Uzzan M, *et al*. Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique. HGOD Volume 29, numéro 3, Mars 2022.
9. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. J Crohns Colitis 2022; 16: 179–89.
10. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. Gut 1986;27:1210-2.
11. Rivière P, Le Chevillier A, Rullier A, *et al*. Deep ulcers are associated with increased C-reactive protein in active ulcerative colitis. Dig Liver Dis 2023; published online May 25. DOI:10.1016/j.dld.2023.05.004.
12. Grant RK, Jones G-R, Plevris N, *et al.* The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2021; 27: 451-4.
13. Sahu P, Kedia S, Vuyyuru SK, *et al*. Randomised clinical trial: exclusive enteral nutrition versus standard of care for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53:568-576.
14. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 103–10.
15. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, *et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996;38:905-10.
16. Amiot A, Seksik P, Meyer A, *et al*. Infliximab plus azathioprine and quick steroids discontinuation versus azathioprine plus steroids in patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. UEGW 2023. OP.
17. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, *et al.* Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-5.
18. Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al.* Ciclosporine *versus* infliximab in acute severe colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. Lancet 2012; 380: 1909-15.
19. Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: A review. J Crohns Colitis 2023; 17: 972-94.
20. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, *et al*. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.
21. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, *et al*. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):350-5.e2.
22. Poullenot F, Nivet D, Paul S, *et al*. Severe endoscopic lesions are not associated with more infliximab fecal loss in acute severe ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2018; 50: 1100-3.
23. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, *et al*. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;17(3):502-509.e1.
24. Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al.* Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. Gut 2018;67:237–243.
25. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, *et al.* Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15–24.
26. Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al.* Evolution of Endoscopic Lesions in Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Responding to Infliximab or Cyclosporine. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19: 1180-8.
27. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, *et al.* Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:2112-2120.
28. Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, *et al.* Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:312-319.
29. Gilmore R, Tan L, Fernandes R, An Y-K, Begun J. Upadacitinib Salvage Therapy for Infliximab experienced patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2023. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad115. Online ahead of print.
30. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, Lindsay JO. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 807–16.

6

Les six points forts

- Une poussée de RCH avec au moins 6 évacuations sanglantes par 24 heures associée à des signes généraux et/ou des anomalies biologiques doit être considérée comme une colite aiguë grave (CAG).
- La mortalité de la CAG est avant tout liée à l'âge du patient et aux comorbidités associées.
- Une recto sigmoïdoscopie prudente avec biopsies sans préparation colique permet d'éliminer les diagnostics différentiels.
- La colectomie de sauvetage doit être discutée à chaque étape de la prise en charge.
- Le traitement médical immédiat de la CAG repose sur la corticothérapie intraveineuse puis en cas d'échec sur la ciclosporine ou l'infliximab.
- La place du védolizumab, de l'ustékinumab et des inhibiteurs de Janus kinases dans le traitement de la CAG reste à déterminer.

Manifestations cliniques de la MICI en rémission : origine fonctionnelle ou organique ?

Pauline JOUËT

Service de Gastroentérologie, Hôpital Avicenne - 125 rue de Stalingrad -93000 Bobigny (France)
pauline.jouet@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la prévalence des symptômes fonctionnels en cas de MICI en rémission
- Connaître les modalités d'évaluation pour distinguer les symptômes fonctionnels ou organiques
- Connaître la prise en charge de ces manifestations cliniques
- Savoir évaluer l'efficacité de la prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

Dans les 3 dernières années l'auteure a été consultante/experte pour : ALFASIGMA, MAYOLY SPINDLER, BIOCODEX, NORGINE, AMGEN, ABBVIE, JANSSEN, BIOGEN
Et a reçu des invitations à des congrès nationaux ou internationaux par : AMGEN, DR FALK, CELLTRION

MOTS-CLÉS

Syndrome de l'intestin irritable-like, syndrome de l'intestin irritable, maladie inflammatoire chronique intestinale

ABRÉVIATIONS

Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI) ; Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ; Recto-Colite Hémorragique (RCH) ; Maladie de Crohn (MC) ; Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System IBS (IBS-SSS) ; European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ; Fermentable Oligo- Di- Mono-saccharides And Polyols (FODMAPs).

Introduction

La première description de patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et présentant des symptômes digestifs évocateurs de syndrome de l'intestin irritable (SII), appelés aussi « SII-like », date de 1983. Elle a été faite par l'équipe de Whorwell (1), qui a rapporté chez 98 patients avec rectocolite hémorragique (RCH), en rémission endoscopique pour 90 % d'entre eux, des troubles digestifs persistants évocateurs de SII chez un tiers des patients. De nombreuses études ont confirmé par la suite une prévalence élevée de symptômes digestifs chez des patients en rémission de leur maladie de Crohn (MC) ou de leur RCH. Avec l'arrivée des biothérapies, un intérêt accru a été porté à ce phénomène, la persistance de symptômes ne justifiant pas à elle seule une escalade thérapeutique, ces derniers n'étant pas toujours en rapport avec une MICI active. Ces symptômes SII-like peuvent, comme en cas de SII, être difficiles à traiter, entraîner une altération importante de la qualité de vie et une augmentation de la consommation de soins (2). Dans cette revue seront abordés la prévalence des symptômes SII-like, leurs caractéristiques, les éventuels facteurs de risque connus, les mécanismes physiopathologiques impliqués, les modalités d'exploration des patients et enfin les modalités de prise en charge thérapeutique.

Prévalence des symptômes fonctionnels en cas de MICI en rémission

La prévalence des symptômes fonctionnels en cas de MICI en rémission dépend de nombreux paramètres. Le type de MICI étudiée et les modalités de définition de la rémission de la MICI (clinique, biologique, endoscopique et/ou histologique, radiologique pour l'atteinte du grêle) sont très variables d'une étude à l'autre. Dans de nombreuses études, la définition

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

de la rémission reposait sur la clinique et la normalité de la CRP mais on sait que jusqu'à 25 % des patients ayant une MC active peuvent avoir une CRP normale lors du diagnostic (3). Peu d'études ont utilisé la calprotectine fécale et/ou la rémission endoscopique (dont la définition est elle-même discutée) comme marqueur de rémission. Enfin, le nombre de patients dans les études est le plus souvent limité.

Les symptômes digestifs analysés sont variables mais la plupart des études se sont focalisées sur les symptômes proches du SII (douleur abdominale, diarrhée, constipation, incontinence fécale), avec le plus souvent l'utilisation des critères de ROME, mais qui peuvent eux-mêmes varier selon les années d'étude, le plus souvent Rome II et III. Toutes ces différences expliquent la grande variabilité de prévalence des symptômes SII-like, qui reste plus élevée en cas de MICI en rémission que dans la population générale.

Dans la revue systématique avec méta-analyse de Fairbrass *et al.* (4) portant sur 3 169 MICI en rémission, la prévalence de symptômes SII-like était de 32,5 %, variant de 23,5 % si la définition de la rémission était endoscopique à 33,6 % si elle était clinique.

Impact des symptômes SII-like sur l'évolution de la MICI ?

Une altération plus marquée de la qualité de vie et des troubles anxio-dépressifs plus fréquents ont été rapportés dans plusieurs études chez les patients MICI en rémission avec SII-like, comparativement à ceux sans SII-like (5-9), qu'ils aient une MC ou une RCH. Ces mêmes patients ont également des scores de somatisation plus élevés (10), et souffrent plus souvent de signes de fatigue chronique (11), avec une altération des scores comparable à celle retrouvée dans un groupe de patients SII. En revanche, ils ne semblent pas plus à risque d'avoir une MICI active que ceux sans SII-like (12).

Symptômes fonctionnels ou organiques : comment faire la part des choses ?

Les différents examens pouvant être utiles dans la prise en charge des patients MICI ayant une persistance de symptômes digestifs sont présentés dans le tableau 1. Il convient d'éliminer en premier lieu des symptômes digestifs directement en rapport avec une poussée de MICI avec les examens habituels (biologie standard, calprotectine fécale, endoscopie, vidéocapsule du grêle, entéro-IRM et échographie abdomino-pelvienne). La présence de symptômes SII-like est associée à une augmentation significative des investigations (10).

Une malabsorption des sels biliaires dans le grêle peut être responsable d'une diarrhée chronique du fait de leur effet laxatif dans le côlon. Elle peut être théoriquement recherchée à l'aide d'une scintigraphie à l'acide tauroselcholique, un analogue d'acide biliaire conjugué à la taurine dont l'absorption intestinale et la sécrétion biliaire se font au même rythme que l'acide cholique, l'un des principaux acides biliaires chez l'homme. Il est utilisé en scintigraphie pour rechercher une malabsorption des sels biliaires pouvant être une cause de diarrhée. Cet examen n'est cependant plus accessible en France. La cholestyramine, un traitement de l'hypercholestérolémie, peut être efficace dans ce cas, par son effet chélateur des sels biliaires avant leur arrivée dans le côlon évitant ainsi leur effet laxatif colique. Néanmoins en cas de malabsorption importante avec stéatorrhée, la prise de cholestyramine peut alors s'accompagner d'une aggravation de la diarrhée.

Des sténoses digestives fibreuses post-opératoires ou non, peuvent être à l'origine d'épisodes sub-occlusifs responsables de douleurs et d'un météorisme abdominal, ou encore d'une authentique pullulation bactérienne chronique du grêle avec météorisme abdominal et/ou diarrhée. Certaines études suggèrent dans ce contexte l'intérêt des tests respiratoires à la recherche d'une pullulation bactérienne du grêle. Dans une

Tableau 1 : Diagnostics à rechercher en cas de persistance de symptômes digestifs SII-like chez des patients considérés en rémission de leur MICI

Diagnostics	Symptômes	Modalités diagnostiques	Traitements
MICI encore active	Douleurs abdominales, diarrhée, ...	bilan sanguin, coproculture et recherche de toxine de Clostridium Difficile, calprotectine fécale, Fibroscopie œso-gastro-duodénale, iléo-coloscopie, vidéocapsule du grêle, entéro IRM, échographie abdo-pelvienne	Optimisation du traitement de la MICI et de ses complications
Malabsorption des sels biliaires	Diarrhée chronique	Scintigraphie à l'acide tauroselcholique non disponible en France	Cholestyramine (si pas de stéatorrhée)
Sténoses digestives fibreuses post-opératoires ou non	Crises douloureuses abdominales avec météorisme (syndrome de Koenig)	Entéro-IRM (entéro-TDM et échographie se discutent également)	Traitement de la sténose
Pullulation Chronique Bactérienne du Grêle	Diarrhée, météorisme abdominal, excès de gaz, carence en vitamine B12	Test respiratoire à l'Hydrogène et au Méthane après ingestion de glucose	Antibiothérapie
Maladie cœliaque	Diarrhée, météorisme, carences et dénutrition	Anticorps d'isotype Ig A anti transglutaminases FOGD avec biopsies grêle	Régime sans gluten strict
Insuffisance pancréatique exocrine chronique	Diarrhée graisseuse, perte de poids	Dosage de l'élastase fécale Fécalogramme	Enzymes pancréatiques

large cohorte de Gu *et al.* (13) portant sur 486 MICI, 57 % des patients avec symptômes SII-like avaient un test respiratoire au lactulose positif, et parmi les 117 traités par antibiotiques, 57,3 % ont eu une réponse symptomatique.

Enfin des associations avec d'autres pathologies comme une maladie cœliaque peuvent être recherchées par le dosage des anticorps IgA anti-transglutaminases ou une insuffisance pancréatique chronique exocrine par l'élastase fécale.

Facteurs de risque de développer des symptômes SII-like en cas de MICI

Les éventuels facteurs de risque de présenter des symptômes SII-like au décours d'une poussée de MICI sont mal déterminés (tableau 2). On pourrait supposer que l'inflammation transmurale de la MC et celle plus superficielle de la RCH exposent à des risques et à des profils différents de symptômes digestifs en cas de rémission. Certaines études suggèrent que les patients souffrant de MC seraient plus à risque comparativement à la RCH (4), d'autres ne retrouvent pas de lien entre la survenue des symptômes SII-like et la localisation de la MICI. Les études sont discordantes concernant un éventuel surisque de symptômes SII-like chez les femmes. Pour Perera *et al.* (8), un début précoce de la maladie inflammatoire et surtout des troubles psychiatriques seraient associés à un risque plus élevé de développer des symptômes après obtention de la rémission. Des troubles anxieux et/ou une dépression, ainsi qu'une baisse de la vitalité (4, 9) ont été identifiés comme étant des facteurs prédictifs de symptômes SII-like. En revanche, la durée de l'activité de la MICI ne semble pas jouer un rôle (1). Enfin l'impact du type de traitement utilisé pour contrôler la MICI et le rôle éventuel d'exposition aux antibiotiques n'ont pas clairement été étudiés.

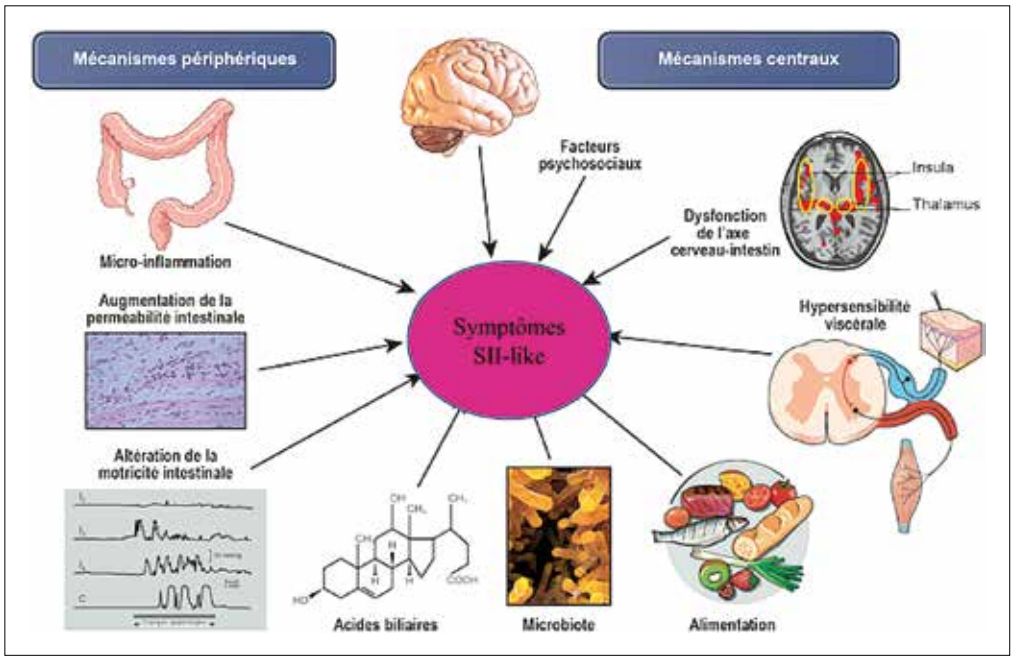
Tableau 2 : Facteurs de risque de développer des symptômes SII-like en cas de MICI en rémission

Facteurs de risque	Commentaires
Type de MICI	MC plus à risque que la RCH ?
Sexe	Femmes plus à risque que les hommes ?
Age	Pas de lien démontré
Durée de l'activité de la MICI	Pas de lien démontré
Début précoce de la maladie	Rôle possible
Type de traitement utilisé pour la MICI	Non étudié
Localisation et extension de la MICI	Pas de lien démontré
Rôle de la prise d'antibiotiques	Non étudié
Antécédent de chirurgie	Augmentation du risque
Troubles psychiatriques	Rôle possible
Troubles anxieux et/ou dépressifs	Rôle possible
Baisse de vitalité	Rôle possible

Mécanismes physiopathologiques des symptômes SII-like

Les mécanismes physiopathologiques des symptômes SII-like sont mal connus et pourraient être du même type que ceux du SII (figure 1). Une inflammation intestinale peut être encore présente. Dans l'étude de Keohane *et al.* (5), parmi 62 patients suivis pour MC et 44 pour une RCH, tous ayant une CRP normale, respectivement 59,7 % et 38,6 % présentaient des symptômes digestifs remplissant les critères de ROME II. Les taux de calprotectine fécale étaient significativement plus élevés chez les patients MICI ayant des symptômes SII-like, ceci étant en faveur de la persistance d'une inflammation occulte ; toutefois, la définition de la rémission de la MICI n'était pas endoscopique mais clinique et biologique. Chez 298 patients suivis pour RCH en rémission profonde incluant la rémission endoscopique, les taux de cytokines sériques étaient significativement plus élevés chez les patients ayant des symptômes SII-like (7). Une activation des mastocytes a

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques possibles des symptômes SII-like



également été décrite (14). Ces anomalies peuvent se rapprocher de celles décrites en cas de SII, en particulier du type post-infectieux apparaissant après un épisode de gastroentérite aiguë infectieuse. Il existe cependant des différences, comme la mise en évidence d'une expression augmentée du TNF dans la muqueuse chez les patients MICI avec symptômes de SII mais pas en cas de SII sans MICI. Comme dans le SII, une augmentation de la perméabilité intestinale pourrait être plus souvent présente. Dans une étude effectuée chez 88 patients en rémission endoscopique (31 RCH, 57 MC), la perméabilité intestinale évaluée par endomicroscopie confocale avec laser était plus altérée chez les patients MICI avec SII-like que chez ceux sans SII-like, et que chez des sujets sains contrôles (15). L'augmentation du nombre de selles était corrélée à l'altération de la barrière muqueuse. Vivinius-Nébot *et al.* (16) ont confirmé la persistance d'une inflammation de bas grade intestinale associée à une altération de la barrière muqueuse et à une augmentation de la perméabilité para-cellulaire chez des patients MICI en rémission endoscopique, anomalies proches de celles décrites en cas de SII.

Des troubles moteurs peuvent être aussi présents, avec la mise en évidence d'anomalies en manométrie de la motricité antro-duodénale chez 26 des 35 patients avec une MC inactive, et d'autant plus fréquemment en cas de persistance de symptômes (17). L'étude de la sensibilité viscérale chez les patients MICI avec symptômes SII-like retrouve des seuils de première sensation, de distension déclenchant l'envie d'aller à la selle et de douleurs maximales tolérables déclenchées par des distensions rectales, significativement diminués comparativement aux patients sans symptômes, en faveur du rôle d'une hypersensibilité viscérale (6).

La persistance d'une incontinence fécale ou d'une constipation alors que la MICI est en rémission peut être en rapport, comme dans le SII, avec une dysynergie ano-périnéale (18).

Les études sur le rôle possible d'une altération de l'axe cerveau-intestin sont limitées chez ces patients (10). L'inflammation présente en cas de MICI peut entraîner une sensibilisation centrale même en cas de rémission. La douleur chronique est la conséquence d'une dérégulation de l'axe cerveau-intestin, avec des facteurs psycho-sociaux pouvant influencer les seuils douloureux. En ce qui concerne le rôle d'un déséquilibre du microbiote, son éventuel impact dans la persistance de symptômes chez les patients SII-like a été peu étudié. Dans une étude portant sur 270 patients MICI dont un quart avaient des symptômes SII-like, l'analyse du microbiote par ARN 16S n'a pas retrouvé d'anomalie particulière (19). Les troubles anxiodépressifs plus fréquents chez ces patients et persistants dans le temps pourraient aussi être médiés par l'axe cerveau-intestin.

Comme en cas de SII, le rôle d'une pullulation bactérienne du grêle a été suspectée. Comme décrit précédemment, une large étude a en effet trouvé une prévalence de 57% de test respiratoire au lactulose positif en cas de MICI avec symptômes, ces derniers étant améliorés par la prise d'antibiotiques (13).

Enfin dans une cohorte suisse de 857 RCH et 1 206 MC dont le statut de maladie active ou quiescente n'était pas précisé, une association a été mise en évidence en cas de RCH entre deux polymorphismes nucléotidiques en lien avec le SII et la présence de douleurs abdominales intenses, suggérant l'influence de facteurs génétiques (20).

Démarche diagnostique des symptômes SII-like

Pour faire le diagnostic, à défaut d'autres définitions, ce sont les critères de ROME (ROME IV actuellement) définissant le SII, qui sont utilisés pour ces symptômes qualifiés de SII-like, avec la présence de douleurs abdominales associées à une modification de la fréquence et/ou de la consistance des selles, après exclusion d'une pathologie organique. Une étude de l'équipe du Saint Mark's Hospital suggère que certains symptômes pourraient être plus sévères en cas d'étiologie « fonctionnelle » et non inflammatoire, comme les ballonnements, les excès de gaz, la fatigue, les douleurs constantes et insupportables, les selles peu fréquentes et non nocturnes (21). Un score diagnostique a été établi, qui n'a cependant pas été validé par la suite par d'autres équipes.

Lorsque l'absence d'activité de la MICI a été confirmée, que les autres causes organiques ou fonctionnelles ont été éliminées, et si présentes traitées, certains examens peuvent alors être proposés en fonction de la nature des symptômes comme une manométrie ano-rectale en cas de suspicion de dysynergie pelvienne.

Prise en charge thérapeutique des symptômes SII-like

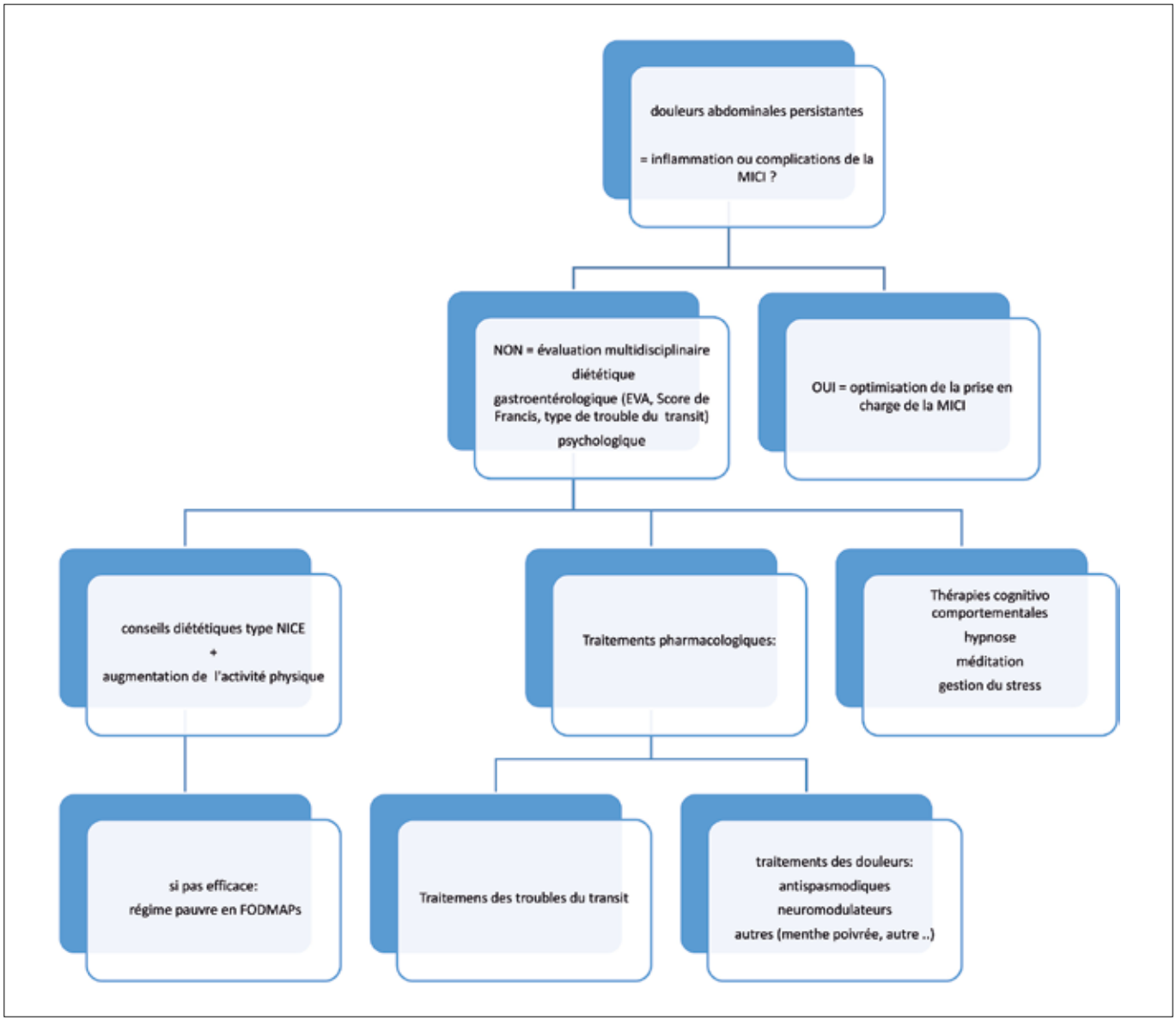
Les études sur ce sujet sont limitées et portent sur l'effet des traitements habituellement utilisés dans le SII sur les symptômes SII-like. Au préalable, il est nécessaire d'expliquer aux patients les mécanismes associés aux symptômes SII-like, pouvant être plus invalidants que ceux apparaissant en cas de poussée de la MICI alors que les explorations sont normales. Les traitements peuvent associer des recommandations hygiéno-diététiques, des médicaments et l'utilisation de traitements alternatifs. Ils sont détaillés avec une proposition d'algorithme de prise en charge des douleurs abdominales chroniques SII-like (figure 2).

Traitements médicamenteux et rééducation ano-périnéale

L'effet des traitements classiques des MICI (corticoïdes, acide 5 amino-salicylique, immuno- modulateurs, biothérapies...) sur les symptômes SII-like n'a pas été évalué de façon spécifique, mais dans les études ces derniers ont une efficacité limitée chez les patients n'ayant pas de signes objectifs d'inflammation active à l'inclusion.

Il n'existe pas de prise en charge spécifique médicamenteuse des symptômes SII-like. Les traitements proposés sont les mêmes que pour le SII mais la prescription de certains traitements comme les ralentisseurs du transit doit être plus prudente, le patient pouvant présenter ultérieurement une authentique poussée de sa MICI avec le risque de mégacôlon toxique.

Figure 2 : Algorithme de prise en charge des douleurs abdominales chroniques SII-like en cas de MICI



Les études portant sur l'efficacité des traitements médicamenteux utilisés habituellement en cas de SII sur les symptômes SII-like sont très limitées. L'effet des anti-spasmodiques sur les douleurs abdominales n'a pas été étudié. Les études portant sur les effets des probiotiques et/ou de la transplantation fécale en cas de MICI n'ont pas analysé leur impact sur les symptômes SII-like. En cas d'échec des traitements de première intention, les anti-dépresseurs peuvent être utilisés comme pour le SII pour traiter les patients ayant des douleurs abdominales persistantes (22). Aucun n'a d'AMM pour cette indication. Ils peuvent agir sur les comorbidités psychologiques comme l'anxiété, la dépression, le catastrophisme, et peuvent effectivement diminuer les douleurs abdominales, mais aussi les impériosités, le nombre de selles et les troubles du sommeil. Ils ont un effet analgésique par leur effet neuromodulateur indépendant de leur effet anti-dépresseur, et possiblement aussi par un effet anti-inflammatoire, comme le suggère une étude chez l'animal (23). Dans l'étude rétrospective d'Iskandar *et al* (24) comparant l'efficacité des antidépresseurs chez des patients MICI en rémission à celle chez des patients SII, 59,3 % des patients MICI en rémission (58 MC, 23 RCH) et traités par antidépresseurs avaient une amélioration au moins modérée de leurs symptômes digestifs *vs.* 46 % en cas de SII (n=77) soit une réponse comparable dans les 2 groupes (avec une réponse significativement meilleure en cas de RCH que de MC chez 66.7% des patients MICI et 55.8% des patients SII). La nortriptyline était l'antidépresseur prescrit, et l'amitriptyline dans un quart des cas, avec une dose médiane utilisée de 25 mg pour ces antidépresseurs à la première visite de suivi. Les gastroentérologues n'ayant pas tous l'habitude de ce type de prescription, et les patients étant souvent réticents à la prise d'antidépresseurs dans cette indication, ces traitements pourtant efficaces sont finalement peu proposés. Le tableau 3 résume les différents antidépresseurs utilisables et leurs potentiels effets secondaires, qui peuvent être majorés par un effet nocebo en lien avec la réticence des patients à prendre des psychotropes. Pour faciliter la prescription d'antidépresseurs dans l'indication des douleurs abdominales chroniques fonctionnelles, le Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie a établi une fiche destinée au médecin et une fiche d'information destinée aux patients toutes deux téléchargeables sur le site www.gnfg.fr. Un exemple

Tableau 3 : Anti-dépresseurs utilisés dans les troubles de l'axe intestin-cerveau : mécanismes d'action, risques et bénéfices

Type	Mécanismes d'action	Effets secondaires	Action principale	Effets bénéfiques pour les patients suivis en gastroentérologie
Antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques) Amitriptyline Imipramine Notriptyline	Inhibiteur de la capture de la sérotonine et de la norépinéphrine	Constipation, prise de poids, bouche sèche, somnolence, troubles du sommeil, cauchemar, agitation, trouble de la vision, hypotension orthostatique, arythmie, coma et épilepsie si surdosage Contre-indiqués si glaucome à angle fermé, troubles de la prostate, infarctus du myocarde récent	Douleurs prédominantes,	Ralentisseur du transit, augmentation de l'appétit et prise de poids, diminution de la sensibilité rectale, diminution de la douleur
ISRS Sertraline Citalopram Escitalopram	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Diarrhée, nausées, vomissements, et perte de poids. Agitation, insomnie, sueurs nocturnes, céphalées, dysfonction sexuelle, possible toxicité cardiaque Sertraline : majoration de la toxicité si consommation de pamplemousse	Anxiété, phobie, troubles obsessionnels compulsifs	Accélération du transit, perte de poids
IRSNa Duloxetine Venlafaxine	Inhibiteur mixte de la sérotonine et de la noradrénaline	Nausées, constipation, bouche sèche, palpitations, sueurs, troubles du sommeil, étourdissements	Douleurs prédominantes et/ou effets secondaires avec antidépresseurs triclycliques	Ralentissement du transit
Autres Mirtazapine	antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale	Constipation, augmentation de l'appétit et prise de poids, Sédation, céphalées, bouche sèche	Satiété précoce, perte de poids, nausées, vomissements, troubles du sommeil	Anti-nauséeux, favorise la prise de poids, améliore le sommeil, les symptômes d'anxiété, la diarrhée et les douleurs

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IRSNa : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline

Figure 3 : Exemple d'ordonnance de prescription d'amitriptyline (LAROXYL®) pour le traitement de douleurs abdominales chroniques fonctionnelles

LAROXYL® solution buvable 40 mg/ml (amitriptyline) :

- Débuter à V (5) gouttes par jour en 1 prise le soir.
- Augmenter de V (5) gouttes/j par semaine en maintenant la dose une semaine jusqu'à atteindre au maximum XX (20) à XXX (30) gouttes par jour.
- À prendre le soir au coucher.
- Si somnolence au réveil, prendre le traitement 1 h plus tôt.
- Associer un traitement de la constipation si besoin.

de prescription de l'amitriptyline pour ce type d'indication est présenté (figure 3). Un suivi en consultation rapproché les premières semaines de traitement permet d'anticiper les effets secondaires pouvant impacter la bonne prise du traitement. En cas de réponse favorable, il est préférable de poursuivre le traitement pendant 6 à 12 mois puis de très lentement diminuer les doses (par exemple d'une goutte par semaine pour l'amitriptyline). En cas d'échec, un switch pour une autre classe peut être effectué. La prescription d'opioïdes n'est pas recommandée dans la prise en charge des douleurs abdominales chroniques du SII, elle n'a pas sa place dans cette indication.

Dans une étude contre placebo effectuée chez des patients ayant une RCH en rémission, la prise d'ispaghul pendant 4 mois était associée à une amélioration significativement plus importante des symptômes digestifs persistants (25). Ceci doit être fait avec prudence s'il existe une sténose avérée ou suspectée, et du fait du risque d'exacerbation des symptômes à type de ballonnement et excès de gaz.

Chez les patients ayant des troubles de la défécation ou une incontinence fécale, la rééducation ano-périnéale peut être efficace (18).

Tableau 4 : Recommandations NICE proposées en première intention dans la prise en charge diététique des symptômes de SII et pouvant s'appliquer aux symptômes SII-like.

• Avoir des repas réguliers, prendre le temps de manger.
• Éviter de sauter des repas ou de laisser un long laps de temps entre les repas
• **Boissons** : - Boire au moins 8 tasses de liquide par jour (eau ou autre boisson sans caféine), - Limiter le thé et le café à 3 tasses par jour - Limiter l'ingestion d'alcool et de boissons gazeuses
• **Les aliments à éviter** : - Ceux très riches en fibres : céréales riches en son, grains complets comme le riz brun, farines complètes, pains riches en fibres… - Ceux riches en amidon résistant : légumineuses, haricots, lentilles, pois séchés, banane verte, aliments riches en amidon cuits et refroidis, …
• Favoriser la prise de **fibres solubles** (Ispaghula, avoine) en évitant les fibres insolubles (son)
• Limiter la prise de fruits frais à 3 portions par jour d'environ 80 g
• **Cas particulier :** - Si diarrhée : éviter le sorbitol, les bonbons et boissons sans sucre, - Si ballonnement et gaz : petit déjeuner à base d'avoine et graines de lin (jusqu'à une cuillère à soupe par jour)

https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/chapter/Recommendations#dietary-and-lifestyle-advice, *Last updated: 04 April 2017*

Recommandations hygiéno-diététiques

Les dernières recommandations de l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) (26) mentionnent le risque fréquent d'intolérance alimentaire en cas de rémission, avec une mauvaise tolérance du lactose et des produits laitiers, des épices, des herbes, des aliments frits, des aliments entraînant la production de gaz et de ceux riches en fibres. Elles rejoignent en partie la liste des aliments à éviter mentionnés dans les recommandations hygiéno-diététiques NICE qui sont proposées en 1re intention en cas de SII (tableau 4) et qu'il semble raisonnable d'utiliser également en cas de symptômes SII-like.

Le régime pauvre en FODMAPs (Fermentable Oligo- Di-Mono-saccharides And Polyol) est également recommandé par l'ESPEN. Il consiste en une réduction de l'ingestion de certains hydrates de carbone susceptibles d'être malabsorbés puis fermentés, et peut permettre de réduire efficacement les symptômes en cas de SII. L'effet de ce régime sur les symptômes SII-like a été testé dans plusieurs études (27-30) (tableau 5). Ce régime suivi pendant 4 à 6 semaines peut diminuer les symptômes SII-like, en particulier les ballonnements et les flatulences, et améliorer la qualité de

Tableau 5 : Principales études portant sur l'efficacité du régime pauvre en Fermentable Oligo- Di- Mono- saccharides And Polyols (FODMAPs) sur les symptômes SII-like

	SII (Rome)	Nombre patients (Crohn/RCH)	Type d'étude (nombre de patients)	Durée (semaines)	Effets FODMAPs vs. contrôle
Bodini, 2019 (29)	IV	55 (35 / 20)	Randomisée Régime FODMAPs (n=26) *vs.* alimentation standard (n=29)	6	Avec le régime FODMAPs et pas le contrôle Diminution des symptômes, diminution de la calprotectine fécale
Cox, 2020 (28)	III	52 (26 / 26)	Randomisée contrôlée : régime FODMAPs (n=27) *vs.* conseils diététiques (n=25)	4	Avec le régime FODMAPs en comparaison aux conseils diététiques Diminution plus fréquente des symptômes digestifs Diminution non significative du score IBS-SSS Amélioration de la qualité de vie
Pedersen, 2017 (27)	III	78 (23/55)	Randomisée contrôlée : Régime FODMAPs (n=37) *vs.* alimentation standard (n=41)	6	Avec le régime FODMAPs en comparaison à une alimentation standard : Diminution plus fréquente du score IBS SSS* Amélioration plus importante de la qualité de vie
Wiecek, 2022 (26)	IV	65 (36 / 29)	Ouverte	6	Diminution des flatulences et de la diarrhée

**IBS- SSS : Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score*

vie. La réponse au régime ne semble pas être influencée par la présence d'un test respiratoire au lactulose positif (27). Les modifications diététiques peuvent entraîner une réduction de l'abondance du microbiote fécal en comparaison à une alimentation contrôle, sans effet significatif sur les marqueurs de l'inflammation (29). Le régime doit être suivi d'une phase de réintroduction progressive des aliments puis d'une phase de stabilisation, qui permet d'élargir le régime en réintroduisant les aliments bien tolérés. Ce régime est restrictif, peut entraîner une perte de poids, et nécessite un encadrement par une diététicienne. Il est complexe à suivre, en particulier dans la phase de réintroduction. Proposé plutôt en deuxième intention en cas de SII, il paraît raisonnable d'appliquer également ce principe pour les patients MICI avec symptômes SII-like, et de proposer éventuellement le régime pauvre en FODMAPs en cas d'échec des recommandations de NICE.

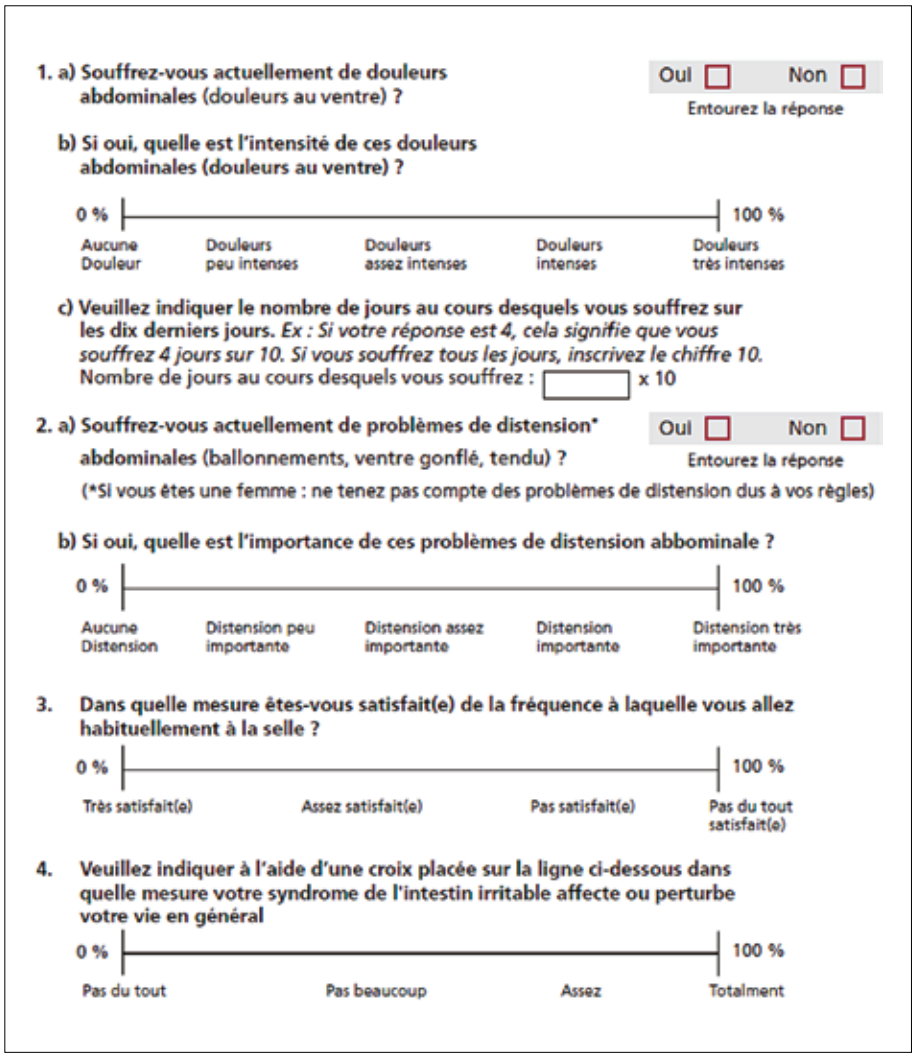
Dans une étude effectuée chez des patients en rémission ou ayant une MICI faiblement active, une prise en charge personnalisée avec des conseils diététiques et de pratique d'une activité physique régulière pendant 6 mois entraînaient une diminution de l'impact de la MICI sur la vie quotidienne et une diminution de la fatigue (31).

La médecine complémentaire et alternative

Les effets de l'hypnose et de la méditation sur les symptômes SII-like ont été étudiés. Il est important de rappeler qu'en cas de SII avec des symptômes réfractaires au traitement médical, l'hypnose améliore près de 70 % des patients, et ce de façon prolongée si le patient pratique l'auto-hypnose régulièrement. Dans une étude ouverte randomisée multicentrique contrôlée portant sur des patients MICI en rémission endoscopique avec des symptômes SII-like (Rome III), la réalisation de séances d'hypnose entraînait une amélioration similaire à une prise en charge médicale classique (32). La méditation en pleine conscience, associée à des thérapies cognitives, peut améliorer la qualité de vie des patients MICI en rémission avec symptômes SII-like (33). Les thérapies cognitives et comportementales sont possiblement aussi efficaces, comme en cas de SII.

Évaluation de l'efficacité de la prise en charge

Figure 4 : Score de Francis ou Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System



En l'absence d'outils spécifiques pour évaluer l'effet des traitements sur les symptômes SII-like, l'utilisation de ceux destinés aux patients SII paraît logique. Le score de Francis ou Irritable Bowel Syndrome- Severity Scoring System (IBS-SSS) (figure 4) est un outil très simple permettant d'évaluer à l'aide d'échelles visuelles analogiques la sévérité des symptômes dans les 10 derniers jours précédents la réalisation du score, et l'impact des symptômes digestifs sur la qualité de vie. Le score maximal est de 500 : les symptômes sont absents si le score est< 75, minimes entre 75 et 175, modérés entre 175 et 300 et sévères si> 300. Le score de Wexner pour apprécier la sévérité d'une incontinence fécale, ou de Kess en cas de constipation, peuvent également être utiles. L'échelle de Bristol permettant d'évaluer la consistance des selles peut être utilisée si besoin.

Conclusion

La persistance de symptômes digestifs évocateurs de SII chez les patients suivis pour une MICI en rémission constitue un sujet d'intérêt croissant. Les études sur le sujet présentent une grande hétérogénéité concernant la définition de la rémission de

la MICI et les critères diagnostiques de SII, et portent en général sur un nombre limité de patients. Avec ces réserves, il semble qu'environ un tiers des patients en rémission continuent à présenter des symptômes digestifs qui ont un impact négatif sur leur qualité de vie et leur état psychologique. Les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome mal défini appelé SII-like sont encore mal compris mais sont probablement proches de ceux du SII, avec présence d'une inflammation de bas grade de la muqueuse, d'une hyperperméabilité intestinale, d'une hypersensibilité viscérale, d'une dysbiose, l'intervention de facteurs centraux et le rôle de facteurs génétiques. Cette entité mérite d'être mieux définie et caractérisée, pour déterminer s'il s'agit d'une entité distincte ou simplement d'une forme de SII-post inflammatoire. Lorsque l'absence d'activité de la MICI a été confirmée, que les autres causes organiques ou fonctionnelles ont été éliminées, une prise en charge similaire à celle des patients SII peut être proposée. Cette dernière est dans l'idéal multi-disciplinaires, impliquant gastroentérologues, diététiciennes, psychologues et hypnothérapeutes. Comme pour le SII, il reste de nombreux progrès à faire pour la prise en charge de ces symptômes qui impactent un nombre important de nos patients. La première étape est de prendre en considération ces symptômes et leur impact sur la qualité de vie, et d'orienter les patients vers un parcours de soins adapté.

Références

1. Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwell PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. Gut. mars 1983;24(3):190-2.
2. Gracie DJ, Hamlin JP, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. mai 2018;113(5):702-12.
3. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, *et al*. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. nov 2008;57(11):1518-23.
4. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. déc 2020;5(12):1053-62.
5. Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? Am J Gastroenterol. août 2010;105(8):1788, 1789-94; quiz 1795.
6. Wang H, Zhao X, Cui X, Wang M, Jiao C, Li J, *et al.* A Pilot Study of Clinical Evaluation and Formation Mechanism of Irritable Bowel Syndrome-like Symptoms in Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. J Neurogastroenterol Motil. 30 oct 2021;27(4):612-25.
7. Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being. Inflamm Bowel Dis. nov 2016;22(11):2630-40.
8. Perera LP, Radigan M, Guilday C, Banerjee I, Eastwood D, Babygirija R, *et al*. Presence of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Quiescent Inflammatory Bowel Disease Is Associated with High Rate of Anxiety and Depression. Dig Dis Sci. juill 2019;64(7):1923-8.
9. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. Am J Gastroenterol. févr 2002;97(2):389-96.
10. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. Lancet Gastroenterol Hepatol. août 2019;4(8):632-42.
11. Piche T, Ducrotté P, Sabate JM, Coffin B, Zerbib F, Dapoigny M, *et al*. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. juin 2010;22(6):626-e174.
12. Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. mai 2018;154(6):1635-1646.e3.
13. Gu P, Patel D, Lakhoo K, Ko J, Liu X, Chang B, *et al*. Breath Test Gas Patterns in Inflammatory Bowel Disease with Concomitant Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms: A Controlled Large-Scale Database Linkage Analysis. Dig Dis Sci. août 2020;65(8):2388-96.
14. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. J Gastroenterol. avr 2011;46(4):421-31.

15. Chang J, Leong RW, Wasinger VC, Ip M, Yang M, Phan TG. Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing. Gastroenterology. sept 2017;153(3):723-731. e1.

16. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bzioueche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, *et al.* Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. Gut. mai 2014;63(5):744-52.

17. Annese V, Bassotti G, Napolitano G, Usai P, Andriulli A, Vantrappen G. Gastrointestinal motility disorders in patients with inactive Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. nov 1997;32(11):1107-17.

18. Khera AJ, Chase JW, Salzberg M, Thompson AJV, Kamm MA. Gut-Directed Pelvic Floor Behavioral Treatment for Fecal Incontinence and Constipation in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 21 févr 2019;25(3):620-6.

19. Shutkever O, Gracie DJ, Young C, Wood HM, Taylor M, John Hamlin P, *et al.* No Significant Association Between the Fecal Microbiome and the Presence of Irritable Bowel Syndrome-type Symptoms in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 8 juin 2018;24(7):1597-605.

20. Ledergerber M, Lang BM, Heinrich H, Biedermann L, Begré S, Zeitz J, *et al.* Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease: association with single-nucleotide polymorphisms prevalent in irritable bowel syndrome and clinical management. BMC Gastroenterol. 5 févr 2021;21(1):53.

21. Barratt HS, Kalantzis C, Polymeros D, Forbes A. Functional symptoms in inflammatory bowel disease and their potential influence in misclassification of clinical status. Aliment Pharmacol Ther. 15 janv 2005;21(2):141-7.

22. Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. mars 2020;17(3):184-92.

23. Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. J Clin Invest. juin 2008;118(6):2209-18.

24. Iskandar HN, Cassell B, Kanuri N, Gyawali CP, Gutierrez A, Dassopoulos T, *et al.* Tricyclic antidepressants for management of residual symptoms in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2014;48(5):423-9.

25. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. Scand J Gastroenterol. juill 1991;26(7):747-50.

26. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, *et al.* ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. mars 2023;42(3):352-79.

27. Więcek M, Panufnik P, Kaniewska M, Lewandowski K, Rydzewska G. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. Nutrients. 29 oct 2022;14(21):4562.

28. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, *et al.* Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 14 mai 2017;23(18):3356-66.

29. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, *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. janv 2020;158(1):176-188.e7.

30. Bodini G, Zanella C, Crespi M, Lo Pumo S, Demarzo MG, Savarino E, *et al.* A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. Nutrition. 2019;67-68:110542.

31. Lamers CR, de Roos NM, Heerink HH, van de Worp-Kalter LA, Witteman BJM. Lower Impact of Disease on Daily Life and Less Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease Following a Lifestyle Intervention. Inflamm Bowel Dis. 1 déc 2022;28(12):1791-9.

32. Hoekman DR, Vlieger AM, Stokkers PC, Mahhmod N, Rietdijk S, de Boer NK, *et al.* Hypnotherapy for Irritable Bowel Syndrome-Type Symptoms in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized, Controlled Trial. J Crohns Colitis. 5 juill 2021;15(7):1106-13.

33. Berrill JW, Sadlier M, Hood K, Green JT. Mindfulness-based therapy for inflammatory bowel disease patients with functional abdominal symptoms or high perceived stress levels. J Crohns Colitis. sept 2014;8(9):945-55.

5.

Les cinq points forts

- En cas de MICI en rémission, des symptômes digestifs fonctionnels sont présents chez 25-30 % des patients.
- Ces symptômes peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie.
- Une MICI active et/ou compliquée doit être éliminée pour considérer ces symptômes comme fonctionnels et éviter une escalade thérapeutique inappropriée.
- Les mécanismes physiopathologiques de ces symptômes semblent similaires à ceux du SII.
- La prise en charge thérapeutique repose comme dans le SII, sur des traitements médicamenteux, des recommandations hygiéno-diététiques et des traitements alternatifs.

Quelle place actuelle des immunosuppresseurs dans les MICI ?

Mathurin FLAMANT

Clinique Jules Verne 2-4 route de Paris 44300 Nantes (France)
mathurinflamant@hotmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono ou combothérapie
- Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs
- Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie
- Connaître leurs effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance
- Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur

LIENS D'INTÉRÊT

Conseils, interventions et transports auprès de Abbvie, Biogen, Celltrion, Ferring, Fresenius Kabi, Lilly, Janssen, Mylan, Pfizer, Sandoz, Takeda, Tillots Pharma

MOTS-CLÉS

immunosuppresseurs ; azathioprine ; methotrexate ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique

ABRÉVIATIONS

MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; 6-TGN : 6-thioguanine ; EBV : Epstein Barr Virus ; CMV : Cytomegalovirus ; VZV : virus varicelle zona ; HSV : Herpes Simplex Virus.

Introduction

Les immunosuppresseurs, utilisés pendant de nombreuses années en monothérapie au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), sont essentiellement représentés par l'azathioprine, la 6-mercaptopurine (6-MP) et le méthotrexate (MTX). L'avènement des biothérapies depuis 2000, notamment des anti-TNF alpha, a conduit à les utiliser également en association avec ces molécules sous la forme d'une combothérapie. En effet, au-delà de leur action pharmacologique sur l'inflammation, il leur est reconnu un potentiel à réduire l'apparition d'anticorps anti-médicaments et ainsi minimiser la perte de réponse, fréquente sous biothérapie anti-TNF alpha. De plus, l'utilisation des immunosuppresseurs sous la forme d'une combothérapie est devenue l'option la plus utilisée ces dernières années étant donné leur délai d'action lent et donc peu compatible avec l'obtention d'une rémission rapide, recommandée dans les objectifs de prise en charge des MICI à l'heure actuelle.

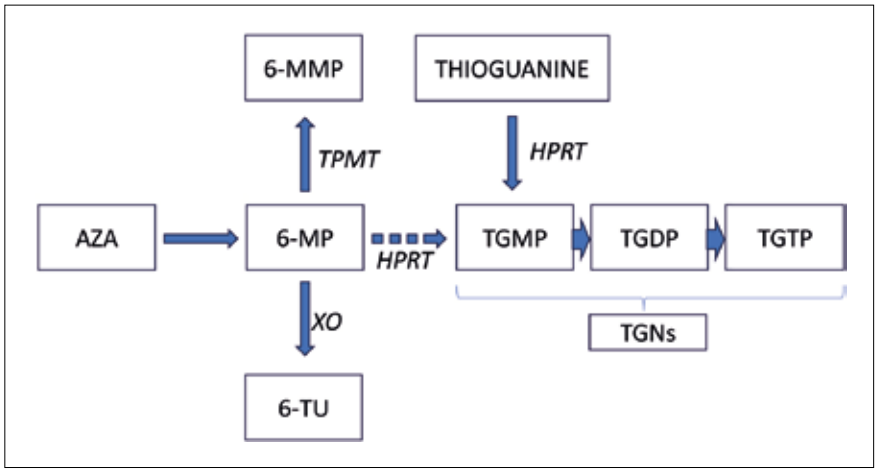
Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono ou en combothérapie

L'azathioprine et la 6-MP font partie de la famille des thiopurines. Ces molécules, découvertes par Gertrude Elion et Georges Hitchings dans les années 1950, ont été utilisées initialement pour la leucémie de l'enfant. Le métabolisme de l'azathioprine mène vers la production de métabolismes actifs appelés thioguanines nucléotides (TGNs) mais aussi inactifs comme la methylmercaptopurine (MMP) ou l'acide thiourique (figure 1). L'azathioprine est utilisée au cours des MICI à une posologie de 2 à 2,5 mg/kg/j et la 6-MP à une posologie de 1 à 1,5 mg/kg/j. L'azathioprine est la seule molécule à avoir une indication validée pour le traitement des MICI.

Les thioguanines sont des molécules différentes, de métabolisme plus simple que l'azathioprine et qui mènent

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

Figure 1 : Métabolisme simplifié de l'azathioprine



(AZA : azathioprine ; MP : mercaptopurine ; MMP : methylmercaptopurine ; TGNs : thioguanine ; TU : thio-urique ; HGPRT : hypoxanthineguanine-phosphoribosyl-transférase ; TPMT : thiopurine-méthyltransférase ; XO : xanthine oxydase ; TGMP,DP,TP : thioguanine mono, di, tri phosphate

également vers la production de TGNs *via* la hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Elles ne sont plus utilisées de façon courante dans les MICI depuis la mise en évidence du risque d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) avec ces molécules.

Induction de la rémission

Jusqu'à l'arrivée des anti-TNF alpha en 2000, l'azathioprine a largement été utilisée en monothérapie après échec de la corticothérapie pour le traitement des MICI. Au cours de la dernière décennie, le positionnement des thiopurines pour induire une rémission d'une MC modérée à sévère a changé. Dans le dernier consensus ECCO, après échec d'une corticothérapie, l'azathioprine et la 6-MP en monothérapie sont clairement déconseillés en première intention dans cette situation (1). Il est admis qu'un anti-TNF alpha est supérieur dans cette indication et doit être privilégié.

La situation est similaire pour la RCH, où un traitement par thiopurines seul en induction n'est pas recommandé (2). L'un des rares essais contrôlés randomisés comparant l'azathioprine au placebo n'a pas permis de démontrer une efficacité supérieure dans cette indication et en association avec la corticothérapie (3).

Maintenance

La situation apparaît différente en situation de maintenance, lorsque la rémission de la MICI a été obtenue. En particulier, il reste possiblement une place pour les thiopurines en cas de MICI modérée et corticodépendante à faible seuil (< 20 mg/j) si l'on veut éviter de recourir à une biothérapie. L'efficacité de l'azathioprine en maintenance est réelle puisque plusieurs études ont démontré un risque de rechute significativement supérieur lors de l'arrêt du traitement chez un patient en rémission en comparaison à la poursuite du traitement (4, 5). La difficulté que l'on pourra alors rencontrer est celle de la prise d'un immunosuppresseur au long cours avec le sur-risque infectieux ou carcinologique, raison pour laquelle le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement après plusieurs années devra être considéré au cas par cas.

En combothérapie avec un anti-TNF

Avec l'arrivée des anti-TNF alpha à la fin des années 1990, deux essais randomisés au cours de la MC (SONIC) et de la RCH (SUCCESS) ont comparé l'efficacité de l'infliximab pris soit en monothérapie, soit en combothérapie avec de l'azathioprine (6, 7). Pour les deux pathologies, la combothérapie apparaît supérieure à la monothérapie, en termes de réponse clinique et de réponse endoscopique et est conseillée lors de toute initiation d'infliximab [hors contre-indications, recommandation 1.7 ECCO (1)].

À la différence de l'infliximab, il n'existe pas d'essai randomisé comparant l'adalimumab en mono ou en combothérapie. Il existe des données rétrospectives de cohortes de patients naïfs ou en échec préalable des immunosuppresseurs débutant l'adalimumab mais les données sont contradictoires (8, 9). L'intérêt d'une combothérapie avec l'adalimumab semble moins évident qu'avec l'infliximab mais il est admis qu'indépendamment de l'anti-TNF utilisé, la combothérapie peut avoir un intérêt pharmacocinétique en optimisant la concentration sérique de l'anti-TNF.

Tableau 1 : Indications des immunosuppresseurs en 2023

Indications indiscutables des immunosuppresseurs en 2023
• En combothérapie à l'initiation d'un traitement par infliximab
• En cas de switch d'un anti TNF vers un autre anti TNF pour échappement secondaire
Indications intéressantes des immunosuppresseurs en 2023
• En monothérapie chez un patient en rémission (poursuite du traitement)
• En combothérapie à l'initiation d'un traitement par adalimumab
• En combothérapie avec un anti TNF pour le traitement de lésions anopérinéales
• En monothérapie en prévention de la récidive post-opératoire
• En combothérapie si perte de réponse d'un anti TNF monothérapie par un effet immunogène

Tableau 2 : Algorithme de Bendtzen adapté (15)

Perte de réponse à l'anti TNF		Anticorps anti anti TNF (ADA)	
		Négatif	Forte concentration
Taux sériques	Faible	Augmentation de dose	Switch pour un autre anti TNF ou ajouter un IS
	Normaux ou élevé	Autre classe thérapeutique	Autre classe thérapeutique

Action sur l'immunogénicité

Outre l'effet additif pharmacologique de deux cibles thérapeutiques différentes lors d'une combothérapie anti-TNF-azathioprine, l'association conduit à une amélioration du profil pharmacocinétique de l'anti-TNF. Une analyse post-hoc de 4 essais randomisés a démontré que l'utilisation d'immunosuppresseur avec l'infliximab était associée à une élévation du taux résiduel d'infliximab (10). Or, il existe une relation démontrée entre la concentration sérique de l'anti-TNF et son efficacité au cours de la MC (11, 12) et de la RCH (13). La concentration de l'anti-TNF dépend de sa vitesse d'élimination, et l'accélération de cette clairance est principalement conditionnée par la présence ou non d'anticorps anti-médicament, appelé ADA pour « anti-drug antibody ». L'utilisation d'un immunosuppresseur en combothérapie avec un anti-TNF réduit le risque d'apparition d'ADA (14). L'intérêt de la combothérapie sur un plan pharmacologique peut donc se comprendre à plusieurs niveaux : 1) en induction, pour éviter un échec immunogène avec l'apparition d'ADA, et particulièrement sous traitement infliximab, le risque étant majoré par l'utilisation de cet anti-TNF (6, 7) ; 2) en cas de perte de réponse d'un anti-TNF en monothérapie liée à la présence d'ADA puisque l'ajout d'un immunosuppresseur dans cette situation pourrait permettre à l'anti-TNF de retrouver son efficacité en diminuant la concentration d'ADA (15, 16). L'algorithme de Bendtzen *et al.* conseille cette association chez les patients ayant un taux sérique d'anti-TNF bas et un taux d'ADA élevé (tableau 2) (17, 18). Il faut toutefois reconnaître que cette combothérapie « de rattrapage » n'est envisageable que chez des patients peu sévères uniquement et n'ayant pas un taux d'anticorps trop élevé. L'efficacité de cette stratégie est parfois longue, de plusieurs semaines, et n'est pas systématique, entre 50 et 75 % des patients (19) ; 3) en cas de switch d'un anti-TNF (quel qu'il soit) vers un autre anti-TNF (quel qu'il soit) motivé par une perte de réponse liée à la présence d'ADA, pour éviter l'apparition de nouveaux anticorps anti-médicament sur le deuxième anti-TNF (20).

Situation post-opératoire

Les thiopurines sont utilisées en prévention de la récidive post-opératoire de la MC. Un effet modeste mais significatif a été démontré dans la méta-analyse de la Cochrane pour prévenir la récidive clinique (*vs.* placebo, 408 patients, RR= 0,79 ; 95 % CI 0,67–0,92) et endoscopique (21). L'effet des thiopurines dans cette indication semble cependant inférieur à celui des anti-TNF puisque le risque de récidive clinique à 12-24 mois est de 43 % des patients traités par azathioprine et 14 % des patients traités par anti-TNF dans la même méta-analyse (RR= 2,89, 95 % CI 1,50–5,57) (21).

Le methotrexate (MTX) est un autre immunosuppresseur utilisés dans la MC. Son efficacité est bien démontrée dans cette maladi, (22, 23). mais les laboratoires le commercialisant n'ont pas fait les démarches pour obtenir une indication spécifique dans les MICI. Il est couramment prescrit par voie sous cutanée à des doses de 25 mg/semaine en induction et 15 mg/semaine en entretien, à des doses plus faibles que celles employées dans d'autres affections comme les leucémies (d'où moins d'effets secondaires que ceux indiqués dans la fiche médicament). Il peut également être utilisé par voie orale à la même dose mais semble moins efficace peut-être du fait d'une mauvaise absorption et est moins souvent utilisée chez les patients atteints de MICI. On associe au MTX un traitement oral par l'acide folique (5 mg, 4 cp à 48 h de l'injection) pour compenser l'action anti folique du MTX.

Le MTX est en capacité de réduire le taux d'ADA en cas de combothérapie au même titre que les thiopurines (14). Il peut donc être utilisé en association avec un anti-TNF pour éviter un échec immunogène, en cas de perte de réponse d'un anti-TNF ou de switch d'un anti-TNF vers un autre (*cf.* ci-dessus).

Le MTX n'est pas conseillé pour le traitement de la rectocolite hémorragique puisque 2 essais randomisés contrôlés se sont révélés négatifs (24, 25).

Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs

La présence d'une mutation homozygote du gène codant pour la S-thiopurine methyltransférase (TPMT) est une contre-indication absolue à l'introduction d'azathioprine ou de 6-MP. La mutation entraîne une inhibition de l'activité de la TPMT, ce qui oriente le métabolisme de l'azathioprine vers la voie HPRT et peut entraîner une hématoxicité majeure par une accumulation de TGNs (figure 1). Un génotypage de la TPMT peut être effectué mais n'est pas obligatoire préalablement à son introduction. La mutation homozygote de ce gène entraînant une activité indétectable de l'enzyme est rare puisqu'elle ne concerne que 0,01 % des sujets asiatiques et 0,6 % des sujets caucasiens (26). Dans une étude prospective, Coenen *et al.* ont démontré toutefois l'intérêt d'analyser le génotypage de la TPMT et d'adapter la dose de thiopurines en fonction de la présence ou non d'une mutation (50 % de la dose habituelle en cas de mutation hétérozygote et 10 % en cas de mutation homozygote). L'adaptation de la dose dans cette étude permettait de diminuer le risque de complications hématologiques d'un facteur dix comparativement à l'administration d'une dose habituelle (27). Quel que soit le résultat du génotypage de la TPMT si celui-ci a été fait, il n'empêche pas l'obligation de faire un bilan biologique hebdomadaire

le premier mois (à la recherche d'une leucopénie majeure) puis mensuel une fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois.

L'administration récente d'un vaccin vivant atténué (dans les 3 mois) contre-indique l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, au risque de contracter la maladie à vacciner. Sont concernés les vaccinations contre la rougeole-oreillons-rubéole, la fièvre jaune, la grippe (sauf vaccin inerte), la poliomyélite sous une forme orale, la varicelle-zona, le rotavirus, le BCG.

Une sérologie EBV négative est une contre-indication relative à l'introduction de thiopurines, du fait du risque de lymphome EBV induit (*cf.* ci-dessous).

La grossesse n'est pas une contre-indication à la prise de thiopurines. Les thiopurines sont tératogènes chez l'animal et un passage transplacentaire parfois important est possible. De ces données, la source Vidal suggère de ne pas utiliser le traitement chez la femme enceinte ou ayant un désir de grossesse sans considérer sa réelle nécessité ou une alternative thérapeutique plus sûre. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) est en désaccord avec cette position et autorise son utilisation quel que soit le terme de la grossesse si le traitement est nécessaire à l'équilibre maternel. En pratique, le traitement est utilisable pendant la grossesse mais il peut être conseillé de réduire sa posologie de moitié lors du dernier mois de grossesse pour réduire le risque d'infections materno-fœtales à l'accouchement. L'allopurinol parfois associé à l'azathioprine (*cf.* ci-dessous, en cas d'activité forte de la TPMT) est contre-indiqué pendant la grossesse car fortement suspect de tératogénicité (CRAT).

Le MTX est un puissant agent « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse. Tout projet de procréation chez des sujets masculins ou féminins est contre-indiqué sous traitement. En cas de survenue accidentelle d'une grossesse sous MTX, il convient de proposer l'arrêt immédiat du traitement, de fournir aux parents une information médicale sur les risques évolutifs et réaliser des échographies rapprochées afin de confirmer le développement normal du fœtus. En prévision d'une grossesse, le délai à respecter entre l'arrêt du MTX et la conception varie selon le sexe ; une journée chez une femme traitée et 3 mois chez un homme exposé (correspondant à un cycle de spermatogénèse).

Parmi les autres contre-indications relatives du MTX, on retient l'insuffisance hépatique, l'abus d'alcool, l'insuffisance rénale sévère, ou une cytopénie pré-existante. Le MTX est également contre-indiqué en association avec la trimethoprine/sulfamethoxazole (Bactrim®). Toutefois, cet antibiotique couramment prescrit pour éviter la pneumocystose lors de la prise d'un triple traitement immunosuppresseur pourra être remplacé par des aérosols mensuels de pentamidine.

Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie

Efficacité des immunosuppresseurs en monothérapie

En induction après échec d'une corticothérapie, l'utilisation des thiopurines en monothérapie est déconseillée en première intention (1). Les premières études avaient pourtant démontré leur efficacité à la fois en induction et en maintenance dans la MC (28, 29) mais une revue récente de la Cochrane (30) colligeant 13 études poolées (1 211 patients) n'a pas permis de démontrer une supériorité de l'azathioprine comparativement au placebo à induire une réponse clinique (43 % et 27 % respectivement [RR :1,87 95 % CI : 0,44–7,96]), une rémission clinique (48 % et 34 % respectivement [RR :1,23 ;95% CI : 0,97-1,55]) ou une rémission biologique (CRP et vitesse de sédimentation). Il faut toutefois souligner que dans la plupart de ces études, les métabolites des thiopurines n'étaient pas dosés alors que l'efficacité thérapeutique est directement dépendante de leur concentration. De même, ces études évaluaient la réponse au traitement dans un délai relativement court (entre 12 et 17 semaines pour la plupart) alors que l'on connait un délai d'action assez lent des thiopurines. Deux études française et espagnole (RAPID et AZTEC) n'ont pas permis de démontrer une efficacité supérieure de l'azathioprine en induction chez des patients ayant une MC précoce (diagnostiquée dans les 6 mois précédents pour l'étude RAPID et dans les 8 semaines précédant l'introduction d'azathioprine pour l'étude AZTEC) (31, 32).

En cas de RCH réfractaire aux salicylés et/ou à la corticothérapie, l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour induire une rémission n'est pas recommandée (2). Un premier essai contrôlé randomisé n'a pas permis de démontrer une efficacité supérieure de l'azathioprine comparativement au placebo en association avec la corticothérapie dans cette indication (3). Un deuxième essai randomisé retrouve des résultats discordants avec une supériorité des thiopurines sur les 5-ASA en induction (à 6 mois, 53 % *vs*. 19 %, p= 0,006) (33).

A contrario, les thiopurines peuvent avoir un intérêt en situation de maintenance. Dans l'analyse poolée de la Cochrane (30), il existe un effet significatif mais modeste des thiopurines pour le maintien de la rémission au cours de la MC comparativement au placebo ([RR, 1,28 ; 95 % CI, 1,15–1,43]). Une méta-analyse (4 études) a comparé l'arrêt ou la poursuite du traitement chez 215 patients MC ayant reçu entre 6 et 42 mois de traitement immunosuppresseur préalablement. Après un suivi de 12 à 18 mois, le risque de rechute se révèle supérieur dans le bras arrêt comparativement au bras maintien du traitement avec un risque relatif de 2,39 [95 % CI : 1,38–4,13] (1). Le consensus ECCO recommande donc la poursuite du traitement immunosuppresseur dans cette situation (1). Des données d'arrêt à long terme manquent, comme la possibilité de diminuer la posologie d'immunosuppresseurs sans les arrêter totalement. Dans une situation de prise d'immunosuppresseurs au long cours, le rapport bénéfice/risque de poursuivre ou non le traitement devra être considéré.

Les données d'efficacité de l'azathioprine pour le maintien de la rémission au cours de la RCH sont limitées même si l'azathioprine a été utilisé dans cette indication pendant de nombreuses années. Un essai randomisé (34) et une méta-analyse (35) ont toutefois démontré une supériorité des thiopurines sur les 5-ASA et le placebo pour le maintien de la rémission, et là encore, le rapport bénéfice/risque doit être considéré avant d'envisager une désescalade thérapeutique dans cette situation.

Efficacité des immunosuppresseurs en combothérapie avec un anti-TNF

L'efficacité de l'azathioprine en combothérapie avec un traitement anti-TNF alpha (infliximab) a été démontrée dans la MC avec l'essai SONIC (6). Dans cette étude randomisée, contrôlée, menée chez 508 patients ayant une MC active et n'ayant jamais reçu d'immunosuppresseurs ou d'anti-TNF alpha, trois stratégies ont été comparées : azathioprine en monothérapie (2,5 mg/kg), infliximab en monothérapie (5 mg/kg aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines) ou combothérapie associant azathioprine et infliximab (mêmes posologies). À la 26e semaine, l'induction de la rémission clinique sans corticoïdes était supérieure dans le bras combothérapie (57 %) comparativement aux bras infliximab monothérapie (45 %, p< 0,05) et azathioprine monothérapie (30 %, p< 0,01). La cicatrisation muqueuse endoscopique, définie par l'absence d'ulcère était également supérieure dans le bras combothérapie (43,9 %) comparativement aux deux groupes monothérapie (infliximab 30,1 % ; azathioprine 16,5 %). À 52 semaines, la rémission sans corticoïdes restait significativement supérieure dans le bras combothérapie comparativement au bras infliximab seul (61,5 % et 42,2 % respectivement, p= 0,028). Les taux d'évènements indésirables étaient similaires dans les 3 bras, voire même inférieurs dans le bras combothérapie pour les évènements indésirables sévères (RR= 0,56 ;95 % CI :0,32-0,97). À ce jour, sur ces données d'efficacité, une combothérapie paraît préférable en cas d'initiation d'un traitement par infliximab (36).

Le pendant de l'essai SONIC dans la RCH est l'étude SUCCESS (7). Au cours de cet essai, 239 patients atteints de RCH réfractaire naïfs d'anti-TNF alpha et majoritairement naïfs d'immunosuppresseurs (près de 10 % des patients avaient été exposés dans le passé à une thiopurine) ont été randomisés en 3 bras, azathioprine monothérapie, infliximab monothérapie ou combothérapie. La proportion de malades ayant une RCH en rémission sans corticoïdes à la semaine 16 était significativement plus importante chez les patients traités par combothérapie (40 %) en comparaison aux deux autres groupes (22 % sous infliximab en monothérapie ; p= 0,017 et 24 % sous azathioprine en monothérapie ; p= 0,032). La combothérapie permettait également une cicatrisation muqueuse significativement supérieure comparativement au bras azathioprine (62,8 % *vs*. 36,8 %, p= 0,001). Il faut néanmoins souligner que le choix d'évaluer la cicatrisation endoscopique dès la semaine 16 – et non à la semaine 26 comme dans l'essai SONIC – a pu pénaliser les résultats du groupe azathioprine. Dans les études SONIC et SUCCESS, l'azathioprine pris en combothérapie permettait une diminution importante de la formation d'anticorps anti-infliximab (SONIC 0,9 % *vs*. 14,6 % et SUCCESS 3 % *vs*. 19 %) avec un retentissement sur les taux résiduels d'infliximab.

À l'inverse, l'étude DIAMOND n'a pas réussi à démontrer l'intérêt de l'azathioprine en combothérapie avec l'adalimumab comparativement à une monothérapie azathioprine à la fois pour la rémission clinique à 26 semaines et la rémission endoscopique à 1 an (37)

Ces données font poser la question de l'intérêt de la combothérapie avec l'adalimumab et celle-ci n'est pas forcément recommandée dans le dernier consensus ECCO (1). Cependant, une étude canadienne portant sur 11 244 patients en 2020 démontrait que l'utilisation d'un immunosuppresseur (azathioprine ou MTX) à l'initiation d'un anti TNF (infliximab ou adalimumab) était associée à une réduction significative de l'échec thérapeutique. Elle ne mettait pas en évidence de différence quant à l'immunosuppresseur utilisé pour les patients MC alors que l'azathioprine apportait de meilleur résultat en cas de RCH. Cette étude de vraie vie renforce l'idée qu'une combothérapie, quel que soit l'anti-TNF utilisé, paraît intéressante au moins pour les premiers mois de traitement (38).

En pratique, il n'y a pas de doute de la supériorité de la combothérapie à la fois par un effet additif pharmacologique de l'immunosuppresseur et par un effet sur l'immunogénicité. La limite de l'utilisation d'une combothérapie systématique en cas d'initiation d'un anti-TNF repose sur les risques de celle-ci comparativement à la monothérapie. Il paraît ainsi intéressant d'évaluer ces risques au cas par cas (avec une attention particulière aux risques infectieux, de lymphomes et de cancers cutanés) et en cas de combothérapie d'expliquer au patient l'intérêt d'une surveillance rigoureuse afin de les prévenir.

Les immunosuppresseurs peuvent également avoir une place en combothérapie pour les formes anopérinéales de la MC. Dans une étude rétrospective, la combothérapie immunosuppresseur/anti TNF (*vs.* monothérapie) apparaissait comme un facteur significativement associé à la fermeture des trajets fistuleux (39). La combothérapie n'a toutefois pas été validée dans le dernier consensus ECCO dans cette indication, qui attend de nouvelles études prospectives pour la confirmer (1).

Efficacité des immunosuppresseurs en combothérapie avec une autre biothérapie

Les études évaluant l'intérêt d'une combothérapie avec une biothérapie autre qu'un anti-TNF sont beaucoup plus rares. Une méta-analyse de la Cochrane rapporte un taux d'ADA beaucoup plus faible chez les patients traités par une biothérapie autre que l'infliximab comme l'ustekinumab ou le vedolizumab (respectivement 5,45 % et 8,4 % *vs.* 22,2 % pour l'infliximab). À ce jour, il n'est pas recommandé d'associer un traitement immunosuppresseur à une biothérapie autre qu'un anti TNF (40).

Dosage des métabolites et cibles thérapeutiques

Le taux sérique des métabolites de l'azathioprine peut être évalué (TGNs et MMP) et apporter différentes recommandations en fonction des résultats. Lorsque les thiopurines sont utilisées en monothérapie, un dosage de TGNs de 230-250 pmol/8x10^{8}RBC est un objectif à atteindre car il est associé

Tableau 3 : Dosage métabolites des thiopurines

6TGN	6MMP	Cause	Conséquence/risque	Recommandation
Normal ou élevé	Faible	Dose thérapeutique Réfractaire (si absence de réponse)	Maladie contrôlée Maladie non contrôlée	Poursuite traitement Changement traitement
Elevé	Elevé	Surdosage Réfractaire (si absence de réponse)	Myelo/Hepatotoxicité Maladie non contrôlée	Réduction de dose Changement traitement
Elevé	Faible	Activité TPMT faible Réfractaire (si absence de réponse) Réponse	Myelotoxicité Maladie non contrôlée Maladie contrôlée	Réduction de dose Changement traitement
Faible	Elevé	Hyperméthylation	Maladie non contrôlée Hépatotoxicité	Réduction de dose (25-50%) et ajout Allopurinol
Faible	Faible	Sous dosage	Maladie non contrôlée	Augmentation de dose Vérifier observance

TGNs faible: < 230pmol/8x108 RBC; 6TGN normal: 230-450pmol/8x108 RBC; 6TGN élevé: > 450pmol/8x108 RBC;
MMP, taux faibles : <5700 pmol/8x108; élevés: >5700 pmol/8x108

à une réponse clinique ; en revanche, un taux supérieur à 450 pmol/8x10^8 RBC est à risque de myélotoxicité (41). Lorsque les thiopurines sont utilisées en combothérapie, avec pour objectif la diminution d'une immunogénicité liée à un anti TNF alpha, un taux de TGNs≥ 125 pmol/8×10^8RBC en phase de traitement d'entretien semble suffisant pour réduire significativement la production d'anticorps anti-anti-TNF (42).

Lorsque les TGNs sont faibles (< 230 pmol/8x10^8RBC) et les MMP élevés, le risque d'hépatotoxicité est réel. Cette situation correspondant à un profil d'hyperméthylation de la TPMT (activité forte). Le *cut-off* de MMP au-delà duquel le risque hépatotoxique est important est débattu, souvent au-delà de > 5 700pmol /8x10^8RBC (43). Dans cette situation, il est possible de réduire les doses de thiopurines de 25 à 50 % et d'associer de petites doses d'allopurinol-un inhibiteur de la Xanthine Oxydase- pour orienter le métabolisme vers la voie de l'HPRT (figure 1) (44) et sous couverture d'une surveillance biologique et des TGNs. Le tableau 3 résume les recommandations à adopter en fonction des métabolites des thiopurines.

Connaître leurs effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance

Effets secondaires à court terme

À l'initiation d'un traitement par thiopurines, il faut prévenir le patient du risque d'effets indésirables survenant le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Des fiches médicaments informatives pour le patient sont disponibles sur le site getaid.org. Certaines manifestations immuno-allergiques surviennent précocement, souvent au cours des quinze premiers jours et se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs musculaires (réalisant un syndrome « pseudo-grippal »). Le risque de pancréatite aiguë lié au traitement est rare (3 % des cas environ) et survient le plus souvent à la fin du premier mois. Dans ces deux situations, l'arrêt du traitement est impératif et la résolution des symptômes généralement rapide, sans séquelles. Sa réintroduction est contre-indiquée à vie. Dans certains cas, notamment de symptômes peu spécifiques (hors pancréatite avérée), on pourra tenter d'utiliser la 6-MP en remplacement de l'azathioprine car généralement mieux tolérée (absence de récidive d'effets indésirables environ une fois sur deux).

Une surveillance biologique est importante, hebdomadaire au cours du 1er mois de traitement puis mensuel pendant 2 mois puis trimestrielle par la suite. Elle comprend le dosage de l'hémogramme et du bilan hépatique. Une altération de la fonction hépatique peut être en rapport avec de multiples causes : une hyperactivité de l'enzyme TMPT (produisant des dérivés MMP hépatotoxiques (figure 1), une réaction d'hypersensibilité, ou plus rarement la survenue de manifestations graves comme un lymphome hépatosplénique, une hypertension portale (par hépatopathies veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative).

À l'initiation d'un traitement par MTX, il convient de signaler au patient les risques de troubles digestifs en particulier de nausées suivant la prise, de douleurs abdominales, de dyspepsie, de perte d'appétit. Il peut être conseillé la prise du traitement le soir d'autant que les patients relatent souvent une asthénie dans les 24 h suivant la prise du traitement. Comme pour les thiopurines, une surveillance biologique est requise, à la recherche d'une leucopénie, d'une thrombopénie, voire d'une anémie. Une NFS est recommandée toutes les semaines pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant 2 mois puis trimestriellement pendant toute la durée de traitement. Devant un risque d'altération de la fonction hépatique, un bilan hépatique est recommandé comprenant le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT (à faire préférentiellement dans les 48 h précédant une prise).

Effets secondaires à moyen et long terme

Les principaux risques à moyen et long terme des immunosuppresseurs classiques sont d'une part les infections (en particulier opportunistes), et d'autre part, les lymphomes et les cancers.

Figure 2 : Degré d'immunosuppression en fonction des molécules utilisées (et leur posologie)

Traitement	Immunosuppression		Commentaires
Aminosalicylés			Pas d'effets systémiques
Stéroides topiques			Nulle ou modérée si Budésonide > 6 mg
Stéroides systémiques			Modérée ou sévère si corticoïdes ≥ 20mg au-delà de 2 semaines
Vedolizumab			Effet sélectif intestinal; pas de risques systémiques mais d'infections intestinales
Méthotrexate			Modérée à sévère si > 20mg par semaine
Azathioprine, 6-MP			Modérée à sévère si > 3mg/kg/j (AZA), ou >1,5 mg/kg/j (6-MP)
Ciclosporine			Il existe des nuances de degré d'immunosuppression pour ce groupe en particulier en cas de combinaison avec une corticothérapie, l'azathioprine ou le méthotrexate. Le degré d'immunosuppression est probablement plus élevé avec les anti TNF en comparaison avec l'ustekinumab ou le tofacitinib
Anti TNF			
Ustekinumab			
Tofacitinib			

Degré d'immunosuppression :
Nul
Modéré
Sévère
Immunosuppression sélective

Risques infectieux

Il faut rappeler en préambule que le risque infectieux et en particulier d'infections opportunistes au cours des MICI n'est pas toujours uniquement lié au traitement. Une dénutrition, un âge avancé, un surpoids, une MICI active, une immunodéficience congénitale ou acquise par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un diabète ou d'autres maladies chroniques sont des facteurs de risques associés également. De même, des facteurs liés à des traitements autres que médicamenteux représentent un risque comme une nutrition parentérale, une intervention chirurgicale ou l'association à d'autres immunosuppresseurs (45). Le risque relatif d'infection opportuniste est augmenté avec l'accumulation d'immunosuppresseur, particulièrement chez les patients de plus de 50 ans (46). Il est difficile de connaître l'imputabilité réelle d'un traitement immunosuppresseur sur un risque infectieux particulier, mais il est admis d'une manière générale que la corticothérapie majore le risque d'infections fongiques, les anti-TNF celui d'infections bactériennes et les immunosuppresseurs classiques celui d'infections virales. Le risque d'infection est par ailleurs dépendant du degré d'immunosuppression qui peut varier selon les molécules. L'immunosuppression est considérée comme modérée à importante au-delà de 3 mg/kg pour l'azathioprine, de 1,5 mg/kg pour la 6-MP et de 20 mg par semaine pour le MTX. Les degrés d'immunosuppression pour les autres thérapeutiques sont rapportés sur la figure 2.

Dans les dernières recommandations ECCO publiée en 2021 (47), il est conseillé de détecter et prévenir une possible infection virale latente avant l'introduction de toute thérapeutique immunosuppressive. Jusque-là étaient conseillée la réalisation des sérologies d'hépatite virale B, C, le VIH, le bilan hépatique, la NFS-Plaquettes, les anticorps antinucléaires et le test Quantiféron. Sont désormais proposés en complément, les sérologies d'hépatite virale A, EBV, CMV, VZV, de la rougeole, et un frottis cervical chez les femmes à la recherche du virus HPV. Une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B est recommandée chez les sujets séro-négatifs. Le vaccin inerte contre le virus VZV n'est toujours pas disponible en France, seule la vaccination avec le vaccin vivant atténuée peut être conseillée avant le début du traitement immunosuppresseur.

La prise de thiopurines ou de MTX est un facteur de risque d'infection CMV à la différence de l'anti-TNF (48, 49). En cas de suspicion d'infection (fièvre aiguë, cytolyse, lymphocytose) elle peut être recherchée sur de simples biopsies coliques par immunohistochimie en anatomopathologie (présence d'inclusions intranucléaires en œil de Hibou) et éventuellement confirmée par PCR sanguine (50).

En présence d'une infection virale non sévère par les virus VZV, CMV, HSV, le traitement immunosuppresseur doit être généralement poursuivi. Son arrêt temporaire, voire définitif, est à considérer pour les formes sévères en prenant en compte du rapport bénéfice-risque du traitement et en considérant l'histoire du patient et de sa maladie.

La vaccination anti grippale annuelle est recommandée en cas de prise d'immunosuppresseurs car même s'ils ne sont pas associés à un sur-risque de contamination (à l'inverse des corticoïdes), ils exposent à des formes plus sévères.

La vaccination contre le virus HPV est conseillée à la fois chez les jeunes garçons et filles en utilisant un vaccin contre les papillomavirus humains à base de VLP (Virus Like Particles ou pseudo particules virales).

Risques néoplasiques

Les thiopurines sont associées à une augmentation du risque de néoplasie, en particulier de lymphomes. L'étude CESAME a rapporté 23 cas de lymphomes (22 lymphomes non hodgkiniens, 1 maladie de Hodgkin) dans une cohorte de près de 20 000 patients MICI suivis et dont la moitié recevaient ou avaient reçu des thiopurines. Dans cette étude, il est estimé à 0,9 pour 1 000 patients-années chez les patients recevant des thiopurines et revient similaire à ceux n'ayant pas pris de thiopurines à l'arrêt du traitement (51). Si le risque de lymphome est globalement estimé comme 6 fois plus impor-

tant en cas de prise de thiopurines chez les patients MICI, il faut souligner que le risque absolu individuel reste rare (52). Comparativement aux patients MICI non traités, le risque de lymphome est aussi majoré par la prise d'anti-TNF en monothérapie (RR : 1,52 ; 95 % CI : 1,0 6-2,19 ; P= 0,023) ou en combothérapie (RR : 2,23 ; 95 % CI : 1,79-2,79 ; P< 0,001) (53). Il est aussi majoré après l'âge de 50 ans et par la durée de prise de traitement (52). L'Epstein Barr Virus (EBV) est un virus hautement impliqué dans la survenue de lymphomes associés aux thiopurines. En particulier, des lymphomes post-infection mononucléosique peuvent survenir avec une séroconversion EBV, ce qui limite la prescription de thiopurines chez les patients séronégatifs. Ainsi, les jeunes hommes (< 35 ans) séronégatifs pour l'EBV ont un risque non négligeable en cas d'exposition à l'EBV sous thiopurines de développer une lymphoprolifération fatale dans les suites immédiates de la mononucléose infectieuse (51). Il convient donc de tester la sérologie EBV chez les hommes jeunes avant mise sous thiopurines, et discuter un traitement de fond alternatif aux thiopurines (monothérapie par anti-TNF) en cas de négativité. Le lymphome T hépatosplénique est un autre type de lymphome, non lié au virus EBV, rare mais fatal que l'on peut rencontrer chez des patients prenant des thiopurines, en particulier chez des sujets masculins jeunes traités en combothérapie avec un anti-TNF (moins de 1 patient traité sur 20 000 patients-années).

Une augmentation du risque de cancers cutanés (hors mélanome) est également bien établie chez les patients sous thiopurines et les conseils de prévention et surveillance essentiels notamment chez les patients à risque (phototype clair) sont les suivants : limiter l'exposition solaire, aux ultraviolets, protection cutanée (54, 55). Une large méta-analyse (55) de Xiao *et al*. comprenant 13 études regroupant près de 150 000 patients rapporte un risque relatif de cancers cutanés (hors mélanome) de 1,88 (95 % CI ; 1,48-2,38, P< 0.001). Ce risque semble être dépendant de la durée d'exposition aux thiopurines avec un risque relatif se majorant progressivement de 5,8 à 13,6 pour 1 000 patients années après 1 à 5 ans d'exposition dans la méta-analyse de Abbas *et al*. portant sur 14 527 patients traités par azathioprine pour une RCH (56). Les données sur le risque de cancers cutanés après interruption des thiopurines sont contradictoires. Certaines études de cohortes indiquent un risque revenant à celui de la population générale (56) alors que les données provenant de l'étude française CESAME rapporte une persistance du risque de cancers cutanés (hors mélanome) même après l'arrêt du traitement par thiopurines, et d'autant plus importante que l'âge du patient est élevé, particulièrement après 50 ans (57). Le risque de mélanome chez des patients traités par thiopurines n'a pas été démontré dans plusieurs méta-analyses (55, 58, 59).

Un effet protecteur vis-à-vis du cancer colorectal a été identifié chez des patients traités par thiopurines au cours des MICI dans plusieurs méta-analyses. Cependant, de multiples facteurs confondants comme la durée et l'extension de la maladie ou la prise d'autres traitements concomitants dans des études non contrôlées émanant de ces méta-analyses peuvent interférer avec cet effet protecteur rendant les conclusions difficiles sur un effet propre aux thiopurines (60).

Le risque de cancer gynécologique en particulier du col utérin est possible, mais n'a pas été clairement démontré chez les patientes traitées par thiopurines d'autant que d'autres facteurs pourraient le majorer (statut tabagique, infection HPV). La stratégie de surveillance doit être rappelée et commune à la population générale par un frottis du col de l'utérus à partir de 25-29 ans puis tous les 3 à 5 ans jusqu'à 65 ans avec détection des virus HPV à Haut Risque (source Ameli).

D'autres types de cancers ont été décrits chez des patients traités par thiopurines incluant des cancers du tractus urinaire notamment en présence de facteurs de risques associés comme le tabagisme et un âge> 65 ans (61), des leucémies myéloïdes aiguës (ainsi que les syndromes myélodysplasiques) sans que l'on ait pu clairement identifier un lien entre l'exposition et la survenue de tels risques (62).

Les risques de néoplasie avec le MTX chez les patients MICI sont beaucoup plus limités. Par extrapolation en rhumatologie, sur une population différente de celle observée en gastroentérologie, une étude randomisée et contrôlée a rapporté une augmentation du risque de cancers cutanés (hors mélanomes) avec un odds ratio de 2,05 (95 % CI :1,28-3,28) (63).

Risque d'hépatotoxicité

La prise de thiopurines expose à un risque rare de survenue d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). L'HNR est une affection pouvant entraîner une hypertension portale majeure (64). La fréquence de l'HNR chez les patients atteints de MICI traités par 6-thioguanine a conduit à suspendre l'utilisation de ce médicament au cours des MICI. Cette complication est dose-dépendante pour cette molécule puisque de fortes doses (au-delà de 40 mg/j) ont été associées à ce risque hépatotoxique contrairement à des doses plus faibles (20 mg/j) (65) qui pourtant présentent une efficacité similaire (66). Concernant l'azathioprine, une large étude rétrospective française rapporte un risque rare de 15/1 288 patients atteints d'HNR, après une durée médiane de traitement de 52 mois. Le risque cumulé d'HNR dans cette étude était de 1,26 % ±0,45 % dix ans après le début de l'azathioprine. L'analyse multivariée sélectionnait deux facteurs significativement associés, le sexe masculin (p= 0,0001, hazard ratio [HR] 8,5 ; 95 %CI 1,9-37,9) et un antécédent de résection étendue du grêle≥ 50 cm (p= 0,0001, [HR] 6,6 ; 95 %CI 2,2-20,0) (67).

Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur

La désescalade thérapeutique ou l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur est une demande fréquente des patients en consultation mais ne peut pas être réalisée en l'absence d'une rémission profonde et durable. Elle nécessite au préalable de s'assurer de la rémission clinique, biologique, endoscopique, voire morphologique. La décision de désescalade thérapeutique doit également prendre en considération le risque de rechute, l'histoire du patient et celle des traitements antérieurement reçus.

Peu d'études randomisées contrôlées ont évalué le risque de rechute à l'arrêt d'un traitement immunosupresseur en monothérapie. Lemann *et al*. ont évalué ce risque en comparant le taux de rechute en cas d'arrêt ou de poursuite d'un traitement

par azathioprine chez 83 patients ayant une MC en rémission clinique. Les patients avaient reçu le traitement immunosuppresseur pendant 42 mois minimum préalablement. Le risque de rechute à 18 mois était estimé à 8 % en cas de poursuite du traitement et 21 % des patients en cas d'arrêt (68). Les auteurs concluaient à l'intérêt de poursuivre le traitement même après 3,5 années de prise. Deux autres études antérieures et sur des effectifs plus réduits de patients avec une MC retrouvaient un risque de rechute à 12 mois en cas de poursuite ou d'arrêt de l'azathioprine, de 5 % et 45 %, respectivement pour l'une (51 patients, p< 0,01) et de 15 % et 53 %, respectivement pour l'autre (29 patients, p= 0,043) (69). Le risque de rechute paraît augmenter avec le temps comme l'ont rapporté Treton *et al*. avec une probabilité cumulée de 14 %, 53 % et 63 % à 1, 3, et 5 ans de l'arrêt de l'azathioprine chez des patients atteints de MC (4). Ces données ne plaident donc pas en faveur d'une interruption d'azathioprine en monothérapie. Cependant, en cas de rechute après une interruption de traitement, l'efficacité semble être retrouvée chez 75 % des patients (70).

En cas de RCH, le risque de rechute à l'arrêt de l'azathioprine a fait l'objet d'une seule étude randomisée contrôlé et apparaît également important. Dans cette étude, 67 patients en rémission clinique avaient reçu de l'azathioprine depuis au moins 6 mois. Le risque de rechute à 1 an après poursuite ou arrêt était de 36 % et 59 % respectivement (p= 0,04), ce qui n'incite pas à proposer une interruption thérapeutique en cas de RCH stabilisée (34).

La situation peut paraître différente pour les patients recevant une combothérapie puisqu'en cas d'interruption de l'immunosuppresseur classique, la biothérapie est poursuivie (le plus souvent un anti-TNF alpha). L'étude SPARE, multicentrique prospective internationale publiée récemment a évalué chez des patients avec une MC en rémission sous combothérapie infliximab + azathioprine le risque de rechute à l'arrêt soit de l'azathioprine soit de l'infliximab, ou après maintien de la combothérapie. Deux-cent-onze patients ont été randomisés dans 3 bras : poursuite de la combothérapie (67 patients), poursuite de l'infliximab seul (69 patients), poursuite de l'azathioprine seule (71 patients). Après 2 ans de suivi, une rechute clinique associée à une élévation de la CRP (> 5 mg/L) ou de la calprotectine fécale (> 250 µg/g) était observée chez 12 % des patients poursuivant la combothérapie, 9 % poursuivant l'infliximab seul et 35 % poursuivant l'azathioprine seul (71). Cette étude démontre clairement le poids de l'infliximab dans l'efficacité de la combothérapie car l'arrêt de l'infliximab exposait les patients à un risque de rechute important. L'arrêt de l'immunosuppresseur paraît donc largement préférable dans une stratégie de désescalade comparé à l'interruption de l'anti-TNF alpha.

Faut-il pour donc poursuivre l'immunosuppresseur en cas de combothérapie ? Van Assche *et al.* ont démontré en 2008 que prolonger une combothérapie au-delà de 6 mois n'apportait pas de bénéfice clinique, mais un bénéfice pharmacocinétique (taux d'infliximab supérieur comparativement à la monothérapie anti TNF seule) (72). On ne sait pas si la posologie d'azathioprine nécessaire à éviter un effet immunogène, c'est à dire la formation d'anticorps anti médicaments, est similaire à celle utilisée pour sa propriété pharmacologique sur l'inflammation. Selon Yarur *et al*., un taux de TGNs de 125 pmol /8.10^8 RBC permettrait de maintenir un taux sérique d'infliximab suffisant et éviter l'apparition d'anticorps anti-infliximab (42). Dans cette même optique, dans une étude prospective, Roblin *et al*. ont évalué le risque de rechute de patients avec une MC en phase d'entretien sous combothérapie avec une posologie d'azathioprine réduite comparativement à la poursuite d'une combothérapie classique ou d'un arrêt de l'azathioprine. Quatre-vingt-un patients recevant de l'azathioprine en combothérapie (avec infliximab) ont été inclus dans 3 bras : posologie d'azathioprine stable (2- 2,5 mg/kg), posologie d'azathioprine réduite (1-1,25 mg/kg/j), ou arrêt d'azathioprine. Le taux de rechute à 1 an n'était pas statistiquement différent entre les groupes mais le taux de TGNs restait suffisamment élevé dans le groupe de patients avec une dose d'azathioprine réduite (128 pmol/8.10^8 RBC) pour éviter des taux sériques d'infliximab infrathérapeutiques (un taux de TGNs inférieur à 105 pmol/8.10^8 RBC était associé à une évolution défavorable). La diminution de moitié de l'azathioprine après 6 mois de combothérapie est certainement une option intéressante qui reste néanmoins à être validée formellement par une étude prospective de plus grande envergure.

La décision d'arrêter ou de diminuer le traitement est souvent réfléchie au cas par cas. Si la rémission profonde est un facteur essentiel à la désescalade thérapeutique, il n'est pas suffisant et il sera indispensable de prendre en considération d'autres facteurs pronostiques qui nous orienteraient vers la poursuite du traitement ; un âge jeune, une localisation iléale ou anopérinéale, une maladie antérieurement sévère ou difficile à équilibrer, un recours antérieur fréquent à la corticothérapie. Dans toutes ces situations, il conviendra d'expliquer au patient que le bénéfice à poursuivre le traitement immunosuppresseur est supérieur à son arrêt et permet d'éviter un risque d'évolution péjorative.

Conclusion

La place des immunosuppresseurs est moins importante aujourd'hui depuis l'avènement des biothérapies. Cependant, ces traitements ne doivent pas être oubliés car leur efficacité sur un plan pharmacologique est reconnue pour le traitement des MICI. Ils ont également un rôle important en combothérapie avec un anti-TNF car ils améliorent le profil pharmacocinétique et l'efficacité de la biothérapie. Hors contre-indications, il est donc conseillé de les prescrire systématiquement à l'introduction d'un anti-TNF, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui avec d'autres biothérapies.

Références

1. 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. 2020;14(1):4-22.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17.
3. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J. 1974;4(5945):627-30.
4. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, *et al.* Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(1):80-5.
5. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, *et al.* Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. Am J Gastroenterol. 2009;104(11):2760-7.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95.
7. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400 e3.
8. Kariyawasam VC, Ward MG, Blaker PA, Patel KV, Goel R, Sanderson JD, *et al*. Thiopurines Dosed to a Therapeutic 6-Thioguanine Level in Combination with Adalimumab Are More Effective Than Subtherapeutic Thiopurine-based Combination Therapy or Adalimumab Monotherapy During Induction and Maintenance in Patients with Long-standing Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(9):1555-65.
9. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(11-12):1040-8.
10. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, *et al.* Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(3):210-26.
11. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(10):1248-54.
12. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, *et al*. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(6):1112-22.
13. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut. 2010;59(1):49-54.
14. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut. 2007;56(9):1226-31.
15. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):444-7.
16. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, *et al*. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(2):276-82.
17. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. Scand J Gastroenterol. 2009;44(7):774-81.
18. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756283X17745029.
19. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(8):1128-34.
20. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE, *et al.* Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. Gut. 2020;69(7):1206-12.
21. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;8(8):CD010233.
22. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 1995;332(5):292-7.
23. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000;342(22):1627-32.
24. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, *et al.* Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2016;150(2):380-8 e4.
25. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, *et al.* Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2018;155(4):1098-108 e9.
26. Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, Wernet D, Moerike K, Eichelbaum M, *et al.* Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. Pharmacogenetics. 2004;14(7):407-17.
27. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, Wong DR, *et al.* Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015;149(4):907-17 e7.
28. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med. 1980;302(18):981-7.
29. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD000067.
30. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):CD000545.
31. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, *et al.* Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology. 2013;145(4):766-74 e1.
32. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, *et al.* Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2013;145(4):758-65 e2; quiz e14-5.

33. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut. 2006;55(1):47-53.

34. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ. 1992;305(6844):20-2.

35. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD000478.

36. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11(1):3-25.

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

38. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, *et al*. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. J Crohns Colitis. 2020;14(10):1354-63.

39. 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. 2013;11(8):975-81 e1-4.

40. Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Lowenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, *et al.* Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs. 2021;35(6):715-33.

41. Gargallo-Puyuelo CJ, Laredo V, Gomollon F. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease. How to Optimize Thiopurines in the Biologic Era? Front Med (Lausanne). 2021;8:681907.

42. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, *et al.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(6):1118-24 e3.

43. Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, van Marrewijk CJ, Klungel OH, *et al.* Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(3):391-402.

44. Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. J Crohns Colitis. 2012;6(9):905-12.

45. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134(4):929-36.

46. 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(5):595-600.

47. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, *et al.* ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2021;15(6):879-913.

48. 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(5):394-401.

49. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, *et al*. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):131-7; quiz e7.

50. Gilmore RB, Taylor KM, Morrissey CO, Gardiner BJ. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a clinical approach. Intern Med J. 2022;52(3):365-8.

51. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, *et al*. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374(9701):1617-25.

52. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, *et al.* Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50.

53. Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(8):1289-97.

54. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(2):163-9.

55. Huang SZ, Liu ZC, Liao WX, Wei JX, Huang XW, Yang C, *et al.* Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(3):507-16.

56. Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV, Jr., Lichtenstein GR, Khan N. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1781-93.

57. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, *et al.* Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141(5):1621-28 e1-5.

58. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, Seidman E, Bitton A, Afif W. Risk of Lymphoma, Colorectal and Skin Cancer in Patients with IBD Treated with Immunomodulators and Biologics: A Quebec Claims Database Study. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1847-53.

59. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9 e1.

60. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, *et al*. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis. 2023;17(6):827-54.

61. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, *et al.* Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(2):252-61.

62. Khan N, Patel D, Trivedi C, Kavani H, Pernes T, Medvedeva E, *et al.* Incidence of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Patients With Inflammatory Bowel Disease and the Impact of Thiopurines on Their Risk. Am J Gastroenterol. 2021;116(4):741-7.

63. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, *et al*. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172(6):369-80.

64. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, Ulbrich G, Wrba F, Homoncik M, *et al*. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. Am J Gastroenterol. 2007;102(11):2495-503.

65. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, *et al*. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology. 2003;125(2):298-303.

66. Taylor KM, Ward MG, Blaker PA, Sparrow MP. Is there a role for thioguanine therapy in IBD in 2017 and beyond? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(5):473-86.

67. Seksik P, Mary JY, Beaugerie L, Lemann M, Colombel JF, Vernier-Massouille G, *et al.* Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(2):565-72.

68. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology. 2005;128(7):1812-8.

69. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(11):1147-52.

70. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, *et al*. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(11-12):1313-23.

71. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, *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. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(3):215-27.

72. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology. 2008;134(7):1861-8.

5

Les cinq points forts

- Les immunosuppresseurs en monothérapie ne sont pas indiqués pour induire une rémission dans les MICI en poussée modérée à sévère corticorésistante mais gardent une place limitée dans le maintien de la rémission.
- Une surveillance biologique régulière est indispensable dès l'initiation d'un traitement immunosuppresseur.
- Quand ils sont associés à un anti-TNF alpha, les immunosuppresseurs ont un effet favorable sur le profil pharmacocinétique de l'anti-TNF en plus de leur propre action pharmacologique.
- Le risque de lymphome lié à la prise de thiopurines est majoré après l'âge de 50 ans et dépendant de la durée d'exposition au traitement.
- Le méthotrexate est à éviter chez l'homme comme chez la femme en cas de projet de procréation à court terme.

Quel traitement proposer après échec d'une première ligne par anti-TNF alpha dans la maladie de Crohn ?

Stéphanie VIENNOT

10 rue Margueritte, 75017 Paris (France)
docteur.sviennot@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les traitements médicamenteux de seconde ligne dans la maladie de Crohn, leur efficacité et tolérance
- Connaître les paramètres liés au patient, à sa maladie et aux traitements antérieurs qui vont guider la décision
- Connaître les stratégies thérapeutiques
- Connaître les perspectives thérapeutiques

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, MSD, Celltrion, Tillots, Pfizer, Janssen, Takeda

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; Stratégie thérapeutique ; Seconde ligne de biothérapie

ABRÉVIATIONS

Maladie de Crohn (MC)
European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique intestinale pouvant toucher l'ensemble du tube digestif. En raison de la nature progressive et destructrice du processus inflammatoire, il est important de réaliser rapidement des choix thérapeutiques afin d'obtenir une rémission précoce et durable et de prévenir les complications.

Notre décision thérapeutique doit être guidée par la connaissance du patient dans sa globalité et de l'arsenal thérapeutique à disposition. En effet, chaque patient est différent et chaque patient répondra différemment à une même molécule. Aujourd'hui, nous ne disposons d'aucun test permettant de prédire l'efficacité d'un traitement chez un patient donné et de guider notre choix thérapeutique.

En France, le choix de la première ligne est dicté par l'AMM et le remboursement. Seuls les anti-TNF, adalimumab et infliximab, remplissent ces critères dans la MC aujourd'hui. Le libellé de l'indication en France autorise les anti-TNF dans la maladie de Crohn chez « les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués ». L'AMM inclut également les malades ayant une fistule et les Crohn pédiatriques. Une littérature abondante soutient leur efficacité depuis plus de 20 ans et les recommandations ECCO de 2020 confirment leur utilisation en première ligne, préférentiellement en combothérapie (1). Le choix de traitement en première ligne participe pleinement à la décision du traitement de deuxième ligne.

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

De quels traitements dispose-t-on en seconde ligne après échec d'une première ligne d'anti-TNF ?

Nous disposons en seconde ligne après échec d'anti-TNF de 4 classes thérapeutiques : les anti-TNF (infliximab, adalimumab), le vedolizumab, l'ustekinumab et le rizankizumab.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF alpha. C'est le plus ancien des traitements disponibles aujourd'hui. Il a obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France dès 2000. Il bénéficie également d'une AMM dans les maladies inflammatoires articulaires et cutanées, ce qui représente un avantage notable lors de pathologies associées. Ce traitement augmente les risques infectieux. Un dépistage de la tuberculose, avant l'instauration d'un traitement, doit être réalisé. Des cas de cancers chez des patients traités par l'infliximab ont été signalés. Mais, à l'exception du mélanome dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous infliximab, le nombre de cas de cancer ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes ne peut être écarté à ce jour. Enfin, la famille des anti-TNF est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque sévère et de sclérose en plaque. Les recommandations concernant l'infliximab préconisent sa prescription en association avec un immunosuppresseur du fait du risque immunogène (consensus ECCO et recommandations françaises). Cette combothérapie infliximab/immunosuppresseur augment de manière significative les risques infectieux. Cela aura donc toute son importance dans le choix thérapeutique. Enfin, l'infliximab nécessite une induction intraveineuse, le traitement d'entretien quant à lui peut être réalisé soit en perfusions IV sous en injections sous-cutanées. La possibilité récente du traitement d'entretien en SC facilite sa prescription en ville.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100 % humanisé dirigé contre le TNF alpha. Il a obtenu une AMM dans la maladie de Crohn en France en 2007. L'adalimumab a obtenu d'autres AMM, pour des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et arthrite juvénile idiopathique), la maladie de Verneuil et le psoriasis cutané. Ces différentes AMM lui procurent les mêmes avantages que l'infliximab lors de pathologies croisées. Il a aussi l'avantage de ne pas nécessiter de perfusion en milieu hospitalier, son induction se réalisant *via* des injections sous-cutanées. Il présente les mêmes contre-indications et la même tolérance que les autres anti-TNF alpha.

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal bloquant l'intégrine $\alpha 4$-$\beta 7$. En 2014, il a obtenu une AMM en France et en Europe. Son traitement d'induction se fait exclusivement par voie IV tandis que le traitement d'entretien peut se faire selon des modalités intraveineuses ou sous-cutanées. Des infections respiratoires hautes (pharyngites, angines, laryngites) non sévères ont été un peu plus souvent observées sous vedolizumab que sous placebo. Des cas de cancers ont été observés chez des patients traités mais le nombre de cas ne paraît pas augmenter par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Sa tolérance est considérée comme très satisfaisante. Sa très faible immunogénicité, conduit à le prescrire en monothérapie, permettant d'écarter ainsi les risques propres aux immunosuppresseurs.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité p40 commune aux interleukines 12 et 23. Il est peu contraignant pour le patient avec une seule administration intra-veineuse au départ (environ 6 mg/kg) puis un traitement d'entretien sous forme d'une injection sous-cutanée toutes les 8 à 12 semaines. Il a en outre obtenu une AMM dans le traitement du psoriasis en France en 2009 et est commercialisé dans cette indication depuis 2010. Depuis, cette AMM a été élargie aux rhumatismes associés au psoriasis. Depuis novembre 2016, l'ustekinumab a obtenu une AMM européenne dans l'indication maladie de Crohn. L'antériorité de l'AMM dans le psoriasis nous permet d'avoir du recul concernant les effets indésirables de ce traitement. Il ne semble pas augmenter le risque d'infections sévères. Par ailleurs, les patients ayant reçu l'ustekinumab dans des études cliniques n'ont pas développé plus de tumeurs malignes que les patients qui recevaient le placebo. Sa tolérance est considérée comme très satisfaisante. Du fait de sa faible immunogénicité, il est également prescrit en monothérapie.

Le risankizumab, dernier arrivé, est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité p19 spécifique de l'interleukine 23. Une AMM et un remboursement ont été obtenus dans les indications psoriasis, rhumatisme psoriasique, puis dans la maladie de Crohn depuis novembre 2022. Deux études portant sur 1 549 patients ont évalué l'efficacité du risankizumab en induction et en entretien dans la maladie de Crohn. En induction, 35 % des patients à la semaine 8 étaient en rémission contre 19 % dans le groupe placebo et 29 % présentaient une réponse endoscopique (11 % dans le groupe placebo). À la semaine 52, 44 % des patients répondeurs à l'induction étaient en rémission clinique (22 % dans le groupe placebo). L'induction se fait en milieu hospitalier et nécessite 3 perfusions aux semaines 0, 4 et 8, puis le traitement d'entretien est réalisé toutes les 8 semaines par voie sous-cutanée. Pour les injections sous-cutanées, un injecteur corporel spécifique permet de réaliser l'injection d'une cartouche contenant 360 mg de risankizumab. Comme tous les immunomodulateurs, le risankinumab pourrait théoriquement augmenter le risque de cancer. Les patients ayant reçu le risankinumab dans les essais cliniques n'ont pas développé plus de tumeurs malignes que les patients qui recevaient le placebo. Sa tolérance est considérée comme très satisfaisante. Il est, lui aussi, prescrit en monothérapie du fait de sa faible immunogénicité.

Stratégie thérapeutique

La notion de stratégie thérapeutique a été largement étudiée ces dernières années et le concept de « treat to target » a été développé. L'objectif est d'identifier des lésions de MC ainsi que des facteurs de risque associés, de proposer un traitement adapté et enfin d'évaluer l'efficacité de cette stratégie, c'est-à-dire de contrôler si les objectifs du traitement (cibles) ont bien été atteints. En l'absence d'atteinte des objectifs, la thérapeutique sera optimisée ou changée. Ce concept est

repris dans les objectifs du consensus STRIDE II (2). Ces objectifs sont définis comme l'obtention d'une rémission clinique associée à une cicatrisation endoscopique, une normalisation de la CRP, une amélioration de la calprotectine fécale mais également à long terme l'absence de handicap et la restauration de la qualité de vie. Cet objectif de « retour à la vie normale » doit être intégré à notre décision et participe pleinement à la question que nous nous posons : quel traitement pour quel patient ?

Pendant de nombreuses années, le seul traitement disponible en seconde ligne de biothérapie était un second anti-TNF. Aujourd'hui, nous avons la possibilité de prescrire l'ensemble des thérapeutiques détaillées précédemment. Le choix du traitement se complexifie du fait de l'augmentation du nombre de traitements disponibles mais cette variété de molécules apporte également plus d'opportunités à nos patients. Trois piliers majeurs vont guider notre décision : l'efficacité, la tolérance mais également l'acceptabilité du patient.

Efficacité des traitements

Les études princeps des différentes molécules, randomisées contre placebo, ne semblent pas dégager de supériorité franche d'une molécule vis-à-vis d'une autre. Des méta-analyses en réseaux, des études rétrospectives et maintenant des données prospectives comparatives vont nous permettre d'affiner notre choix thérapeutique.

La question du switch pour un deuxième anti-TNF a été posée à plusieurs reprises. La méta analyse de Singh *et al.* publiée en 2021 identifie les anti-IL-23, ustekinumab et risankisumab, comme une stratégie thérapeutique potentiellement plus efficace chez les patients ayant déjà été exposés à une première ligne d'anti-TNF ; et ce, plus qu'un deuxième anti-TNF (3). Dans une étude rétrospective parue en 2022, Zhuleku *et al.* confirment qu'un changement de classe thérapeutique pour un traitement par ustekinumab ou vedolizumab est plus efficace qu'un changement pour une deuxième ligne d'anti-TNF (4) (figures 1a et 1b). Au regard de ces différents travaux, il semble préférable de changer de classe thérapeutique après une première ligne par anti-TNF.

Dans les cohortes rétrospectives, il existe une tendance en faveur de l'ustekinumab par rapport au vedolizumab, notamment en termes de persistance thérapeutique. Le groupe national espagnol du GETECCU a publié des données allant dans ce sens en 2023 avec une différence significative en faveur de l'ustekinumab en termes de rémission clinique sans corticoïdes et de survie sans chirurgie (5). Une cohorte rétrospective française publiée en 2021

Figure 2 : Rémission clinique sans corticoïdes aux semaines 14, 24 et 48. Comparaison ustekinumab *vs.* vedolizumab. Manlay L, *et al.* Aliment Pharmacol Ther. 2021.Jun

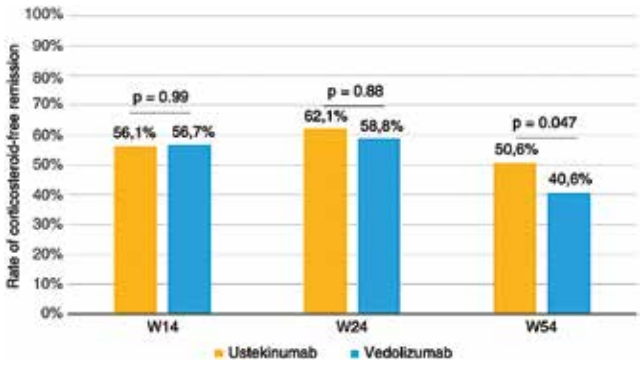


FIGURE 2: Rate of corticosteroid-free clinical remission at weeks 14, 24, and 54 in patients treated with either ustekinumab or vedolizumab after propensity score analysis.

confirme ces données (6) (figure 2). Cette étude comparait l'efficacité à court et long terme de l'ustekinumab et du vedolizumab chez des patients en échec d'une première ligne d'anti-TNF. La supériorité de l'ustekinumab est particulièrement observée pour plusieurs sous-groupes de patients : en cas de maladie iléale, de forme fistulisante, d'antécédent de lésion ano-périnéale, de chirurgie abdominale et d'âge supérieur à 35 ans.

Un score prédictif de la rémission sans corticoïdes sous vedolizumab (Clinical Decision Support Tool –CDST) a été construit et validé à partir de cinq critères clinico-biologiques : l'absence de résection intestinale antérieure, l'absence d'exposition antérieure à un anti-TNF, l'absence de maladie fistulisante, le taux d'albumine et le taux de protéine C-réactive. La proportion de patients atteignant une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse à la semaine 26 était significativement de 38 % et 31 % en cas de score> 19, et plus faible dans le cas

Figure 1a : Risque de corticothérapie prolongée X 1,6 dans le groupe switch anti-TNF vs. swap de classe ; Zhuleku E, *et al.* Therap Adv Gastroenterol. 2022

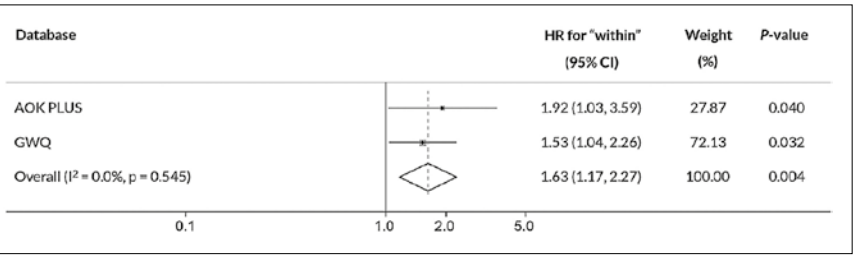


Figure 1b : Risque de 2e changement de biothérapie X 2,4 dans le groupe switch anti-TNF ; Zhuleku E, *et al.* Therap Adv Gastroenterol. 2022

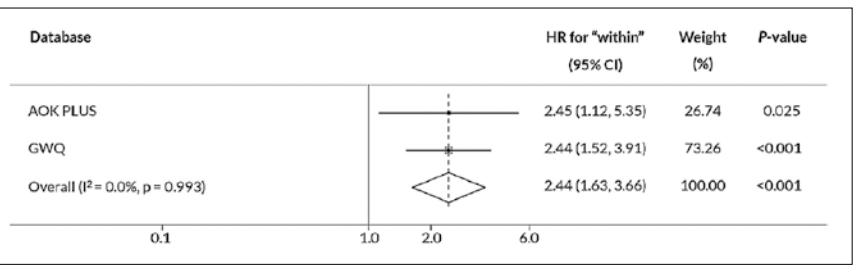


Tableau 1 : Score d'aide à la décision clinique (CDST)

Absence d'ATCD de chirurgie abdominale	+2 points
Naïf d'anti-TNF	+3 points
Absence de maladie fistulisante	+2 points
Taux d'albumine	+0,4 points par g/l
CRP mg/l	-0,5 points si 3,0-10,0 mg/l -3 points si >10 mg/l

contraire (7). Testé dans une cohorte française, des résultats similaires de prédiction de ce score ont été observés. Il a été démontré que ce score n'est pas prédictif de la réponse à l'ustekinumab. Lors de la récente mise à jour des algorithmes décisionnels en France, les experts étaient en faveur de l'utilisation de l'ustekinumab sans que le consensus soit atteint (61 % en faveur, consensus atteint si plus de 66 % d'accord), laissant ainsi une ouverture sur l'utilisation du vedolizumab, particulièrement en cas de CDST> 19. En pratique courante, ce score reste très peu utilisé. (Tableau 1)

Enfin, la première étude face-face dans la MC a été présentée au congrès européen de l'UEGW en octobre 2023. Cette étude appelée SEQUENCE comparait l'efficacité du rizankizumab *versus* l'ustekinumab chez des patients suivis pour une MC modérée à sévère et en échec d'au moins un anti-TNF. Il a été mis en évidence une non-infériorité du risankizumab concernant la rémission clinique à la semaine 24 et une supériorité du risankizumab concernant la rémission endoscopique à la semaine 48, les 2 objectifs principaux étant ainsi atteints. Ces résultats sont très encourageants et pourraient positionner le risankizumab en seconde ligne de traitement dans la maladie de Crohn.

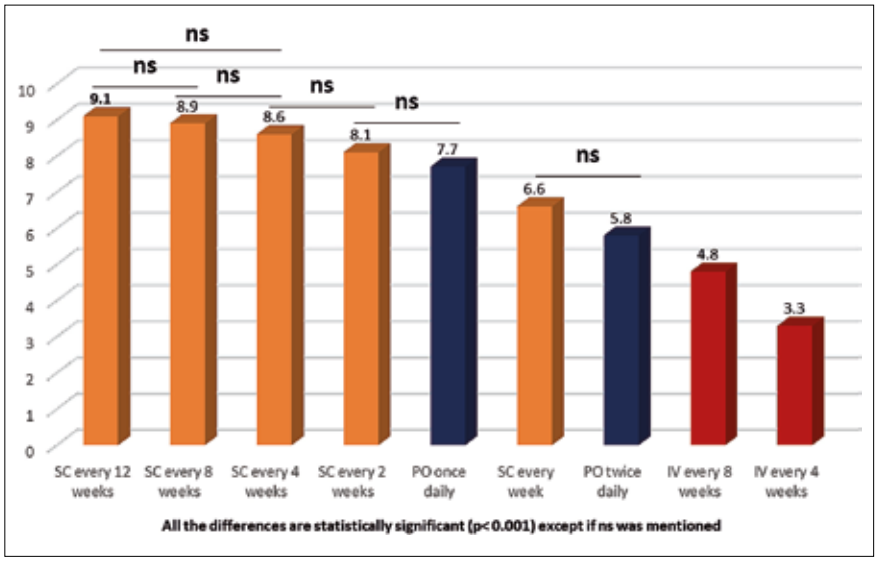
Tolérance des traitements

À efficacité équivalente, le traitement présentant le moins de risque doit être privilégié. Aucune alerte particulière n'a été actuellement signalée pour l'ustekinumab, le risankizumab et le védolizumab. En revanche, les risques sous anti-TNF sont connus : infections, réactions paradoxales, mélanomes. Les données de tolérance sont donc également en faveur d'un changement de classe thérapeutique après un premier anti-TNF dans la MC.

Aceptabilité des traitements

Ce paramètre est essentiel, le but étant d'améliorer l'observance du traitement prescrit. En effet, la non-observance est la première cause d'échec thérapeutique. Dans l'étude multicentrique française ACCEPT 2 (8), plus l'espacement entre les injections sous-cutanées était important, meilleur était l'acceptabilité ; ceci inciterait donc à privilégier l'ustekinumab ou le risankizumab, du fait d'un traitement d'entretien SC toutes les 8 semaines. Le nombre de perfusions nécessaires au traitement d'induction doit cependant être pris en compte. (Figure 3)

Figure 3 : Acceptabilité de la voie d'administration chez les exposés aux biothérapies SC (aucun traitement IV antérieur), ACCEPT 2, Buisson *et al*. Inflamm Bowel Dis 2022



Perspectives thérapeutiques

La question de la combiothérapie (association de 2 biothérapies) est de plus en plus souvent posée. Des études prospectives sont actuellement en cours pour en évaluer leur efficacité et leur tolérance. Des données rétrospectives devraient nous informer prochainement de la tolérance des stratégies d'association de biothérapies. Les combiothérapies les plus utilisées associent un anti-TNF soit à un anti-Il 23 soit au védolizumab.

La question de l'impact de la séquence thérapeutique sur l'efficacité se pose également. Dans quel ordre prescrire les différentes biothérapies pour être le plus efficace possible avec chaque traitement ? Il est déjà connu que le vedolizumab est moins efficace après une première ligne d'anti-TNF. La question est de savoir pourquoi des traitements ayant un mécanisme d'action différent sont moins efficaces en 2e ligne thérapeutique. Plusieurs hypothèses sont développées : i. l'échec au traitement de première ligne pourrait être un marqueur de sévérité et donc d'échec en 2e ligne, ii. la première ligne pourrait également induire une modification de la réponse immunitaire, impactant alors les lignes suivantes. Des études de positionnement des traitements sont indispensables pour répondre à cette question et améliorer notre stratégie thérapeutique.

Des études futures visant à identifier les facteurs prédictifs de réponse chez un patient donné sont essentielles pour le développement d'une médecine personnalisée dans les MICI.

Il reste à noter que les anti-JAK, à l'exception de l'upadacitinib, n'ont actuellement pas leur place en 2e ligne dans la maladie de Crohn. Un avis favorable au

remboursement de l'upadacitinib dans la MC active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF (et lorsque les alternatives sont moins appropriées) a été publié par la Commission de Transparence en novembre 2023.

Conclusion

En dehors d'une perte de réponse par immunisation après l'anti-TNF en première ligne, une séquence anti-TNF, anti IL-23 (en particulier anti Il-23p19) semble la plus favorable, sauf si le CDST est favorable au vedolizumab. L'upadacitinib va devenir également une option disponible dès l'obtention de son remboursement après échec d'un anti-TNF. L'ensemble de ces traitements semble plus efficace lorsque ceux-ci sont administrés précocement. La stratégie thérapeutique doit être adaptée à chaque patient, reposant sur le triptyque efficacité/acceptabilité/tolérance, avec pour objectif le retour à la vie normale. En cas d'échec en première ligne par immunisation, un second anti-TNF peut être prescrit mais il devra systématiquement être associé à un immunosuppresseur.

Des études sont essentielles pour accéder au développement d'une médecine personnalisée dans les MICI. De même, l'impact de la séquence thérapeutique reste inconnu ; des études de positionnement sont actuellement en cours (GETAID) pour répondre à cette question.

Références

1. Torres J, *et al*. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020 ;14(1):4-22
2. Turner D, *et al*. Gastroenterology 2021;160:1570–83.
3. Singh, *et al*. Comparative Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 December ; 6(12): 1002–1014.
4. Zhuleku, *et al*. Real-world outcomes associated with switching to anti-TNFs *versus* other biologics in Crohn's Disease patients: A retrospective analysis using German claims data. *Ther Adv Gastroenterol* 2022, Vol. 15: 1–13
5. García MJ, *et al*. Comparative Study Of The Effectiveness Of Vedolizumab Versus Ustekinumab After Anti-Tnf Failure In Crohn's Disease (Versus-Cd): Data From Eneida Registry. J Crohns Colitis. 2023;Jul 31;jjad124.
6. Manlay L, *et al*. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2021;Jun;53(12):1289-99.
7. Dulai PS, *et al*. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;Sep;155(3):687-95.e10.
8. Buisson, *et al*. Comparative Acceptability of Therapeutic Maintenance Regimens in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Nationwide ACCEPT2 Study. Inflamm Bowel Dis 2022

5.

Les cinq points forts

- Le choix thérapeutique est conditionné par le mécanisme de l'échec de l'anti-TNF et prend en compte l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité des traitements disponibles.
- Après échec d'un anti-TNF, il semble préférable de changer de classe thérapeutique que d'anti-TNF.
- L'efficacité du risankizumab (anti IL-23), est supérieure à celle de l'ustekinumab (anti IL12/23) dans la maladie de Crohn après échec d'un anti-TNF en première ligne.
- Des scores de prédiction d'efficacité pourraient être utiles pour guider le choix d'un traitement.
- L'Upadacitinib est le seul inhibiteur JAK à avoir démontré son efficacité dans la maladie de Crohn.

ATELIERS

Proctologie infectieuse : infections sexuellement transmissibles, maladies d'importation et infections opportunistes

Thierry HIGUERO

Clinique Kantys Centre - 7 avenue Durante, 06004 Nice (France)
docteur@higuero-gastro.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier et traiter les infections sexuellement transmissibles anorectales
- Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses d'importation anorectales
- Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses opportunistes anorectales

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Anorectite infectieuse - diagnostic – traitement

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

Les infections sexuellement transmises (IST) sont un réel problème de santé publique depuis plusieurs décennies. Leur progression en France est bien établie grâce aux données épidémiologiques de l'institut national de veille sanitaire (InVS) avec une incidence possiblement sous-estimée du fait du caractère à présent non obligatoire de leur déclaration (1). En consultation de proctologie, ce sont essentiellement les atteintes anorectales que nous pouvons être amenés à diagnostiquer et traiter. Les principales infections sous nos latitudes sont bactériennes (chlamydiose, gonococcie, syphilis) et virales (herpès et papillomavirus). Les maladies infectieuses d'importation viennent essentiellement des pays tropicaux, la donovananose et le chancre mou. Enfin, les maladies infectieuses opportunistes anorectales concernent les patients immunodéprimés, soit du fait d'une maladie ou de traitements diminuant leur immunité ; si elles sont plus rares, il faut toujours penser à les rechercher dans un contexte évocateur.

Savoir identifier et traiter les infections sexuellement transmissibles anorectales

Il est important de garder en tête que ces IST sont fréquentes et peuvent se manifester sous des formes non-spécifiques : proctalgies, ténesme, épreintes, émissions glairo-sanglantes, constipation, lésions érosives, ulcérées ou végétantes. Des adénopathies inguinales sont parfois présentes. Le contexte et le terrain, à savoir des sujets ayant une sexualité à risque, sont à tenir en compte sans être pour autant un facteur limitant. Par sexualité anale, on entend les rapports anogénitaux, orogénitaux et les partages d'objets. Il faut donc y penser pour réaliser les prélèvements adéquats avant de traiter, si besoin sans attendre les résultats. Les prélèvements se font sur les lésions marginales, canalaires mais également du bas rectum au travers de l'anuscope ou à l'aveugle. Ils nécessitent des écouvillons pouvant être fournis par votre laboratoire habituel, sondes multiplex permettant de détecter plusieurs agents infectieux (gonocoque et chlamydia au minimum).

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

Des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) par polymérase chain reaction (PCR) et un ensemencement pour mise en culture du gonocoque sont ensuite réalisés. Les autres IST sont recherchées et de façon systématique également par les tests sérologiques : VIH, syphilis (TPHA et VDRL si TPHA positif), hépatites B et C.

Atteinte anorectale due à *Chlamydiae trachomatis* (chlamydiose)

Les signes cliniques vont apparaître 1 à 2 semaines après un rapport sexuel anal qu'il faut savoir demander si besoin. En fonction de la souche, les symptômes seront différents. Les sérovars non-L, souvent asymptomatiques, peuvent être responsables de proctalgies avec une rectite érythémateuse basse et discrète visible en anuscopie. Les sérovars L sont toujours symptomatiques donnant le tableau clinique bruyant de la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) : proctalgies, épreintes, ténesme, constipation, émissions glairo-sanglantes et éventuellement signes généraux avec fièvre et amaigrissement. L'examen proctologique peut montrer des lésions ulcérées de la marge anale et du canal anal et, au toucher ano-rectal, rectite ulcéro-bourgeonnante intense, purulente pouvant faire évoquer un adénocarcinome ou une maladie de Crohn. Le contexte et les prélèvements locaux bactériologiques sont dans cette situation importants pour la prise en charge adaptée. Il n'y a pas de place pour la réalisation de prélèvements à visée histologique qui sont source d'errance diagnostique. En cas de résultats discordants avec la clinique, on peut demander une sérologie qui montrera un taux d'anticorps très élevé en cas de LGV (2).

Le traitement en cas d'atteinte anorectale à *Chlamydiae trachomatis* repose en France sur les tétracyclines per os. En pratique, doxycycline 100 mg matin et soir pendant 7 jours en cas de souche non-L et 21 jours en cas de LGV. En cas d'allergie ou chez la femme enceinte ce traitement sera remplacé par l'azithromycine à la dose de 1 g per os en monodose (ou 1 g par semaine pendant 3 semaines en cas de LGV) ou l'érythromycine 400 mg *per os* 4 fois par jour pendant 1 semaine (3 semaines si LGV) (3-4).

D'exceptionnels échecs thérapeutiques ont été rapportés avec ce traitement, contrôlés avec la moxifloxacine (5), 400 mg/j pendant 7 jours. Du fait de la co-infection fréquente par le gonocoque, on y associe systématiquement un traitement par 1 g de ceftriaxone en intramusculaire. Le traitement des partenaires sexuels est recommandé selon les mêmes modalités.

Atteinte anorectale due à *Neisseria gonorrhoeae* (gonococcie)

Les signes cliniques vont apparaître 3 à 7 jours après un rapport sexuel anal. Le tableau est en général bruyant avec ténesme, épreintes, émission de glaires, pus et sang. L'anuscopie montre une rectite érythémateuse voire ulcérée et purulente ; l'émission de pus est parfois visible uniquement au niveau de la ligne des cryptes. Plus rarement, il s'agit d'un abcès ou d'une fistule anale. Les prélèvements locaux systématiques doivent être suivis du traitement probabiliste d'emblée. Les recommandations actuelles sont de proposer une injection intra-musculaire de ceftriaxone à la dose de 1 g. En cas d'allergie à la pénicilline, on recommande la gentamicine 240 mg en une intra-musculaire associée à une prise monodose de 2 g d'azithromycine. En cas de refus ou de prise d'anticoagulants, il est possible de recourir à la céfixime per os avec une prise unique de 400 mg (6). Du fait de la co-infection fréquente par *Chlamydia trachomatis*, on y associe systématiquement un traitement par cyclines. Le traitement des partenaires sexuels est recommandé selon les mêmes modalités.

Atteinte anorectale due à *Treponema pallidum* (syphilis)

Les signes cliniques vont apparaître 3 à 4 semaines après un rapport sexuel anal par une phase primaire qui dure 4 à 6 semaines. La lésion caractéristique est le chancre, une ulcération large, unique, indurée, souvent douloureuse au niveau de la marge anale. Une adénopathie inguinale indolore homolatérale est souvent associée. Des formes atypiques sont fréquentes, telles des fissures anales latérales ou multiples voire des ulcérations. Des urgences défécatoires et un ténesme orienteront alors le diagnostic. La phase secondaire qui suit est caractérisée par les syphilides : ce sont des lésions cutanées polymorphes très contagieuses, d'abord érosives puis papuleuses et parfois pseudo-condylomateuses. Des signes généraux sont souvent associés tels de la fièvre et un amaigrissement.

Le diagnostic est fait par la positivité du test tréponémique TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay), seul examen à demander en première intention et qui sera complété, en cas de positivité, par le VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Le traitement repose sur la Benzathine benzylpénicilline (Extencilline®), 2,4 millions d'unités en dose unique par voie IM, en 2 sites différents (7). En cas d'allergie aux bêtalactamines ou de traitement anticoagulant, on peut éventuellement proposer une désensibilisation à la pénicilline (surtout chez la femme enceinte ou en cas de doute sur la compliance à mener le traitement 14 jours) ou la doxycycline 200 mg/j en 2 prises ou l'érythromycine 2 g/j en 2 prises ou l'azithromycine 1 g/j pendant 14 jours. Chez la femme enceinte, on conseille le même schéma avec une prévention de la réaction d'Herxheimer (exacerbation des lésions, fièvre, céphalées) par du paracétamol. Le traitement systématique du ou des partenaires doit être proposé en cas de contact inférieur à 6 semaines.

Atteinte anorectale à *Mycoplasma genitalium*

En cas de contamination rectale, la symptomatologie est le plus souvent absente ou minime. L'anuscopie peut trouver un aspect érythémateux du bas rectum. Le diagnostic est fait par PCR et détection des TAAN et la mise en culture (8).

Actuellement, du fait des nombreuses résistances, les recommandations sont de ne traiter qu'en cas de persistance de symptômes après avoir éliminé (ou traité) d'autres IST. Le traitement recommandé pour *Mycoplasma genitalium* est l'azithromycine per os 500 mg le premier jour, puis 250 mg par jour de J2 à J5 et, en cas de résistance aux macrolides ou d'échec à ce premier traitement, la moxifloxacine 400 mg *per os* pendant 7 à 10 jours (9).

Atteinte anorectale due au virus herpès

Les signes cliniques vont apparaître une semaine après un rapport sexuel anal. Le tableau clinique est en général

bruyant, surtout lors de la primo infection avec des proctalgies, un ténesme et des émissions glairo sanglantes. L'examen clinique montre au départ des vésicules de la région anale, parfois dans le canal anal et le bas rectum. Rapidement, l'aspect est celui d'érosions multiples polycycliques confluentes et douloureuses. L'anuscopie peut montrer une rectite ulcérée d'aspect volontiers nécrotique. D'autres signes associés tels une fièvre, des adénopathies inguinales et des troubles mictionnels sont évocateurs. En cas de récurrence, les symptômes sont beaucoup moins marqués avec toujours des lésions élémentaires cutanées similaires mais moindres.

Le traitement repose sur les antalgiques et les antiviraux per os en privilégiant le valaciclovir : 500 mg, 2 fois par jour pendant 10 jours en cas de primo infection et 5 jours en cas de récurrence.

Un traitement préventif de 500 mg par jour peut être prescrit en cas de récidives fréquentes définies par plus de 6 épisodes par an (10).

Atteinte anorectale à Human Papilloma Virus

Les symptômes vont paraître après un délai très variable qui va de 1 à 12 mois. Il est en réalité très difficile de dater la contamination du fait du mode d'intégration du virus dans les couches profondes de l'épiderme et de leur expression à sa surface sous forme de reliefs plus ou moins visibles, les condylomes. Il en existe différentes formes : maculeuses (et dyschromiques), papuleuses et végétantes qui se présentent comme des excroissances blanchâtres, rosées ou grisâtres, séparées par des intervalles de peau saine, à surface irrégulière dentelée (« crête de coq »), filiformes ou pédiculées. La symptomatologie est très variable, totalement aspécifique et le plus souvent fonction de la taille des lésions : prurit, saignement, gêne à l'essuyage beaucoup plus rarement surinfection. Le diagnostic est le plus souvent clinique et ne nécessite pas de prélèvements. Le traitement réside dans la destruction selon différentes modalités : une destruction physique par bistouri électrique, laser, cryothérapie ou infrarouges pour les lésions intra canalaires ; une destruction chimique par imiquimod (immunomodulateur local), podophylotoxine (cytotoxique), acide trichloracétique, 5FU en crème (11). Les récidives étant fréquentes, il est important de mettre en place une surveillance régulière jusqu'à disparition complète de toutes les lésions. Le traitement préventif repose sur la vaccination par le vaccin nonavalent Gardasil® des adolescents (filles et garçons) de 11 à 19 ans, des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus et des immunodéprimés de moins de 19 ans (12).

Atteinte anorectale à *Molluscum contagiosum*

L'atteinte de ce Poxvirus est assez caractéristique même si elle peut être confondue avec des condylomes. Les lésions sont multiples, arrondies, de 2 à 3 millimètres de diamètre et ombiliquées en leur sommet. Lorsqu'on les presse, on fait sortir une substance blanchâtre avec un risque d'auto-contamination. Le traitement se fait par simple curetage mécanique.

Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses d'importation anorectales

D'autres IST, très rares en Europe, doivent être évoquées et recherchées chez les patients provenant de zones endémiques (autochtones ou voyageurs) comme l'amibiase, le chancre mou, la Donovanose et le Monkeypox. Il faut également penser à d'autres infections importées ayant un mode de transmission non sexuel comme la bilharziose (ou encore la tuberculose et l'histoplasmose plus fréquentes en cas d'immunodépression).

Atteinte anorectale par l'amibiase

L'amibiase, atteinte à *Entamoeba histolytica*, concerne l'HSH par un contact bucco-anal. Le tableau associe des ulcérations anales douloureuses à base indurée ou des végétations pseudotumorales malodorantes, une rectite ulcérée avec émissions glairo-sanglantes mimant une maladie de Crohn. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'amibes sur les prélèvements (biopsies rectales, selles). Le traitement associe le métronidazole *per os* (500 à 750 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours) suivi d'un traitement intraluminal pour éliminer tous les protozoaires de la lumière de l'intestin comme la paromycine *per os* (10 mg/kg 3 fois par jour pendant 10 jours) (13).

Atteinte anorectale à *Haemophilus ducreyi* (chancre mou)

Les symptômes vont apparaître 2 à 5 jours après le rapport sexuel anal. Les signes cliniques débutent par une lésion papuleuse ou pustuleuse suivie d'une ulcération purulente profonde et douloureuse. L'ulcération est le plus souvent unique, ovalaire, de 5 à 15 millimètres de diamètre, à bords décollés marqués par un double liseré jaune et rouge, avec un fond non induré purulent. Le chancre mou est spontanément indolore mais douloureux à la pression. Il y a souvent des adénopathies inguinales inflammatoires qui peuvent évoluer vers une suppuration et une fistulisation (bubon). Le diagnostic repose sur les prélèvements locaux à visée bactériologique puis un examen direct cherchant le bacille et sur la recherche par PCR à l'aide d'une sonde multiplex. Le traitement fait appel à l'azithromycine 1 g per os en prise unique, la ceftriaxone 250 mg IM en dose unique, l'érythromycine à 1 g 2 fois par jour pendant 7 jours ou la ciprofloxacine à 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours (14).

Atteinte anorectale à *Calymnatobacterium granulomatis* ou *Klebsiella granulomatis* (donovanose)

Cette maladie rare sévit surtout en Inde, Asie du Sud-Est, Afrique du sud, Australie centrale, au Brésil et également en Guyane et dans les Caraïbes. Les symptômes vont apparaître après une incubation variant de 3 à 50 jours. Ils se traduisent au niveau anal (localisation rare) par des ulcérations indolores bourgeonnantes saignant facilement au contact et s'étendant par contiguïté en « feuillets de livres ». Les bords des ulcérations sont en margelle de puits. Il n'y a pas d'adénopathie satellite. L'évolution se fait en différents stades, granulomateux, hypertrophique, nécrotique et scléreux. En l'absence de traitement une sténose anale est possible du fait de la destruction tissulaire laissant des

cicatrices rétractiles. Le diagnostic se fait sur les prélèvements locaux (frottis) à l'examen direct (corps de Donovan) et par technique de PCR. En cas de forme pseudo-tumorale, les biopsies à visée histologique sont nécessaires. Le traitement fait appel en première intention à l'azithromycine 1 g le premier jour, puis 500 mg/j pendant plus de 3 semaines et jusqu'à guérison complète de toutes les lésions. En seconde intention la doxycycline 200 mg/j en 2 prises ou l'érythromycine 500 mg per os 4 fois par jour ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) per os 2 fois/jour pendant plus de 3 semaines et jusqu'à guérison complète de toutes les lésions (15).

Atteinte anorectale à Monkeypox

Il s'agit d'une zoonose virale causé par un orthopoxvirus de la famille des poxvirus endémique en Afrique centrale et de l'ouest. En mai 2022, une épidémie affectant les homosexuels masculins a suggéré le rôle majeur de la transmission sexuelle. Après une incubation de 5 à 24 jours, les premières manifestations associent une fièvre, des myalgies, des céphalées et des adénopathies suivies par une éruption cutanéo-muqueuse. L'atteinte anorectale se fait sur le mode d'une ano-rectite extrêmement douloureuse (16). Le diagnostic est posé par la PCR sur les prélèvements cutanés ou anorectaux. Le traitement repose chez les patients avec une atteinte sévère par le tecovirimat (600 mg matin et soir pendant 2 semaines) (17). Une vaccination post-exposition avec un vaccin de 3e génération (Imvanex® ou Jynneos®) est proposée aux personnes adultes contacts à risque, y compris les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle, idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à 2 doses (ou 3 doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours. Ces vaccins servent à une vaccination préventive proposée aux groupes à risque, c'est-à-dire les HSH à partenaires multiples, les personnes transgenres multipartenaires, les travailleurs du sexe, les professionnels exerçant dans les lieux de consommation sexuelle. La vaccination pour les professionnels amenés à prendre en charge les personnes malades est décidée au cas par cas.

Atteinte anorectale par la bilharziose

Chez les voyageurs revenant des pays tropicaux, il faut penser à la bilharziose en cas d'éruption érythémateuse maculo-papuleuse prurigineuse de la région péri anale, due au passage dans le derme du parasite (*Schistosoma*) lors de baignades en eaux contaminées (18). Une fièvre modérée, une toux sèche, des douleurs abdominales et une diarrhée peuvent être associées. Le diagnostic se fait par la sérologie et les biopsies de lésions cutanées à la recherche des œufs du parasite entourées par des cellules inflammatoires et des éosinophiles. Le traitement associe le praziquantel et la méthylprednisolone.

Savoir identifier et traiter les maladies infectieuses opportunistes anorectales

Ces infections peuvent survenir chez le sujet immunocompétent mais sont à rechercher surtout en cas d'immunodépression primitive ou induite par un traitement.

Atteinte anorectale à cytomegalovirus (CMV)

Le CMV est un virus présent dans les matières fécales, l'urine, le sperme et la salive généralement asymptomatique chez l'immunocompétent (rares cas après un rapport sexuel anal). La triade associant un syndrome mononucléosique et un syndrome rectal quelques jours ou semaines après un rapport anal passif non protégé est très évocateur d'une infection anorectale transmise à CMV. L'anuscopie montre une rectite ulcéro-hémorragique et les biopsies des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques. Le traitement chez l'immunocompétent est rarement nécessaire avec une disparition spontanée de l'infection. De même en cas de co-infection aiguë par le VIH, la restauration immunitaire permet de guérir sans traitement antiviral. En revanche lorsque l'infection chez l'immunodéprimé est progressive, elle est associée à une mortalité élevée et nécessite un traitement par ganciclovir (13).

Atteinte anorectale à *Mycobacterium tuberculosis*

L'atteinte anopérinéale due à *Mycobacterium tuberculosis* correspond à une atteinte des tissus proches des orifices (tuberculosis cutis orificialis) affectant le plus souvent l'homme dans sa 4e décade (19). Elle est rare en dehors des zones d'endémie puisqu'elle représente 1 % des atteintes du tractus intestinal et que ces dernières représentent 1 % des manifestations extra pulmonaires (20). La tuberculose anale concerne essentiellement les patients immunodéprimés, tels ceux séropositifs au VIH ; elle est également décrite chez le sujet immunocompétent, surtout en provenance de pays en zone d'endémie de cette infection.

La contamination se fait essentiellement par l'ingestion de bacilles de Koch (BK) dans les expectorations pulmonaires. La propagation hématogène, lymphatique ou directe à partir des organes adjacents est aussi possible.

La symptomatologie en cas d'atteinte anopérinéale associe des proctalgies, des émissions anales muco purulentes en rapport avec un périnée poly-fistuleux. Des adénopathies inguinales, des fissures ou ulcérations périanales purulentes et des sténoses anales sont également décrites.

L'examen clinique trouve essentiellement en péri anal et endo-canalaire des lésions ulcérées à bords bien définis, mais également des lésions en reliefs, verruqueuses pseudo-condylomateuses et d'autres lupoïdes, sous forme de nodules mous brun-rougeâtre s'ulcérant progressivement en son centre. Les fistules sont souvent plus complexes avec plus de trajets, souvent trans-sphinctériens, en fer à cheval, récidivants, et plus d'abcès comparativement aux suppurations non liées à la tuberculose (21).

Le diagnostic positif est souvent tardif comme l'a montré une série indienne, pays endémique pour la tuberculose : 34,6 mois avec 15,3 % de leurs patients déjà opérés pour une suppuration anopérinéale (19). Ce retard diagnostique est encore plus net en l'absence d'atteinte pulmonaire orientant le diagnostic (66,4 mois).

Le diagnostic de tuberculose anale est suspecté avant tout par le terrain. Sa confirmation n'est pas toujours évidente et nécessite plusieurs techniques. Il ne faut pas hésiter à les renouveler en cas de négativité initiale lorsque la tuberculose est fortement suspectée sous peine de pas faire le diagnostic (21). Une atteinte pulmonaire concomitante étant

fréquente (19), une imagerie thoracique est systématique. Le dosage du quantiféron tout comme l'intradermoréaction à la tuberculine (test de Mantoux) doivent être réalisés même s'ils ne sont pas toujours positifs malgré l'infection. L'examen bactériologique direct avec coloration de Ziehl-Nielsen à la recherche de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) à partir des frottis et la mise en culture à la recherche de BK à partir des sécrétions muco-purulentes des trajets fistuleux sont la technique de référence mais cette dernière peut rester négative chez 15 à 20 % des patients. L'examen histopathologique recherche une ulcération entourée par un infiltrat inflammatoire non spécifique et une nécrose caséeuse, des granulomes composés de cellules épithélioïdes et géantes de Langhans. La détection par PCR de l'ADN mycobactérien permet un diagnostic rapide, dans les 48 heures avec une sensibilité et spécificité élevée mais ne permet pas de réaliser d'antibiogramme (21). La technique PCR est la plus sensible (79,4 %) suivie par l'analyse histologique (73,5 %), la mise en culture (29 à 47 %) et les frottis des lésions (5,8 %).

Le principal diagnostic différentiel est la maladie de Crohn avec ses lésions ano-périnéales ; plus rarement les IST (telles la LGV, gonococcie et la syphilis) mais aussi le pyoderma gangrenosum, l'amibiase, la sarcoïdose, le cancer épidermoïde et l'actinomycose (22). Le traitement est médico-chirurgical. La chirurgie permet de drainer les suppurations et mettre à plat les fistules au cas par cas (22). L'antibiothérapie doit être débutée au plus tôt, avant la chirurgie ou dans les 6 premières semaines (3 dans l'idéal) pour être la plus efficace et permettre la cicatrisation rapide des plaies opératoires (en général en quelques semaines) (21). Elle repose sur une phase intensive de 2 mois avec l'association de 3 ou 4 antibiotiques (izoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) puis une phase de continuation jusqu'au 6e mois par une bithérapie (izoniazide et rifampicine).

Atteinte anorectale par l'actinomycose

L'actinomycose est une infection rare due à un bacille filamenteux anaérobie gram positif de la famille des actinomyces. Cette bactérie fait partie de la flore commensale anaérobie de l'oropharynx, du tube digestif et uro-génital (23).

Les atteintes les plus fréquentes sont cervico-faciales, thoraciques et abdominopelviennes. L'atteinte péri-anale est rare faisant surtout l'objet de cas rapportés et de petites séries. La souche la plus fréquemment décrite alors est *Actinomyces israelii* (23, 24). L'actinomycose touche surtout le sujet masculin, séropositif pour le VIH, le diabétique et l'alcoolique (24), plus rarement l'immunocompétent (25). La présentation est souvent celle d'abcès récidivants et de fistules périanales complexes multi-opérées (24, 26). La contamination se ferait par une extension par contiguïté d'une infection abdominale ou serait d'emblée primitive au niveau de la ligne pectinée dans une crypte de Morgagni. Une infection chronique par le bacille provoquerait une suppuration inflammatoire et fibrosante progressive responsable de l'apparition de collections et trajets fistuleux avec des écoulements caractéristiques de « granules sulfureux » et dissémination aux organes adjacents. À ce stade, le diagnostic est rarement fait car non spécifique et pouvant faire évoquer à tort une néoplasie, une tuberculose, une LAP de Crohn, une LGV ou une syphilis (24).

Le diagnostic nécessite l'examen bactériologique et histologique des tissus infectés et des sécrétions purulentes (25) à la recherche des bacilles filamenteux Gram positif. Le taux d'échec de l'isolement du germe étant important (plus de 50 %), il est important d'orienter le laboratoire sur la recherche d'actinomycose pour que soit réalisée une mise en culture prolongée dans un milieu approprié (anaérobie) (26).

Il n'y a pas de recommandation à ce jour mais l'antibiothérapie la plus souvent prescrite est la pénicilline G, 10 à 20 millions d'unités en 4 injections intraveineuses par jour pendant 2 à 6 semaines suivies de pénicilline V ou amoxicilline pendant 6 à 12 mois (27).

Atteinte anorectale par l'histoplasmose

Histoplasma caspulatum est un agent pathogène fongique trouvé dans certaines régions des États-Unis. L'histoplasmose diffuse, qui peut toucher le tube digestif dans 70 et 90 % des cas, concerne rarement la zone périanale. Une revue de la littérature récente montre que l'intestin grêle est le l'organe le plus souvent atteint, l'anus se limitant à 2 % des localisations digestives [28). Elle touche essentiellement les patients ayant des traitements immunosuppresseurs ou séropositifs pour le VIH.

L'atteinte gastro intestinale diffuse se traduit par des douleurs abdominales, une diarrhée, des hémorragies digestives et un amaigrissement consécutif à un syndrome de malabsorption. L'atteinte anale classique est une lésion ulcérée rarement un syndrome de masse mais elle peut se confondre avec une néoplasie, une tuberculose ou une LAP de Crohn.

L'analyse histologique montre habituellement un infiltrat inflammatoire mixte composé de lymphocytes, histiocytes, plasmocytes et de cellules géantes épithélioïdes multinucléés. Les colorations spécifiques (PAS) peuvent mettre en évidence l'agent pathogène. Le diagnostic d'histoplasmose doit être confirmé par la recherche d'un antigène spécifique dans le sang ou les urines suivi d'une mise en culture. Le traitement repose sur des antifongiques pendant plusieurs mois.

Atteinte anorectale par la leishmaniose

La leishmaniose est une zoonose endémique de certains pays méditerranéens comme l'Espagne. Un état d'immunodépression explique la propagation du parasite dans les viscères. Le duodénum est le plus fréquemment atteint en cas de leishmaniose gastrointestinale et l'atteinte anale est rare (29). La présentation clinique est dans ce cas une masse infiltrée, dure, indolore et prurigineuse. Le diagnostic est fait la mise en évidence du parasite sur l'étude histologique de la masse couplé à une sérologie positive. Le traitement est à base d'amphotéricine B.

Autres infections avec atteinte rectale

Certaines infections comme la cryptosporidiose ou de la spirochétose ont été décrites chez les patients VIH et les HSH et considérées alors comme des IST. Ces agents infectieux sont cependant également présents chez les patients immunocompétents. Elles sont responsables essentiellement d'une diarrhée aqueuse. Lorsque le traitement est nécessaire, il repose sur la nitazoxanide pour la cryptosporidiose et le métronidazole pour la spirochétose (13).

Conclusion

En cas d'atteinte anorectale supposée infectieuse, le terrain, l'interrogatoire et les constatations cliniques permettent le plus souvent d'orienter le diagnostic puis de proposer un traitement adapté (18). Un prélèvement local par écouvillon ou des biopsies suivis d'une étude PCR ou d'une mise en culture sont souvent indispensables, mais n'empêchent pas de débuter un éventuel traitement probabiliste afin de rompre la chaîne de transmission. Des sérologies à la recherche d'autres IST sont systématiquement associées. Il faut également toujours avoir en tête des infections importées en cas de voyage récent dans un pays tropical ainsi que des infections opportunistes chez le patient immunodéprimé.

Références

1. Santé publique France - Bulletin de santé publique – Edition nationale – Décembre 2022. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre 2022
2. De Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12:697–704.
3. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ *et al.* 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS 2016; 27: 333–348.
4. De Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, *et al*. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1821–1828.
5. Vall-Mayans M, Isaksson J, Caballero E, *et al.* Bubonic lymphogranuloma venereum with multidrug treatment failure. Int J STD AIDS. 2014;25:306.
6. Unemo M, Ross J, Serwin AB, *et al*. European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2020; Oct 29:956462420949126.
7. Janier M, Unemo M, Dupin N, *et al*. 2014 European guide- line on the management of syphilis: giving evidence priority. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: e78–e79.
8. Vo-Quang E, Lourtet-Hascoët J, Barré A, *et al.* Ano-rectites sexuellement transmises à Mycoplasma genitalium : mythe ou réalité ? Hépato-Gastro & Oncologie Digestive. 2023;30(7):685-690.
9. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, *et al.* 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 1650–1656.

10. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, *et al.* 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD AIDS 2017; 28: 1366–1379.

11. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, *et al.* Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2019 Oct 31;9(10):e027765.

12. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, *et al*. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. Lancet HIV. 2021 Sep ; 8(9): e531–e543.

13. De Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, *et al*. 2019 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021 Jul;35(7):1434-1443.

14. Sexually Transmited Infections Treatment Guidelines 2021. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chancroid.htm

15. Sexually Transmited Infections Treatment Guidelines 2021. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/donovanosis.htm

16. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, *et al.* Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. BMJ 2022;378:e072410.

17. Soheili M, Nasseri S, Afraie M, *et al*. Monkeypox: virology, pathophysiology, clinical characteristics, epidemiology, vaccines, diagnosis, and treatments. J Pharm Pharm Sci 2022; 25:297-322.

18. Note S, Vanbrabant P, Soentjens P. Perianal lesions after return from Togo: An isolated cutaneous manifestation of schistosomiasis. Acta Clin Belg. 2016 Dec;71(6):431-434.

19. Tago S, Hirai Y, Ainoda Y, *et al.* Perianal tuberculosis: a case report and review of the literature. World J Clin Cases. 2015;3:848–52.]

20. Khan MK, Islam MN, Ferdous J, *et al*. An overview on epidemiology of tuberculosis. Mymensingh Med J. 2019;28:259–66.

21. Garg P, Goyal A, Yagnik VD, *et al*. Diagnosis of anorectal tuberculosis by polymerase chain reaction. GeneXpert and histopathology in 1336 samples in 776 anal fistula patients. World J Gastrointest Surg 2021 April 27; 13(4): 355-365

22. Sultan S, Azria F, Bauer P, *et al.* Anoperineal tuberculosis: diagnostic and management considerations in seven cases. Dis Colon Rectum 2002;45:407e10.

23. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, *et al*. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Infect Drug Resist 2014;7:183-97.

24. Coremans G, Margaritis V, Van Poppel HP, *et al*. Actinomycosis, a rare and unsuspected cause of anal fistulous abscess: Report of three cases and review of the literature. Dis Colon Rectum. 2005;48(3):575–81.

25. Egal A, Etienney I, Beate H, *et al*. Diagnosis and management of a cryptoglandular actinomycot- ic fistula-in-ano: an update on 7 new cases and a review of the literature. Ann Coloproctol 2018;34:152-6.

26. Dosis A, Khan A, Leslie H, *et al.* Perianal Actinomycosis: A Surgeon's Perspective and Review of Literature. Ann Coloproctol. 2021 Oct;37(5):269-274.

27. Wright WF. Infectious diseases perspective of anorectal abscess and fistula-in-ano disease. Am J Med Sci. 2016;351(4):427–34.

28. Wheelwright M, Yousaf H, Plummer R, *et al.* Perianal Histoplasmosis Presenting as a Mass Suspicious for Malignancy: A Case Report with Review of Gastrointestinal Manifestations of Histoplasmosis. Am J Case Rep. 2019 Nov 25;20:1740-1744.

29. Lalueza A, Cambra F, Urbanowicz M, *et al*. Photo Quiz: An Unexpected Cause of Progressive Anal Mass. J Clin Microbiol. 2016 Jul;54(7):1675

30. Coelho R, Ribeiro T, Abreu N, *et al*. Infectious proctitis: what every gastroenterologist needs to know. Annals of Gastroenterology (2023) 36, 275-286.

5

Les cinq points forts

- Les infections sexuellement transmises (IST) anorectales sont de plus en plus fréquentes, en premier lieu la chlamydiose et la gonococcie.
- Les IST anorectales atteignent essentiellement les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les séropositifs VIH.
- Il faut évoquer le diagnostic d'IST anorectale en cas de rapport sexuel anal non protégé dans les semaines précédant les symptômes y compris chez les bisexuels et les hétérosexuels.
- Il faut toujours s'enquérir du statut VIH, d'une éventuelle immunodépression ou d'un voyage récent en pays tropical.
- Les prélèvements locaux et les sérologies doivent précéder le traitement, débuté d'emblée en fonction de l'IST suspectée ou après résultats.

NOTES

Caractérisation des lésions colorectales : formation, autoévaluation ou intelligence artificielle

Mathieu PIOCHE

Endoscopy unit – Digestive Disease department - Pavillon L – Hôpital Edouard Herriot - 69437 Lyon Cedex (France)
mathieu.pioche@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales classifications utiles
- Savoir maîtriser les différents outils
- Connaître les indications des biopsies
- Connaître les moyens de formations, d'évaluation et le niveau de compétence attendu
- Connaître les performances de l'intelligence artificielle

LIEN D'INTÉRÊT

Formateur pour Olympus, Cook, Pentax, Boston
Co-inventeur de CONECCT app, ATRACT et IPEFIX

MOTS-CLÉS

caractérisation, chromoendoscopie, stratégie thérapeutique

ABRÉVIATIONS

CONECCT : colorectal neoplasia classification to choose the treatment ; NBI : narrow band imaging ; BLI : Blue laser imaging ; FTRD : full thickness resection device ; HEH : Hopital Edouard Herriot

Introduction

Une fois détectées, les lésions colorectales doivent être caractérisées afin de prédire l'histologie en temps réel au cours de l'endoscopie et choisir la meilleure option thérapeutique pour chaque lésion.

Le meilleur moyen de prédire l'histologie d'une lésion colorectale n'est pas la biopsie car elle n'analyse qu'une partie infime de la lésion et ne détecte pas forcément l'histologie la plus péjorative contenue dans la tumeur. Paradoxalement, elle génère une fibrose sous-muqueuse parfois intense compromettant ou gênant la résection endoscopique ultérieure. L'intelligence artificielle dont on attend beaucoup n'est pas encore suffisamment performante pour prédire les différentes histologies et n'est pour l'instant qu'une aide pour différencier polypes hyperplasiques et lésions néoplasiques. Elle doit encore beaucoup évoluer et pour l'instant c'est à l'expertise humaine qu'il faut se fier. Néanmoins cette dernière ne s'acquiert qu'après une importante formation.

Classification conecct

En simplifiant, il existe 7 types de lésions colorectales fréquentes et qui peuvent être différenciées par la caractérisation endoscopique avec chromoendoscopie (détaillées ci-après).

1) Les tumeurs neuroendocrines rectales (CONECCT 0E) sont un type rare de lésion, plus difficile à caractériser que les autres car si le point de départ de ces lésions est muqueux par néoplasie des cellules neuroendocrines de la muqueuse, son développement est majoritairement sous-muqueux avec de ce fait une sur-élévation de la paroi couverte d'une muqueuse majoritairement normale. De ce fait, l'aspect est celui d'une lésion sous-muqueuse rectale, souvent jaunâtre, assez dure à la palpation par un outil endoscopique et qui présente parfois une toute petite zone d'altération du pattern muqueux ou vasculaire à son sommet. Il est très important de les reconnaître afin de proposer une résection R0 par une

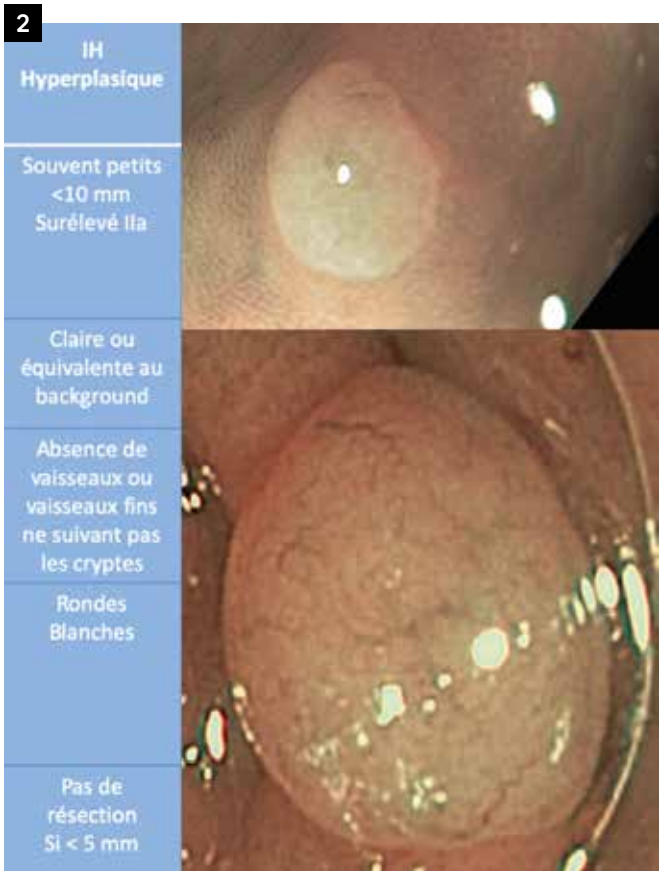
FMC HGE : Organisme certifié Qualiopi pour la catégorie actions de formation

CONECCT v4.0	0E Néoplasie neuroendocrine	0G Granulome inflammatoire	IH Polype Hyperplasique	IS Lésion festonnée sessile (sans dysplasie)	IIA Adénome à bas risque	IIC Adénome à haut risque ou adénocarcinome superficiel	IIC+ Adénocarcinome invasif borderline	III Adénocarcinome invasif profond
Localisation	Rectum	Rectum ou sigmoïde	Rectum ou sigmoïde	Colorectale	Colorectale	Colorectale	Colorectale	Colorectale
Aspect macroscopique	Lésion sous muqueuse	Paris Ip ou Is Souvent à côté d'un diverticule, erythème	Souvent <10 mm Paris IIa	Paris IIa ou IIb **Aspect en nuage Limites imprécises Bords irréguliers**	Paris Ip, Is ou IIa ou « Valley sign »	Souvent IIc ou **LST non granulaire** ou **macronodule (>10 mm) sur LST granulaire**	Zone délimitée déprimée ou de couleur rouge (Red sign)	**Souvent III ou IIc Nodule dans la zone déprimée** Saignements spontanés
Couleur (chromo-endoscopie virtuelle)	Jaunâtre Jaune chamois	Souvent clair (stroma fibreux)	Claire ou équivalente au fond	Variable Mucus jaune (rouge en CEV)	Foncée par rapport au fond	Foncée souvent	Zone foncée de couleur verte (Green sign)	Hétérogène, foncée ou très claire par zones
Vaisseaux (chromo-endoscopie virtuelle)	Normaux	Avasculaire par endroit entrecoupé de gros vaisseaux tortueux	Absents ou vaisseaux fins ne suivant pas les cryptes	Absents parfois lacis vasculaires traversants	**Réguliers** Suivant les cryptes	**Irréguliers mais persistants** Pas de zone avasculaire	Irréguliers, gros vaisseaux interrompus ou zone avasculaire **<10 mm**	Irréguliers, gros vaisseaux interrompus ou zone avasculaire **>10 mm**
Cryptes (chromo-endoscopie virtuelle)	Normales (parfois lésion muqueuse minime)	Amorphes, lisse	Rondes Blanches	Rondes **Spots noirs au fond des cryptes**	Allongées ou branchées Cérébriformes régulières	**Irrégulières mais conservées** Pas de zone amorphe	**Absentes ou amorphes, détruites sur <10 mm** (démarcation claire)	**Absentes ou amorphes, détruites sur >10 mm** (démarcation claire)
Résection	R0 (ESD, EID, EFTR)	Rien ou anse froide (pour confirmation)	Pas de résection si < 5 mm	EN BLOC R0 si possible (Anse froide puis discard si <10 mm) PIECE MEAL sinon		EN BLOC R0 (EMR ou ESD)	Résection diagnostique (ESD, EID, EFTR)	Bilan d'extension CHIRURGIE

technique avancée (1,2). Les techniques les plus efficaces pour atteindre le R0 sont la résection FTRD et la dissection sous-muqueuse (et peut-être la dissection intermusculaire dans le futur). La mucosectomie standard donne de mauvais résultats de R0 et si la mucosectomie est la seule option disponible, elle doit être associée avec une ligature élastique préalable ou une succion dans un capuchon de mucosectomie. En cas de résection non R0, une révision de la cicatrice par dissection ou FTRD est justifiée car plus de 40 % des cicatrices contiennent encore du tissu neuroendocrine résiduel (3).

2) Les polypes hyperplasiques simples (CONECCT IH) du rectosigmoïde, qui n'ont aucun potentiel néoplasique sont le plus souvent nombreux, petits < 5 mm et dépassent exceptionnellement 10 mm. Ils apparaissent plus clairs [NICE I (4)] que la muqueuse environnante en chromoendoscopie virtuelle (NBI, BLI, iscan EO), sous forme de petite perle surélevée [Paris IIA (5)]. Ils ne sont jamais déprimés ou ulcérés, mais peuvent rarement avoir une petite ombilication centrale. Les cryptes muqueuses sont rondes ou étoilées et à fond clair en chromoendoscopie [Kudo I ou II (6)]. Les vaisseaux profonds sont visibles au travers de la muqueuse de surface et l'on voit ainsi des lacis vasculaires sombres traversant la lésion et s'affinant progressivement jusqu'à un capillaire trop fin pour être vu. Ces vaisseaux ressemblent à l'extrémité d'une racine de carotte qui s'affine progressivement. À très gros niveau de zoom (> 100), on commence aussi à voir des capillaires vasculaires qui entourent les cryptes rondes mais qui ne sont pas visibles en vision non magnifiée (Sano I). L'ensemble de ces caractéristiques est regroupé sous la colonne IH de la classification CONECCT. Lorsqu'ils sont typiques et < 5 mm, ils ne doivent pas être réséqués, car ils n'ont aucun potentiel néoplasique. Il faut en revanche tous les regarder pour ne pas méconnaître un adénome parmi ces nombreux polypes

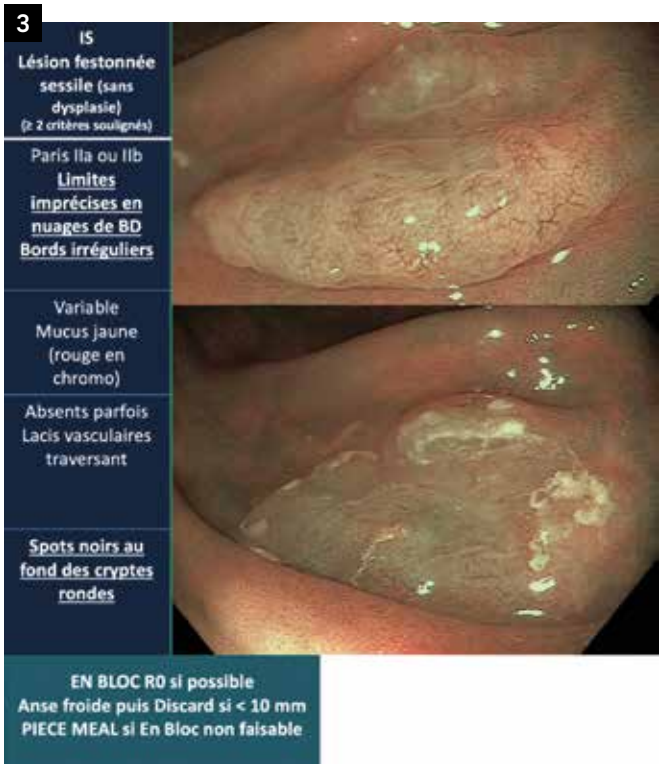
2



similaires. En cas de doute, ils peuvent être réséqués. Si l'histologie potentielle ne modifie pas la prise en charge, ils peuvent être jetés. Si l'histologie peut changer l'intervalle de la future coloscopie, il faut les envoyer pour analyse.

3) Les lésions festonnées sessiles (CONECCT IS) sont, comme les polypes hyperplasiques des lésions festonnées

3



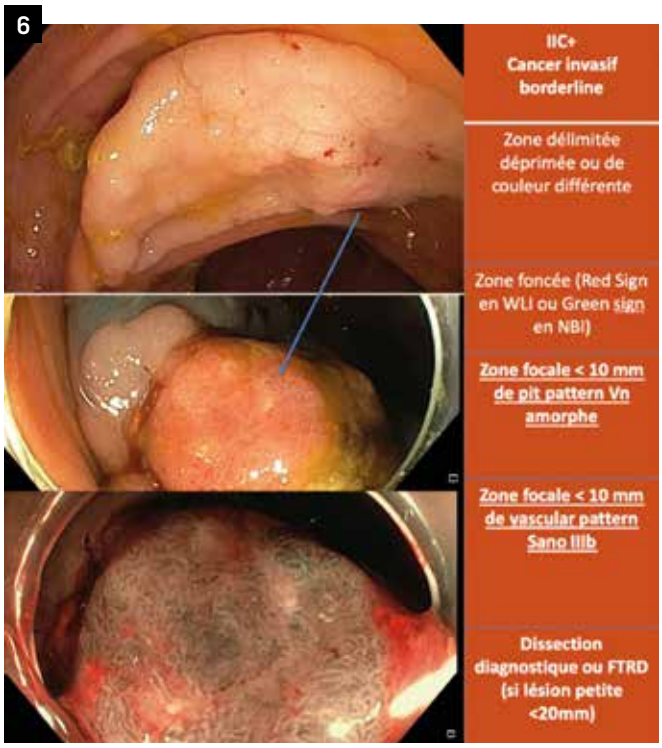
(glandes dentelées au microscope) mais dont le potentiel de dégénérescence est réel classiquement *via* la voie BRAF. Ces lésions sécrètent beaucoup de mucus et de ce fait sont souvent cachées dans un nuage de mucus, leur donnant un aspect flou, aux contours mal délimités, comme un nuage de bande dessinée. La couleur de ces lésions varie souvent plus claire que la muqueuse environnante mais pouvant aussi être équivalente ou plus foncée. Une fois le mucus lavé, leurs contours deviennent nets, avec dans les formes non dysplasiques, un relief muqueux d'allure hyperplasique avec des cryptes rondes ou étoilées mais dont le fond de crypte est foncé (point noir au fond de la crypte). Ce sous-type de muqueuse est décrit sous le type IIO de la classification de Kudo. Pour les vaisseaux, on retrouve souvent des lacis vasculaires traversant la lésion comme pour les polypes hyperplasiques simples (CONECCT IH). Les critères des lésions festonnées sont regroupés dans une classification spécifique appelée WASP (7). Pour les lésions festonnées non dysplasiques, une résection complète est nécessaire en visant si possible le caractère En bloc mais de manière non indispensable car le taux de dégénérescence des formes typiques est extrêmement faible (< 1 %). Les lésions diminutives ou < 1 cm doivent être réséquées à l'anse froide et les plus importantes par technique de mucosectomie En bloc (sous-marine +++) ou fragmentée (à l'anse froide ou en mucosectomie chaude). Les récidives festonnées semblent plus difficiles à détecter et de ce fait une attention très particulière doit être portée au contrôle à 6 mois après une résection fragmentée. Attention, ces lésions festonnées sessiles peuvent aussi être dysplasiques arborant alors des zones de pattern typique de festonnée CONECCT IS ainsi que des zones adénomateuses (CONECCT IIA) ou des zones de dégénérescence (CONECCT IC ou plus). Dans ce cas, la stratégie thérapeutique dépend du contingent le plus à droite dans la classification CONECCT, avec une résection endoscopique complète sans viser le R0 si CONECCT IIA, en visant le R0 pour les IIC et IIC+ et en confiant le malade pour bilan d'extension puis chirurgie pour les CONECCT III.

4) Les adénomes simples à bas risque de lésion dégénérée (CONECCT IIA) sont un groupe de lésions dont le risque de contenir un cancer T1 ne dépasse pas 1 %. Il comprend les lésions de moins de 10 mm et les tumeurs à extension latérale (LST) granulaire homogène (sans nodule) présentant un pit pattern régulier (Kudo III ou IV) ainsi qu'un vascular pattern régulier (Sano II). Ces lésions ne présentent aucun facteur de risque de cancer T1 de la sous classification CONECCT IIC ci-dessous. Ces lésions doivent comme les lésions festonnées sessiles être réséquées complètement en choisissant la technique la moins risquée c'est-à-dire l'anse froide pour les lésions de moins de 10 mm, la mucosectomie En Bloc si possible [sous-marine ou avec ancrage (8,9)] ou bien fragmentée si le En Bloc est impossible. En cas de résection fragmentée, une destruction minutieuse des berges de la lésion avec du courant de coagulation est recommandée (pointe d'anse) (10) et un contrôle à 6 mois pour détecter la récidive reste nécessaire. En France actuellement, 20,2 % des polypes de plus de 20 mm pouvant être guéris par une résection endoscopique sont envoyés aux chirurgiens pour colectomie avec une mortalité évitable de 0,5 % et une morbidité évitable de 24,3 % (11). Il est indispensable de prendre conscience

que la taille n'est plus un critère de choix pour décider de la stratégie, et toute lésion même volumineuse doit être réévaluée par un endoscopiste interventionnel habitué aux larges résections.

5) Les adénomes à haut risque et les carcinomes superficiels (CONECCT IIC) sont un sous-groupe de lésions dont le risque de cancer T1 est supérieur à 5 %. Ce sous-groupe comprend deux concepts différents : les lésions à risque de cancer T1 sans qu'aucune zone dégénérée ne soit réellement visible et les lésions présentant une zone démarquée de dégénérescence superficielle. Dans le premier cas, c'est l'aspect macroscopique de la lésion dans la classification de Paris qui permet de déterminer le risque de cancer T1 même lorsqu'aucune zone de pattern irrégulier n'est détectée. Ainsi les LST granulaires avec macronodule ont un risque de cancer T1 de 8 % lorsque ce nodule fait moins de 1 cm et 18 % lorsque le nodule est supérieur à 1 cm. Les LST non granulaires sont à risque plus élevé puisque les formes surélévées ont jusqu'à 20 % de cancer T1 et les pseudodéprimées jusqu'à 47 % (12). Si un nodule apparaît au milieu d'une NG pseudodéprimée, le risque de cancer T1 est alors de 90 %. En parallèle de cela, la classification CONECCT IIC comprend également les lésions arborant une zone de pattern irrégulier, que ce soit sur le plan muqueux (Kudo Vi) ou vasculaire (Sano IIIa). Dans ce cas, la zone de dégénérescence est bien visible mais elle reste superficielle en l'absence de pattern amorphe ou avasculaire (CONECCT IIC+ et III). Ces lésions CONECCT IIC, dégénérées ou à haut risque de dégénérescence, doivent être réséquées complètement et en répondant aux exigences de qualité carcinologique. Pour obtenir une analyse histologique de qualité, il est indispensable d'avoir pour ces lésions une résection complète en un seul morceau (En Bloc) avec des marges de sécurité latérales et profondes (R0). En effet, seule une analyse histologique de qualité permettra de détecter des critères de mauvais pronostic (invasion profonde focale, emboles lymphatiques, budding). Ces derniers critères sont associés au risque de récidive ganglionnaire et leur reconnaissance fait proposer un traitement complémentaire par chirurgie avec curage ganglionnaire. Pour obtenir des marges de sécurité suffisantes, la mucosectomie reste acceptable jusqu'à 20 mm mais la technique de dissection sous-muqueuse est la référence au-delà. Ces résections endoscopiques de qualité permettent d'éviter une chirurgie colique dont la morbidité est bien plus importante pour un résultat carcinologique équivalent lorsqu'il s'agit de lésions superficielles.

6) Ensuite, il existe une sous-classification entre les cancers superficiels (CONECCT IIC) et les cancers profonds (CONECCT III) avec une zone grise dans laquelle une prise en charge endoscopique peut éviter un certain nombre



de chirurgies inutiles. Nous avons appelé cette zone grise « borderline » CONECCT IIC+, car ces lésions présentent des critères de cancer profond (relief muqueux amorphe et avasculaire) mais sur une zone focale très limitée de moins de 10 mm. Lorsque ces lésions sont réséquées endoscopiquement par dissection sous-muqueuse, FTRD ou dissection intermusculaire, au moins 40 % (13) d'entre elles sont en réalité des cancers superficiels, guéris par la résection endoscopique si la résection est R0. Environ 15 % de lésions seront à risque moyen de récidive ganglionnaire (< 5 %), et dans cette situation une surveillance pourra être proposée au lieu d'une chirurgie complémentaire, en particularité chez les patients avec comorbidités. Il y a donc une place pour une dissection diagnostique, en centre expert pour ces lésions limites avec zone invasive de moins de 10 mm. L'expertise en résection est alors indispensable pour minimiser au maximum le risque de perforation pour une lésion dégénérée, car une telle perforation laisse ensuite planer le doute sur un ensemencement potentiel de l'orifice de perforation ou du péritoine. Pour limiter ce risque perforatif, la technique de FTRD est une bonne option pour les petites lésions de moins de 15 mm mais au-delà, le risque de ne pas être R0 augmente et l'option à privilégier est alors la dissection sous-muqueuse dans le côlon et la dissection intermusculaire dans le rectum pour augmenter les chances d'être R0 profond.

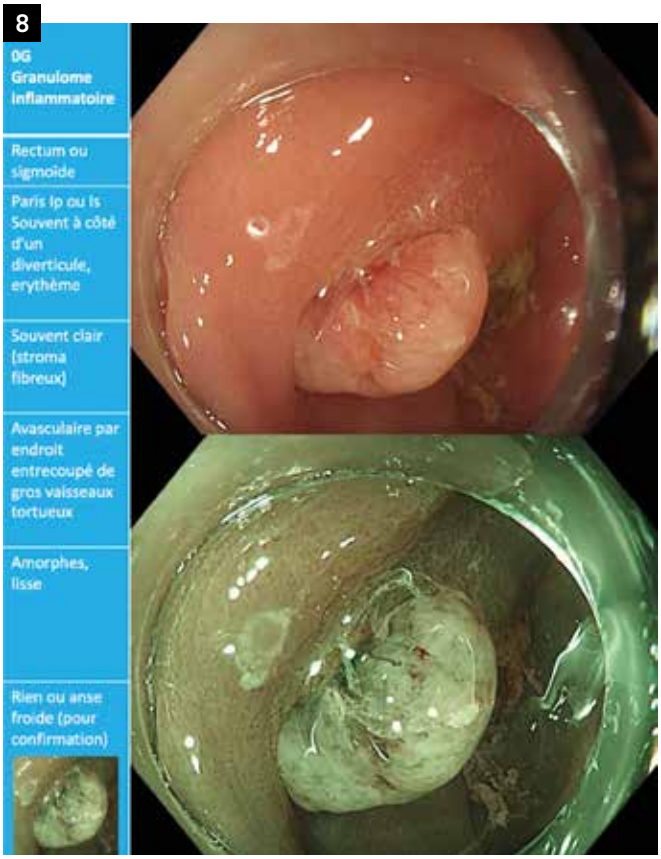
7) Les adénocarcinomes profondément invasifs (CONECCT III) sont une classe très large de lésions qui comprend l'ensemble des cancers colorectaux pour lesquels une résection endoscopique n'apportera pas de guérison au patient car la maladie est déjà à haut risque d'être au moins régionale (métastatique ganglionnaire) ou générale (métastatique à distance). Ces lésions présentent soit des critères évidents d'invasion profonde comme un caractère ulcéré (Paris III), un caractère bourgeonnant ou sténosant, ou bien des critères moins évidents comme la présence d'une zone de relief muqueux amorphe et avasculaire dépassant 10 mm. L'élément commun à ces lésions est la nécessité d'évaluer l'extension régionale et/ou générale afin d'adapter la thérapeutique. Pour ces lésions, l'endoscopiste doit réaliser des biopsies (au moins 6 selon les recommandations), ciblées dans les zones amorphes ou avasculaires et non sur la couronne inflammatoire périphérique ou dans les zones de nécrose ulcérée (risque de biopsie faussement négative).

7

8) Les lésions plus rares :

Les granulomes inflammatoires paradiverticulaires sont des lésions bénignes, cicatricielles d'une diverticulite et se présentent sous la forme d'une lésion polypoïde sessile au contact immédiat d'un diverticule inflammatoire. S'agissant d'un granulome fibro inflammatoire, il n'y a pas de pattern organisé de muqueuse digestive mais un stroma fibreux dans lequel se « promènent » de larges vaisseaux isolés au sein de zones avasculaires et amorphes sans aucun pattern muqueux (lisse).

8



Conclusion

Cette mini revue qui accompagnera la présentation FMC de caractérisation des polypes visait à vous présenter les lésions colorectales les plus fréquentes sous la forme d'une brève fiche d'identité.

Si vous souhaitez en savoir plus, n'hésitez pas à télécharger les podcasts réalisés par Pierre Lafeuille dans sa CONECCT-TV ou à rejoindre la page facebook HEH endoscopie pour voir des lésions caractérisées tous les jours.

Pour s'autoévaluer, un certain nombre d'atlas existe en ligne et nous travaillons actuellement à une application smartphone pour réaliser des tests de caractérisation en ligne et ainsi tester vos compétences.

Lien vers les podcasts
de la CONECCT TV
de Pierre Lafeuille

Références

1. Fine C, Roquin G, Terrebonne E, *et al*. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). United European Gastroenterol J 2019; 7: 1102–1112. doi:10.1177/2050640619861883
2. Veyre F, Lambin T, Fine C, *et al.* Endoscopic characterization of rectal neuroendocrine tumors with virtual chromoendoscopy: differences between benign and malignant lesions. Endoscopy 2020; doi:10.1055/a-1244-9526
3. Cheminel L, Lupu A, Wallenhorst T, *et al.* Systematic Resection of the Visible Scar After Incomplete Endoscopic Resection of Rectal Neuroendocrine Tumors. Am J Gastroenterol 2023; doi:10.14309/ajg.0000000000002516
4. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, *et al.* Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. Gastrointest Endosc 2013; 78: 625–632. doi:10.1016/j.gie.2013.04.185
5. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58: S3-43
6. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, *et al.* Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy 2001; 33: 367–373. doi:10.1055/s-2004-826104
7. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, *et al.* Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. Gut 2016; 65: 963–970. doi:10.1136/gutjnl-2014-308411
8. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, *et al.* Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. Gastroenterology 2019; 157: 451-461.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.005
9. Pioche M, Wallenhorst T, Lepetit H, *et al.* Endoscopic mucosal resection with anchoring of the snare tip: multicenter retrospective evaluation of effectiveness and safety. Endosc Int Open 2019; 7: E1496–E1502. doi:10.1055/a-0990-9068
10. Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, *et al.* Outcomes of Thermal Ablation of the Mucosal Defect Margin After Endoscopic Mucosal Resection: A Prospective, International, Multicenter Trial of 1000 Large Nonpedunculated Colorectal Polyps. Gastroenterology 2021; 161: 163-170.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.044
11. Le Roy F, Manfredi S, Hamonic S, *et al.* Frequency of and risk factors for the surgical resection of nonmalignant colorectal polyps: a population-based study. Endoscopy 2015; doi:10.1055/s-0034-1392976
12. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, *et al.* Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. Endoscopy 2016; 48: 456–464. doi:10.1055/s-0042-100453
13. Patenotte A, Yzet C, Wallenhorst T, *et al*. Diagnostic endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions with suspected deep invasion. Endoscopy 2023; 55: 192–197. doi:10.1055/a-1866-8080

5

Les cinq points forts

- La prédiction de la nature des lésions colorectales repose encore aujourd'hui sur la caractérisation endoscopique avec chromoendoscopie.
- Les lésions les plus fréquentes ont des aspects caractéristiques regroupés dans la classification CONECCT.
- L'intelligence artificielle n'est pas encore suffisamment performante en caractérisation car elle permet seulement de différencier les polypes hyperplasiques des lésions néoplasiques.
- La caractérisation est un exercice difficile qui demande un entrainement régulier incluant la lecture d'images commentées.
- Plusieurs outils numériques existent pour voir régulièrement des lésions annotées, pour s'autoévaluer ou pour demander un avis.

NOTES

NOTES

JOURNÉES FRANCOPHONES D'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

JFHOD

JFHOD.COM

20-23 MARS - 2025 -

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

PAYS INVITÉ : LE LIBAN

L'ÉCOLOGIE

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie SNFGE

FMC HGE

RCHUT AFEF CFP CHDH FFCD GERCOR GETAID GFNG SFED SIAD SNFCP unicancer

Conception / mise en page : www.patriceteutsch.com

Impression : Imprimerie Moderne - Pont-à-Mousson (54)
Dépôt légal n° ??? - Date : mars 2024

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
Numéro de formateur : 11752860075