POST'U

FMC-HGE

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

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

PARIS
JFHOD
19 au 22 mars
2026

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
Christine LEFORT

Membres
Jérémie ALBOUYS, Philippe AYGALENQ, Jean-Baptiste BACHET, Aurore BARON, David BERNARDINI, Corinne BONNY, Catherine BREZAULT, Charlotte COSTENTIN, Antoine De LEUSSE, Jean-Michel DIDELOT, Jérome FILIPPI, Bertrand HANSLIK, Frédéric HELUWAERT, Thierry HIGUERO, Christine LEFORT, Stéphane NAHON, Stephane NANCEY, Patrice PIENKOWSKI, Pauline ROUMEGUERE, Jean-Christophe SAURIN, Véronique VITTON, Aziz ZAANAN.

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

© Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie 2026

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9592518-2-5

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

Chères Consœurs, chers Confrères,

C'est avec un grand plaisir que nous vous accueillons à l'occasion de notre congrès annuel des Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Nous avons le plaisir de vous remettre le POST'U 2026 qui contient les textes des communications émanant de ce congrès. La mission de notre association est d'accompagner les hépato-gastroentérologues tout au long de leur exercice professionnel, en proposant des sessions de FMC conjuguant actualisation des connaissances, expertise scientifique et pragmatisme clinique.

Huit sessions de Formation Médicale Continue sont prévues au cours des 4 jours de ce congrès, couvrant toutes les thématiques de notre spécialité : endoscopie, cancérologie digestive, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, proctologie, gastroentérologie générale, synthèse des nouvelles recommandations et hépatologie. Cette année, une session dédiée à la sexualité au cours des maladies de l'appareil digestif est proposée afin de nous aider à aborder cet aspect de la santé qui peut être impacté par les pathologies digestives ou leurs traitements.

Enfin, huit ateliers pratiques viendront approfondir des problématiques ciblées et concrètes : la prise en charge d'*Helicobacter pylori*, la place de l'endoscopie dans la pancréatite chronique, l'ascite d'origine cirrhotique, les hépatites B et delta, les manifestations dermatologiques des MICI, les pièges diagnostiques des TIPMP, les explorations fonctionnelles anorectales, la place de la radiothérapie dans les cancers digestifs, ainsi que les urgences en endoscopie hors hémorragie digestive et pathologie biliopancréatique.

Je tiens à remercier chaleureusement les orateurs pour la qualité de leurs textes et présentations orales et le Conseil d'Administration de l'Association de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie pour son engagement dans la préparation de ce congrès. Je vous souhaite un congrès riche en acquisition de nouvelles connaissances, en échanges, au service de nos patients et de l'excellence de notre spécialité.

Très bon congrès à Paris.

La Présidente de l'Association de Formation Médicale Continue
en Hépato-Gastro-Entérologie

Christine LEFORT

Sommaire

SESSION ENDOSCOPIE 15

Modérateurs : **Christine LEFORT, Jean-Christophe SAURIN et Jérémie ALBOUYS**

Questions à choix unique 17

Intelligence artificielle (IA) et endoscopie : État actuel et perspectives 21
Arthur BERGER *(Bordeaux)*
- Connaître les applications actuelles de l'IA
- Connaître le bénéfice et les limites en pratique clinique
- Connaître les perspectives (amélioration de la qualité des images, automatisation de comptes rendus, réalité augmentée...)
- Connaître les enjeux éthiques et médico-légaux de l'utilisation de l'IA

Cancers colorectaux d'intervalle : comment les éviter ? 33
Irina TCHOUMAK *(Strasbourg)*
- Connaître l'épidémiologie et les facteurs influençant la survenue des cancers colo-rectaux d'intervalle
- Connaître les critères de qualité et de performance de la coloscopie
- Connaître les caractéristiques et le site des lésions manquées et/ou à haut risque évolutif
- Savoir optimiser sa technique de coloscopie pour réduire les lésions manquées

Gastrostomie per cutanée endoscopique (GPE) : quelles techniques pour quels patients ? 45
Laurent COSTES *(Créteil)*
- Connaître les techniques et leurs indications et contre-indications
- Savoir prévenir et gérer les complications immédiates et à moyen terme
- Connaître les modalités de changement et de retrait d'une GPE

Quand faut-il proposer la dissection sous-muqueuse d'un polype colorectal ? 49
Jérôme RIVORY *(Lyon)*
- Savoir différencier les indications de mucosectomie versus la dissection sous muqueuse
- Savoir adresser un patient à un centre expert et/ou indiquer une prise en charge chirurgicale d'emblée
- Connaître les critères histologiques de résection curative d'une dissection sous muqueuse
- Savoir discuter un traitement complémentaire en cas de résection potentiellement non curative

Faut-il réséquer tous les polypes duodénaux ? 57
Julien BRANCHE *(Lille)*
- Connaître la démarche diagnostique devant un polype duodénal
- Savoir évoquer une polypose et les diagnostics différentiels
- Connaître les indications et les modalités de résection endoscopique
- Connaître et savoir gérer les complications potentielles liées à la résection
- Savoir quand et comment surveiller après une résection

Quelle est la place du drainage biliaire trans duodénal sous écho-endoscopie ? 65
Enrique PÉREZ-CUADRADO-ROBLES *(Paris)*
- Connaître les indications actuelles et à venir
- Connaître les modalités techniques et leurs limites
- Connaître les complications et leurs prises en charge

SESSION CANCEROLOGIE 69

Modérateurs : **Jean-Baptiste BACHET et Aziz ZAANAN**

Questions à choix unique 71

Prise en charge de l'adénocarcinome de l'ampoule de Vater 77
Vincent HAUTEFEUILLE *(Amiens)*
- Connaître l'épidémiologie, les caractéristiques histo-moléculaires et la classification TNM
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes localisées
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes métastatiques

Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle 83
Louis de MESTIER *(Clichy-la-Garenne)*
- Connaître le bilan pré-thérapeutique et la classification anatomo-pathologique selon l'OMS
- Connaître la prise en charge du syndrome carcinoïde
- Connaître les indications du traitement chirurgical
- Connaître les différents traitements systémiques et leurs indications

Épidémiologie des cancers digestifs : mythes et réalité ! 93
Arnaud ALVES *(Caen)*
- Connaître l'évolution de l'épidémiologie des principaux cancers digestifs depuis 1970
- Connaître les projections épidémiologiques pour 2050
- Connaître les principaux facteurs de risque expliquant ces évolutions
- Connaître les évolutions par catégorie (<50 ans, 50-75 ans, >75 ans) et de sexe

Aspirine et prévention du cancer colorectal 105
Pierre MICHEL *(Rouen)*
- Connaître les mécanismes d'action de l'aspirine impliqués dans la prévention de la carcinogénèse colique
- Connaître la place de l'aspirine dans la prévention primaire et secondaire du cancer colorectal
- Connaître la place de l'aspirine en traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal
- Connaître les indications dans les cas particuliers de syndromes de prédisposition génétique au cancer colorectal

Droit à une aide à mourir : où va-t-on ? 111
Alexis BURNOD *(Paris)*
- Connaître les principales dispositions de la loi sur l'accompagnement et les soins palliatifs
- Connaître les principales législations existantes en Europe
- Connaître les pré-requis, la procédure et les modalités de l'aide à mourir en France
- Connaître les droits du malade, le délit d'entrave et la clause de conscience

ATELIERS 119

***Helicobacter pylori* en 2026 : où en sommes-nous ?** 121
Frédéric HELUWAERT *(Annecy)*
- Connaître les données épidémiologiques et bactériologiques
- Connaître les situations devant conduire à sa recherche et à son éradication
- Connaître les méthodes diagnostiques de l'infection et de la sensibilité aux antibiotiques
- Connaître les modalités de traitement.

Quelle est la place de l'endoscopie dans le traitement de la pancréatite chronique calcifiante (PCC) ? 129
Philippe GRANDVAL *(Marseille)*
- Connaître les complications d'une PCC et leur physiopathologie
- Connaître les indications du traitement endoscopique
- Connaître les techniques endoscopiques et leurs limites
- Savoir quand proposer une prise en charge chirurgicale
- Comprendre le positionnement de l'endoscopie au sein d'une prise en charge globale (addictologie, algologie, nutrition, endocrinologie...)

Ascite liée a la cirrhose : soyons réactifs ! 133
Carine CHAGNEAU *(Bordeaux)*

- Connaître la démarche diagnostique devant une ascite
- Connaître les facteurs favorisant à rechercher lors d'un premier épisode
- Connaître les modalités thérapeutiques d'un premier épisode
- Savoir définir une ascite réfractaire
- Connaître les indications du TIPS, de l'ALFApump et de la transplantation hépatique

SESSION MICI 141

Modérateurs : **Philippe AYGALENQ, Stéphane NAHON et Stéphane NANCEY**

Questions à choix unique 143

Comment définir le succès thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales de manière à éviter un sur ou sous traitement ? 149
Laurent PEYRIN-BIROULET *(Nancy)*

- Connaître les différents critères permettant de définir le succès thérapeutique
- Connaître les conséquences d'un sur ou sous traitement
- Savoir identifier les facteurs liés au patient et/ou à la maladie, devant faire appliquer ces critères de manières stricte ou non

L'échographie digestive dans les MICI : un examen devenu indispensable ? 157
Clara YZET *(Amiens)*

- Connaître les conditions techniques de réalisation d'une échographie digestive
- Connaître les lésions échographiques élémentaires au cours des MICI
- Connaître la place de l'échographie digestive pour le diagnostic de MICI
- Connaître la place de l'échographie digestive pour la surveillance
- Connaître la place de l'échographie digestive pour la recherche des complications

Quand et comment prescrire l'etrasimod dans la RCH ? 167
Patrick FAURE *(Toulouse)*

- Connaître les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des modulateurs de sphingosine 1 phosphate
- Savoir positionner l'etrasimod dans la prise en charge de la RCH
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les principaux éléments de surveillance

MICI en population pédiatrique : quelles spécificités ? 177
Olivier COURBETTE *(Nice)*

- Connaître l'épidémiologie et les présentations cliniques des MICI en population pédiatrique
- Savoir quand utiliser les examens biologiques, endoscopiques et radiologiques
- Connaître l'intérêt de la consultation de transition enfant/adulte
- Connaître les spécifications de la prise en charge thérapeutique

L'association de thérapies avancées dans les MICI : de la théorie à la pratique 195
Xavier ROBLIN *(Saint-Étienne)*

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le revours à une association de thérapies avancées dans les MICI
- Connaître les données d'efficacité
- Connaître les données de tolérance
- Connaître les principales associations utilisées
- Savoir quand discuter une association de thérapies avancées

SESSION COLO PROCTOLOGIE

Modérateurs : **Véronique VITTON, Jean-Michel DIDELOT et Thierry HIGUERO**

203

Questions à choix unique 205

Sport et complications anopérinéales 209
Jean-Michel DIDELOT *(Montpellier)*

- Connaître les sports à risque anopérinéal et les sujets à risque
- Connaître les conséquences anatomiques de l'exercice physique
- Connaître les complications en fonction du sport
- Connaître la prise en charge des complications anopérinéales liées à l'activité sportive
- Savoir réduire le risque de complications anopérinéales lors de la pratique sportive

Complications ano-périnéales de la radiothérapie 227
Véronique VENDRELY *(Bordeaux)*

- Connaître les mécanismes physiopathologiques des complications ano-périnéales induites par la radiothérapie
- Connaître leur fréquence selon l'organe traité et le type de radiothérapie
- Connaître les stratégies de prévention
- Savoir les détecter précocement
- Connaître la prise en charge thérapeutiqueIntroduction

La chirurgie hémorroïdaire en vidéo : techniques et indications 233
Pauline MERLE *(Toulouse)*

- Connaître le principe de l'hémorroïdectomie standard selon Milligan et Morgan
- Connaître le principe de l'hémorroïdopexie circulaire selon Longo
- Connaître le principe de la ligature artérielle sous contrôle Doppler avec mucopexie
- Connaître le principe de la radiofréquence hémorroïdaire
- Connaître le principe de la chirurgie hémorroïdaire par laser

Pathologies anorectales et obésité 245
Charlène BROCHARD *(Rennes)*

- Connaître l'impact de l'obésité sur la physiologie sphinctérienne et la statique pelvienne
- Connaître le risque de troubles de la statique avant et après chirurgie bariatrique
- Connaître le risque d'incontinence anale avant et après chirurgie bariatrique
- Connaître le risque de trouble de la défécation avant et après chirurgie bariatrique

Premier épisode de rectite : Quelle démarche diagnostique pour quel traitement ? 251
Amine Antonin ALAM *(Paris)*

- Connaître les différentes étiologies de rectite
- Connaître les éléments clés de l'évaluation clinique permettant d'orienter le diagnostic
- Connaître le bilan complémentaire nécessaire pour établir un diagnostic étiologique
- Savoir traiter un premier épisode de rectite
- Connaître le suivi à court et moyen termes pour éviter les complications ou l'évolution vers la chronicité

SESSION GASTRO ENTÉROLOGIE

Modérateurs : **Christine LEFORT et Antoine de LEUSSE**

261

Questions à choix unique 263

Allergie alimentaire de l'adulte : que retenir dans sa pratique quotidienne ? 267
Gilles MACAIGNE *(Montfermeil)*

- Connaître la définition d'une allergie alimentaire
- Connaître les manifestations digestives d'une allergie alimentaire
- Savoir différencier une allergie alimentaire d'une intolérance alimentaire
- Connaître les critères amenant à la réalisation d'un bilan allergologique spécialisé
- Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique

Douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique 283
Gautier CHENE *(Lyon)*

- Connaître les principales étiologies
- Connaître les critères diagnostiques permettant de retenir une origine gynécologique aux douleurs abdominales chroniques
- Connaître les examens paracliniques et la stratégie de leur mise en œuvre
- Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique de l'endométriose et du syndrome de congestion pelvienne

Maldigestion et malabsorption digestive chez l'adulte 291
Chloé MELCHIOR *(Rouen)*

- Connaître les principes physiologiques de la digestion et de l'absorption
- Connaître les éléments diagnostiques évocateurs
- Savoir hiérarchiser les examens complémentaires
- Savoir identifier les causes rares
- Connaître les traitements des complications

Quelle prévention du cancer colorectal en 2026 ? 299
Robert BENAMOUZIG *(Bobigny)*

- Connaître les moyens de prévention primaire et secondaire du CCR
- Connaître la place du FIT en population standard
- Connaître les utilisations du FIT hors dépistage
- Connaître les places respectives du FIT et de la coloscopie dans le dépistage du CCR
- Connaître les pistes envisagées pour améliorer le dépistage du CCR

La dysphagie oro-pharyngée (hors sténose) 307
Véronique VITTON *(Marseille)*

- Savoir différencier cliniquement une dysphagie oropharyngée d'une dysphagie œsophagienne
- Connaître les principaux diagnostics différentiels
- Connaître les différentes étiologies
- Connaître la démarche diagnostique et les examens complémentaires utiles
- Savoir prendre en charge les complications

SESSION SEXUALITÉ ET PATHOLOGIES DIGESTIVES 319

Modérateurs : **Aurore BARON, Thierry HIGUERO et Aziz ZAANAN**

Questions à choix unique 321

Sexualité : de la normalité à la dysfonction, comment évaluer ? 325
Wilfrid PAVAGEAU *(Paris)*

- Savoir définir une « normalité » sexuelle
- Savoir quand parler de dysfonction sexuelle
- Connaître les principales causes de dysfonction sexuelle
- Connaître les principales modalités d'évaluation
- Connaître les principes de la prise en charge

Sexualité et cirrhose 335
Marika RUDLER *(Paris)*

- Connaître les mécanismes physiopathologiques conduisant à une dysfonction sexuelle
- Savoir évoquer et évaluer la qualité de vie sexuelle
- Connaître les effets sur la sexualité des traitements utilisés dans la prise en charge de la cirrhose
- Connaître la prise en charge en cas d'altération de la qualité de vie sexuelle

Sexualité après cancer de l'anus et du rectum 345
Claire LEMANSKI *(Montpellier)*

- Connaître les conséquences anatomiques, physiologiques et psychosexuelles des traitements par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie
- Savoir évaluer les différents troubles et leur retentissement
- Connaître les différents axes thérapeutiques possibles (sexothérapie, rééducation, médicaments, dispositifs médicaux)
- Savoir mettre en place une prise en charge multidisciplinaire

Sexualité et pathologies fonctionnelles digestives 355
Pauline JOUËT *(Bobigny)*

- Connaître la fréquence des troubles sexuels dans les pathologies fonctionnelles digestives
- Connaître les spécificités en fonction des pathologies (syndrome de l'intestin irritable, constipation, incontinence anale...)
- Savoir évaluer le retentissement sur la qualité de vie
- Connaître les possibilités de prise en charge

ATELIERS 367

Hépatite B et delta : le traitement au quotidien 369
André-Jean REMY *(Perpignan)*

- Connaître les indications de traitement en cas d'hépatite virale B ou B/delta
- Connaître les options et les critères de choix thérapeutiques
- Savoir évaluer la réponse thérapeutique et définir une durée de traitement
- Connaître les modalités thérapeutiques dans les populations particulières : cirrhose, immunodépression, grossesse et post partum
- Connaître les indications du traitement préemptif du VHB

Diagnostic et prise en charge des manifestations dermatologiques dans les MICI 377
Sarah GUÉGAN *(Paris)*

- Connaître les principales dermatoses associées aux MICI ou à leurs traitements
- Connaître les traitements des principales dermatoses et les mesures préventives
- Savoir quand interrompre ou adapter le traitement de la MICI
- Savoir quand référer un patient au dermatologue

TIPMP : les pièges du diagnostic et de l'évaluation du risque de dégénérescence 381
Bertrand NAPOLÉON *(Lyon)*

- Connaître les situations diagnostiques difficiles et les pièges diagnostiques
- Connaître la place de l'IRM et de l'échoendoscopie bilio-pancréatique pour le diagnostic et la surveillance
- Savoir préciser le risque de transformation maligne
- Savoir adapter le rythme de surveillance
- Connaître les indications chirurgicales

Atelier FMC-HGE : Du bon usage des explorations fonctionnelles anorectales 387
Charlotte DESPREZ *(Rouen)*

- Savoir poser les indications des explorations fonctionnelles anorectales
- Savoir améliorer l'interprétation des résultats pour adapter les stratégies thérapeutiques
- Connaître leurs limites et leurs contre-indications

SESSION SYNTHÈSES DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS 393

Modérateurs : **Corinne BONNY et Jean-Christophe SAURIN**

Questions à choix unique 395

Prise en charge de l'hépatite auto-immune. Recommandations européennes (EASL 2025) 399
Vincent LEROY *(Créteil)*

Prise en charge des lésions précancéreuses et cancers gastriques précoces 409
Nicolas CHAPELLE *(Nantes)*

Prise en charge endoscopique et métabolique de l'obésité : Recommandations Européennes et Américaines et Rapport coût-efficacité 419
Marc BARTHET *(Marseille)*

Traitement chirurgical de la maladie de Crohn : Recommandations ECCO 427
Laura BEYER-BERJOT *(Marseille)*

Prise en charge des lésions hépatiques focales. Recommandations américaines (AGA) 437
Jean Charles NAULT *(Avicenne)*

SESSION HÉPATOLOGIE 445

Modérateurs : **Charlotte Costentin, Aurore Baron et Corinne Bonny**

Questions à choix unique 447

Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) : Au-delà de l'acide urso-desoxycholique (AUDC) 451
Alexandra HEURGUÉ *(Reims)*

- Savoir prescrire l'AUDC
- Connaître les critères de non-réponse au traitement par AUDC
- Savoir choisir et prescrire un traitement de seconde ligne
- Savoir évaluer et prendre en charge les complication extra-hépatiques
- Connaître les indications de transplantation et la prise en charge spécifique post-transplantation

Hépatite E : mise au point sur la première cause d'hépatite virale aiguë en France 461
Jean-Marie PÉRON *(Toulouse)*

- Connaître l'épidémiologie et les modes de transmission
- Connaître les différentes formes cliniques de l'infection
- Connaître les modalités du diagnostic sérologique et virologue
- Connaître les principes de prise en charge et les particularités chez l'immunodéprimé
- Savoir appliquer les mesures de prévention et connaître la place de la vaccination

Maladies cholestatiques génétiques de l'adulte - Quand les envisager et les rechercher ? 469
Sara LEMOINNE *(Paris)*

- Savoir évoquer une cause génétique devant une cholestase
- Connaître les modalités diagnostiques et les indications des tests génétiques
- Connaître les modalités thérapeutiques et les récentes innovations pharmacologiques
- Savoir gérer la transition des cas pédiatriques en médecine adulte

Stéatose hépatique : au-delà de l'alcool et du métabolique 477
Rodolphe ANTY *(Nice)*

- Savoir évoquer devant une stéatose une autre cause que l'alcool et le dysmétabolisme (MetAld)
- Connaître les causes des stéatoses non MetAld
- Savoir confirmer le diagnostic d'une stéatose non MetAld
- Connaître les modalités thérapeutiques

Infections bactériennes au cours de la cirrhose 489
Vincent DI MARTINO *(Besançon)*

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un sur-risque infectieux
- Connaître les principales infections et les agents pathogènes impliqués
- Savoir identifier les facteurs favorisants des infections communautaires et nosocomiales
- Connaître la démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique, de l'antibioprophylaxie à l'antibiothérapie

ATELIERS 507

La place de la radiothérapie dans les cancers digestifs : discutons-en en RCP ! 509
Florence HUGUET *(Paris)*

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers œsogastriques

Gilles MANCEAU *(Paris)*

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers du rectum

Jean-Baptiste BACHET *(Paris)*

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers du pancréas.

Endoscopie digestive en urgence (Hors hémorragies et urgences bilio-pancréatiques) : Indications, délais et techniques 521
Ulriikka CHAPUT *(Paris)*

- Connaître les principales indications d'une endoscopie en urgence
- Connaître les délais recommandés
- Connaître les techniques et le matériel nécessaire
- Connaître les non-indications à l'endoscopie et les techniques de recours

ENDOSCOPIE

ENDOSCOPIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Intelligence artificielle (IA) et endoscopie : État actuel et perspectives

Arthur BERGER (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Détection assistée (CADe) : quel est le principal bénéfice documenté des systèmes CADe en coloscopie ?

- ❍ A. Amélioration du taux de détection des adénomes, en particulier des petites lésions.
- ❍ B. Réduction significative du risque de cancer colorectal avancé.
- ❍ C. Diminution du temps de retrait moyen.
- ❍ D. Réduction du nombre de polypes réséqués.

Question 2

1 seule réponse exacte

Caractérisation (CADx) : quel critère doit être atteint pour une stratégie « diagnose-and-leave » selon l'ASGE ?

- ❍ A. VPN≥ 85 %
- ❍ B. VPN≥ 90 %
- ❍ C. Spécificité≥ 95 %
- ❍ D. Concordance histologique≥ 95 %

Question 3

1 seule réponse exacte

Vidéo-capsule et IA : quelle est la principale amélioration apportée par l'IA dans la lecture de la vidéo-capsule du grêle ?

- ❍ A. Réduction du nombre de faux positifs.
- ❍ B. Augmentation du rendement diagnostique et réduction majeure du temps de lecture.
- ❍ C. Détection de nouvelles anomalies histologiques.
- ❍ D. Diminution de la variabilité inter-lecteur uniquement.

→ Cancers colorectaux d'intervalle : comment les éviter ?

Irina TCHOUMAK (Strasbourg)

Question 1

1 seule réponse exacte

À propos du cancer colorectal d'intervalle (CCRi), quelle réponse est correcte ?

- ❍ A. Le risque de CCRi n'est pas corrélé au taux de détection d'adénome.
- ❍ B. Son taux est globalement stable autour des 4 % depuis des années.
- ❍ C. Le taux de détection des adénomes festonnés n'est pas reconnu comme facteur de risque de CCRi.
- ❍ D. Les différences retrouvées dans les voies de la cancérogénèse peuvent à elles seules expliquer son apparition.
- ❍ E. Les critères de qualité de la coloscopie n'influent pas directement la survenue d'un CCRi.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les critères de qualité validés pour la coloscopie, laquelle de ces réponses est vraie ? :

- ❍ A. Un score de Boston total < 7 ou la présence d'un segment <2 doivent faire indiquer un nouveau contrôle après préparation optimisée.
- ❍ B. Une explication écrite de la procédure et des modalités de préparation est suffisante pour le succès de l'examen.
- ❍ C. Une double analyse du colon droit ou la rétrovision cæcale n'ont pas démontré leur efficacité sur la diminution des lésions manquées dans les dernières études.
- ❍ D. Le TDA minimal devant être atteint est de 25 % pour les coloscopies tout venant et 65 % pour les coloscopies réalisées pour FIT positifs.
- ❍ E. Le taux de dépistage des lésions festonnées doit tendre vers 15 %.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant les techniques de résections des polypes et la prévention du cancer colorectal d'intervalle (CCRi), quelle réponse est vraie ?

- ❍ A. Les résections incomplètes sont responsables de la plupart des CCRi.
- ❍ B. Une résection monobloc doit être proposée pour tous les polypes, quelle que soit leur taille et leur histologie présumée.
- ❍ C. La mucosectomie « piece meal » à l'anse froide est validée pour les lésions festonnées étendues sans aspect évocateur d'histologie avancée.
- ❍ D. Pour les lésions entre 10 et 30 mm, la « mucosectomie underwater » présente des taux de complications et d'échec de R0 moins importants que la mucosectomie conventionnelle.
- ❍ E. Il n'est pas nécessaire de réaliser de contrôle précoce lorsqu'un polype festonné est réséqué en « piece meal » à l'anse froide.

→ Quand faut-il proposer la dissection sous-muqueuse d'un polype colorectal ?

Jérôme RIVORY (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Il faut envisager systématiquement une dissection sous muqueuse (DSM) colique pour :

- ❍ A. Toutes les lésions de grande taille.
- ❍ B. Toutes les lésions CONECCT 3 de petite taille.
- ❍ C. Toutes les lésions CONECCT 2C de grande taille.
- ❍ D. Toutes les lésions festonnées du cæcum.

Question 2

1 seule réponse exacte

Après dissection sous muqueuse R0 d'une LST granulaire hétérogène avec foyer de 15 mm d'adénocarcinome bien différencié, infiltrant la sous-muqueuse sur 100 µm, sans embol, ni budding, il pourra être validé :

- ❍ A. Un contrôle endoscopique à 1 an.
- ❍ B. Une chirurgie carcinologique avec curage après bilan d'extension et d'opérabilité.
- ❍ C. Une dissection sous muqueuse de la cicatrice.
- ❍ D. Une chimiothérapie adjuvante.

Question 3

1 seule réponse exacte

Après résection « piece meal » d'une LST granulaire hétérogène avec foyer de 15 mm d'adénocarcinome bien différencié, infiltrant la sous-muqueuse sur 100 um, sans embole et sans budding mais R1 pour le cancer du fait de la résection fragmentée, il pourra être validé

- ❍ A. Un contrôle endoscopique rapproché à 6 et 18 mois.
- ❍ B. Une chirurgie carcinologique avec curage après bilan d'extension et d'opérabilité.
- ❍ C. Une dissection sous muqueuse de la cicatrice.
- ❍ D. Une chimiothérapie adjuvante.

→ Faut-il réséquer tous les polypes duodénaux ?

Julien BRANCHE (Lille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi ces propositions, quelle est la réponse exacte ?

- ❍ A. Les polypes duodénaux sont principalement représentés par les adénomes.
- ❍ B. Les polypes du bulbe duodénal sont le plus souvent bénins et non adénomateux.
- ❍ C. Les polypes duodénaux n'impliquent jamais la papille.
- ❍ D. Les polypes duodénaux pédiculés sont toujours bénins.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi ces propositions, quelle est la réponse exacte ?

- ❍ A. Les adénomes duodénaux ont un risque évolutif similaire à celui des adénomes coliques.
- ❍ B. Les adénomes duodénaux plans peuvent faire l'objet d'une résection fragmentée.
- ❍ C. Les adénomes duodénaux sont le plus souvent pédiculés.
- ❍ D. La résection des adénomes duodénaux étendus se fait par dissection sous muqueuse.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi ces propositions au cours de la polypose adénomateuse familiale (PAF), quelle est la réponse exacte ?

- ❍ A. Le score de Spigelman permet de guider la surveillance duodénale.
- ❍ B. L'atteinte de la papille par un adénome est rare.
- ❍ C. La surveillance du grêle repose sur la vidéocapsule.
- ❍ D. Tous les adénomes duodénaux doivent être réséqués.

Intelligence artificielle (IA) et endoscopie : État actuel et perspectives

Arthur BERGER

Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux - Avenue de Magellan - 33604 PESSAC (France)

arthur.berger@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les applications actuelles de l'IA
- Connaître le bénéfice et les limites en pratique clinique
- Connaître les perspectives (amélioration de la qualité des images, automatisation de comptes rendus, réalité augmentée...)
- Connaître les enjeux éthiques et médico-légaux de l'utilisation de l'IA

LIENS D'INTÉRÊT

Fujifilm ; Olympus ; Ambu ; Norgine ; AMGEN

MOTS-CLÉS

Intelligence artificielle ; Endoscopie ; CADe ; CADx ; AI Act européen.

ABRÉVIATIONS

IA : Intelligence Artificielle
CADe : Computer-Aided Detection
CADx : Computer-Aided Diagnosis
TDA : Taux de Détection des Adénomes
APC : Nombre d'adénomes par coloscopie
TAM : Taux d'adénomes manqués
VPN / VPP : Valeur Prédictive Négative / Positive
VCE : Vidéo-Capsule Endoscopique
RCH : Rectocolite Hémorragique
EBO : Endobrachyœsophage
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
AI Act : Règlement européen sur l'Intelligence Artificielle (2024)
PIVI (ASGE) : Preservation and Incorporation of Valuable endoscopic Innovations

Introduction

L'intelligence artificielle (IA) fait rentrer la pratique de la médecine dans une nouvelle ère. L'endoscopie digestive n'échappe pas à cette mutation, offrant de nouvelles possibilités de détection et d'analyse en temps réel. Les algorithmes d'IA sont aujourd'hui capables de détecter automatiquement des anomalies muqueuses (Computer-Aided Detection, CADe), d'en prédire la nature histologique (Computer-Aided Diagnosis, CADx), et d'évaluer certains critères de qualité procédurale. En routine clinique, ces outils offrent un soutien décisionnel utile, en particulier pour les endoscopistes en formation ou exerçant hors des centres experts.

L'émergence récente des modèles de langage de grande taille (Large Language Models, LLM), fondés sur des architectures de type *« transformers »*, a élargi encore le champ des applications de l'IA en santé, notamment en matière de documentation automatisée, d'interfaces homme-machine et d'aide à la synthèse clinique. En 2023, on estimait que plus de 100 millions d'utilisateurs dans le monde avaient recours chaque semaine à des systèmes d'IA générative, avec une adoption croissante y compris parmi les professionnels de santé.

En endoscopie digestive, les perspectives ouvertes par ces technologies sont vastes. Elles concernent l'ensemble du tractus digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon), et touchent aussi bien à la détection des lésions précoces qu'à leur caractérisation, aux scores des maladies inflammatoires chroniques, à l'assistance à la lecture de la vidéocapsule, ou encore à l'optimisation des prises de décisions thérapeutiques. Dans ce contexte, la Société Européenne d'Endoscopie Digestive (ESGE) a publié dès 2022 une position officielle soulignant les bénéfices attendus de l'IA en endoscopie, tout en appelant à une intégration encadrée et scientifiquement validée (1)[1]. Toutefois, les promesses de l'IA doivent s'accompagner d'un encadrement rigoureux. L'accès aux données de santé, la standardisation des bases d'entraînement, la validation multicentrique, la compréhension des algorithmes, la responsabilité médico-légale, et la protection des données personnelles constituent autant de défis à relever. L'adoption en 2024 de l'AI Act européen, qui classe les systèmes d'IA selon leur niveau de risque et impose une supervision humaine pour les usages médicaux à haut risque, marque une étape décisive vers une gouvernance plus éthique et plus transparente de l'IA en santé.

Cette mise au point vise à analyser de manière didactique l'état actuel des technologies d'IA en endoscopie digestive, leurs performances rapportées dans la littérature, leurs bénéfices potentiels, ainsi que leurs limites et les perspectives à court et moyen terme dans la pratique clinique.

Les applications actuelles de l'IA

Détection assistée par IA des polypes colorectaux : impact sur la prévention du cancer colorectal ?

La coloscopie constitue l'examen de référence pour la prévention du cancer colorectal, en grande partie grâce à la détection et la résection des polypes adénomateux/festonnés (2). Le taux de détection d'adénomes (TDA), défini comme la proportion de patients chez lesquels au moins un adénome est identifié au cours de l'examen, est un indicateur de qualité fondamental. Un TDA élevé est fortement corrélé à une réduction du risque de cancer d'intervalle (3).

Malgré les progrès réalisés, une proportion non négligeable de lésions échappe encore à la détection. On estime qu'environ 26 % des adénomes et 27 % des lésions sessiles festonnées sont manqués lors des coloscopies, en raison de facteurs anatomiques (localisation proximale, pli muqueux), morphologiques (petite taille, lésion plane) ou humains (fatigue, variabilité inter-opérateur) (4). Ces limites ont motivé le développement de systèmes de détection assistée par ordinateur (Computer-Aided Detection, CADe), conçus pour analyser en temps réel le flux vidéo endoscopique et signaler visuellement les zones suspectes à l'opérateur.

Plusieurs dispositifs de CADe ont obtenu une autorisation de mise sur le marché ces dernières années et sont désormais disponibles dans de nombreux centres endoscopiques européens et nord-américains. Leur efficacité a été évaluée dans de multiples essais cliniques randomisés. Une méta-analyse publiée en 2023, incluant 21 essais contrôlés randomisés, a montré une amélioration significative du TDA avec l'utilisation du CADe (44,0 % *vs*. 35,9 % ; RR 1,24 ; IC95 % 1,16-1,33) (5). Une autre méta-analyse recensant 20 études rapportait une augmentation absolue moyenne du TDA de 8,1 % (6). Ces résultats suggèrent un potentiel réel d'amélioration de la prévention du cancer colorectal *via* l'IA (7).

Le bénéfice du CADe se concentre principalement sur les adénomes de petite taille, en particulier les lésions polypoïdes de moins de 5 mm (*en anglais «diminutive polyp»*). En revanche, l'apport reste limité pour les lésions sessiles festonnées, souvent planes et localisées dans le côlon droit (8). Le gain sur la détection des néoplasies avancées est plus modeste, avec une différence absolue de seulement 0,01 par coloscopie (8). De plus, l'utilisation des systèmes CADe est associée à certaines limites : notamment une augmentation du nombre de polypes non néoplasiques réséqués (0,52 *vs*. 0,34 par coloscopie) et un allongement moyen du temps de retrait d'environ une minute (8). Ainsi, pour 10 coloscopies assistées, environ 2 résections supplémentaires non justifiées peuvent être réalisées, soulevant des questions en termes de pertinence clinique et de consommation de ressources (8).

Les premiers essais contrôlés randomisés (RCT) menés dans des centres académiques ont rapporté un impact significatif du CADe sur l'amélioration du taux de détection d'adénomes (TDA). Ce bénéfice, bien que légèrement atténué, a été confirmé dans des contextes de pratique courante, y compris en centres non universitaires, comme le montrent les résultats de l'étude de Karsenti *et al* (9). Néanmoins, les données issues de la vie réelle apportent des nuances importantes à ces résultats. Dans une étude récente, on observe une baisse significative du TDA après une période d'exposition au CADe (28,4 % à 22,4 % ; p= 0,01) (10). Ce constat soulève la question d'une dépendance cognitive vis-à-vis de l'IA, avec un risque de relâchement de vigilance.

Enfin, l'impact du CADe sur la réduction effective du risque de cancer colorectal d'intervalle demeure incertain. Une étude de modélisation en population a évalué ce bénéfice potentiel à l'échelle d'un programme de dépistage national. Les auteurs rapportent une réduction absolue marginale du risque de cancer d'intervalle de seulement 0,11 % avec l'utilisation du CADe (11). Toutefois, cette technologie pourrait s'avérer coût-efficace dans le cadre du dépistage organisé. Extrapolé à l'échelle des États-Unis, l'implémentation du CADe en coloscopie de dépistage permettrait d'éviter chaque année environ 7 200 cas de cancer colorectal et 2 100 décès associés, tout en générant une économie annuelle estimée à 290 millions de dollars (7). Ces résultats suggèrent que, malgré un impact modeste sur les cancers d'intervalle à l'échelle individuelle, le recours au CADe pourrait avoir un bénéfice populationnel, tant en termes de santé publique que d'efficience économique.

En résumé, les systèmes de détection assistée par IA permettent une amélioration documentée du TDA, en particulier pour les adénomes non avancés de petite taille (tableau 1). Néanmoins, leur impact sur la prévention des cancers avancés reste limité, et leur intégration en pratique clinique doit s'accompagner d'une évaluation critique continue afin d'éviter une dérive vers le surdiagnostic ou le désengagement cognitif des opérateurs. La question centrale

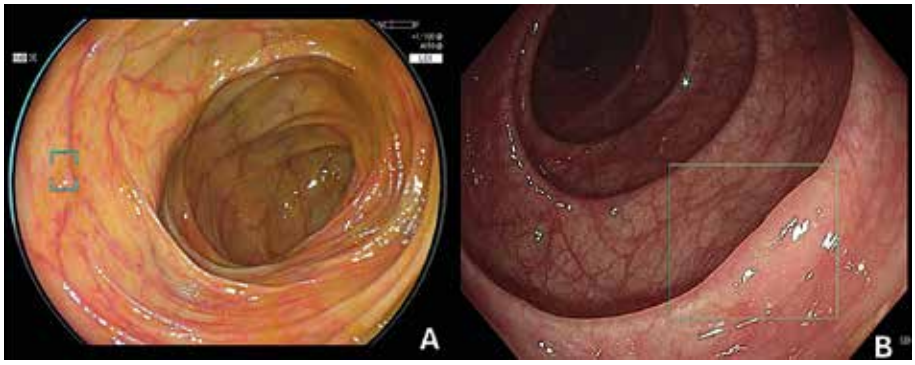
Tableau 1 : Principaux essais randomisés (≥ 2022) évaluant la détection assistée par IA (CADe) des polypes colorectaux

Auteur (année)	Revue	Pays / Type d'étude	Centres	Effectif (N)	Critère principal	Résultat principal	Commentaire
Glissen-Brown (2022)	Clin Gastroenterol Hepatol	États-Unis – étude en tandem	Multi-centrique	223	TAM	20,1 % vs 31,3 %; p = 0,0247	Diminution significative du taux d'adénomes manqués.
Wallace (2022)	Gastro-enterology	International – étude en tandem	Multi-centrique	230	TAM	15,5 % vs 32,4 %; p < 0,001	Confirmation multicentrique internationale.
Shaukat (2022)	Gastro-enterology	États-Unis – essai contrôlé	Multi-centrique	1359	APC	1,05 vs 0,83; p = 0,002	Augmentation du nombre d'adénomes par coloscopie.
Rondonotti (2022)	Endoscopy	Italie – essai contrôlé	Multi-centrique	800	TDA	53,6 % vs 45,3 %; RR 1,18 [1,03–1,36]	Gain relatif de 18 % du taux de détection.
Gimeno-García (2023)	Gastrointest Endosc	Espagne – essai contrôlé	Mono-centrique	370	TDA	55,1 % vs 43,8 %; p = 0,029	Étude européenne confirmant l'effet du CADe.
Wei (2023)	Am J Gastroenterol	États-Unis – essai contrôlé	Multi-centrique	769	APC	0,73 vs 0,67; p = 0,496 (NS)	Résultat non significatif ; haut niveau d'expérience opérateur.
Karsenti (2023)	Lancet Gastroenterol Hepatol	France – essai contrôlé	Mono-centrique	2015	TDA	37,5 % vs 33,7 %; p = 0,051	Tendance favorable ; étude la plus large en France.
Xu (2023)	Clin Gastroenterol Hepatol	Chine – essai contrôlé	Multi-centrique	3059	TDA	39,2 % vs 32,4 %; p < 0,001	Très large cohorte multicentrique ; gain absolu de 6,8 %.
Seager (2024)	Lancet Gastroenterol Hepatol	Royaume-Uni – essai contrôlé	Multi-centrique	2032	APC	1,56 vs 1,21; p < 0,0001	Première validation britannique multicentrique du CADe.
Lau (2024)	Gut	International – essai contrôlé	Multi-centrique	660	TDA	53,3 % vs 44,5 %; p < 0,01	Confirmation internationale ; gain absolu 8,8 %.
Yao (2024)	Gastrointest Endosc	Chine – étude en tandem	Multi-centrique	685	TAM	18,8 % vs 43,7 %; p < 0,001	Réduction majeure du taux d'adénomes manqués avec IA.

Abréviations : TDA = taux de détection des adénomes ; APC = nombre d'adénomes par coloscopie ; TAM = taux d'adénomes manqués.

reste posée : l'IA peut-elle, au-delà de l'augmentation du TDA, réellement réduire la mortalité liée au cancer colorectal ? Les données disponibles à ce jour n'apportent pas encore de réponse définitive. Cependant l'IA ne peut détecter que les lésions présentes sur la muqueuse effectivement exposée par l'opérateur(rice), rappelant que l'impact réel sur le CCR dépend avant tout de la qualité de la coloscopie et de la proportion de muqueuse correctement vue.

Figure 1 : Détection de polype per-coloscopie assisté par CADe



A, Image avec CAD EYE ; **B**, image avec ENDO-AID.

Caractérisation optique des polypes colorectaux : apport des systèmes CADx

À ce jour, la pratique standard en endoscopie colorectale repose sur la résection systématique des polypes détectés, suivie de leur analyse anatomopathologique. Cette stratégie, bien que sécuritaire, engendre un coût économique, écologique et organisationnel considérable, en grande partie lié au traitement histologique de lésions à faible potentiel malin. Dans cette perspective, des approches dites d'épargne histologique, basées sur le diagnostic optique en temps réel, ont été proposées.

Deux stratégies principales ont émergé :

- La stratégie «diagnose-and-leave», qui consiste à laisser en place les polypes rectosigmoïdiens de moins de 5 mm jugés non néoplasiques.
- La stratégie «resect-and-discard», qui vise à réséquer les polypes colorectaux de moins de 5 mm jugés néoplasiques, sans les adresser à l'anatomopathologie, et en déterminant l'intervalle de surveillance de la coloscopie en se basant uniquement sur la caractérisation endoscopique des polypes.

Ces approches sont encadrées par les critères PIVI de l'ASGE, qui fixent des seuils de qualité stricts pour leur mise en œuvre : une valeur prédictive négative (VPN)≥ 90 % concernant la stratégie du «diagnose-and-leave» et une concordance d'intervalle de surveillance≥ 90 % pour la stratégie «resect-and-discard».

Cependant, leur mise en œuvre reste limitée en pratique courante. Peu d'endoscopistes atteignent les seuils requis de performance en diagnostic optique, en raison d'un manque de formation, d'hétérogénéité inter-opérateur, et d'une crainte médico-légale en cas de diagnostic erroné (14).

Dans ce contexte, des systèmes d'IA dédiés à la caractérisation histologique des polypes (CADx) ont été développés, avec pour objectif d'assister les endoscopistes par une classification standardisée des polypes en lésions néoplasiques (Incluant les adénomes et les cancers) ou hyperplasique (incluant les polypes hyperplasiques, et les polypes festonnés, etc.). Pour l'instant les dispositifs d'IA ne permettent pas de distinguer les polypes hyperplasiques, des polypes festonnées et les adénomes des cancers. Ces outils visent à renforcer l'objectivité et la reproductibilité du diagnostic optique. Le CADx reste un soutien décisionnel, sans se substituer à la responsabilité médicale.

Les performances du CADx ont d'abord été évaluées dans des études rétrospectives, sur images ou vidéos. Plusieurs essais *in vivo* ont suivi, avec des résultats variables. Dans une étude comparative menée par Hassan *et al.*, les systèmes GI Genius et CAD-EYE ont été testés pour la caractérisation de polypes< 5 mm du rectosigmoïde. Les performances rapportées étaient prometteuses : VPN de 97,7 % et 97,0 %, spécificité de 94,9 % et 92,4 %, et sensibilité de 81,8 % et 86,4 % respectivement, atteignant ainsi les critères requis pour la stratégie «diagnose-and-leave» (15). Une méta-analyse récente a compilé les résultats de 11 études cliniques totalisant 7 782 polypes coliques≤ 10 mm (16). Les auteurs rapportaient une sensibilité globale de 88 %, avec des performances similaires entre côlon distal et proximal. Cependant, la spécificité était significativement plus faible dans le côlon proximal (62 % *vs.* 85 %), conduisant à une VPN réduite (64 % *vs.* 93 %) et à une exactitude globale moindre (81 % *vs.* 86 %) (16). Ces résultats mettent en lumière les limites de performance du CADx dans les segments proximaux, probablement liées à des caractéristiques morphologiques moins typiques et à une moindre représentation de ces polypes dans les bases d'apprentissage.

Par ailleurs, l'analyse comparative des performances montre que les bénéfices du CADx sont plus marqués chez les

Tableau 2 : Principaux essais prospectifs évaluant la performance des systèmes d'intelligence artificielle (IA) pour la caractérisation optique (CADx) des polypes colorectaux

Auteur (année)	Revue	Pays / Type d'étude	Effectif (polypes)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision (%)	VPN (%)
García-Rodríguez (2022)	Endosc Int Open	Espagne (monocentrique)	90	91,3	57,1	83,3	66
Hassan (2022)	Clin Gastroenterol Hepatol	Italie (multicentrique)	544 (295 PDRS)	82	93,2	87,8	97,6
Minegishi (2022)	Gastroenterology	Japon (multicentrique, temps réel)	465 (395 PDRS)	95,2	76	85,7	94
Dos Santos (2023)	Saudi J Gastroenterol	Brésil (monocentrique)	110	76,3	96,7	81,8	60,4
Houwen (2023)	Endoscopy	Pays-Bas, Espagne (multicentrique)	423	89,4	91,7	84,4	78,8
Baumer (2023)	Endosc Int Open	Allemagne (monocentrique)	262 (≤10 mm)	89,7	75,3	84,4	81,1
Li (2023)	Am J Gastroenterol	Singapour (4 centres)	661 (188 DRSP)	61,8	87,4	71,6	80,6
Rondonotti (2023)	Endoscopy	Italie (multicentrique)	1031 (596 DRSP)	81,9	88,7	85,8	86,7
Rondonotti (2024)	Endosc Int Open	Italie (multicentrique)	480 (PCD)	97	38,1	80,5	83,3
Djinbachian (2024)	Gastroenterology	Canada (2 centres)	337	84,8	64,4	77,2	92,6

** Précision = (vrai positif + vrai négatif) / total.*
*** Valeur conforme aux critères PIVI (ASGE) pour la stratégie leave-in-situ (VPN ≥ 90 % pour les PDRS).*
Abréviations : PDRS = polype diminutif du rectosigmoïde ; DRSP = diminutive right-sided polyp ; PCD = polype colique diminutif ; VPN = valeur prédictive négative.

Tableau 3 : Modules d'intelligence artificielle (IA) marqués CE disponibles en endoscopie digestive

Nom du module	Marque / Fabricant	Indication (tube haut/bas ; fonction)	Compatibilité	Niveau AI Act
GI Genius™	Medtronic / Cosmo Pharmaceuticals	Bas (CADe et prochainement CADx)	Multi-marque	Haut risque
ENDO-AID CADe / OLYSENSE	Olympus	Bas (CADe) Prochainement CADx, EBO & RCH)	Mono-marque (système EVIS X1) – Prochainement systeme Cloud - OLYSENSE	Haut risque
CAD EYE™	FUJIFILM	Bas (CADe + CADx)	Mono-marque (système ELUXEO)	Haut risque
DISCOVERY™	PENTAX Medical (HOYA)	Bas (CADe)	Mono-marque (intégration PENTAX)	Haut risque
WISE VISION® Endoscopy	NEC Corporation	Bas (CADe)	Multi-marque	Haut risque
PolypAid™ System	Augere Medical	Bas (coloscopie) ; CADe	Multi-marque	Haut risque

Abréviations : CADe = computer-aided detection ; CADx = computer-aided diagnosis/characterization ; CE = Conformité Européenne.

opérateurs non experts, et que les performances optimales sont obtenues lorsque l'IA est utilisée en appui du jugement humain, plutôt qu'en mode autonome. Enfin, une limite importante des systèmes CADx actuellement disponibles est l'absence de classe spécifique pour les lésions sessiles festonnées (LSF). En somme, si les systèmes CADx constituent une avancée prometteuse pour favoriser une stratégie d'épargne histologique raisonnée et sécurisée, leur utilisation doit être contextualisée, validée localement, et accompagnée d'une formation des utilisateurs. Le tableau 2 résume les principales publications sur le CADx, et le tableau 3 les différentes solutions de CADe/CADx actuellement disponibles.

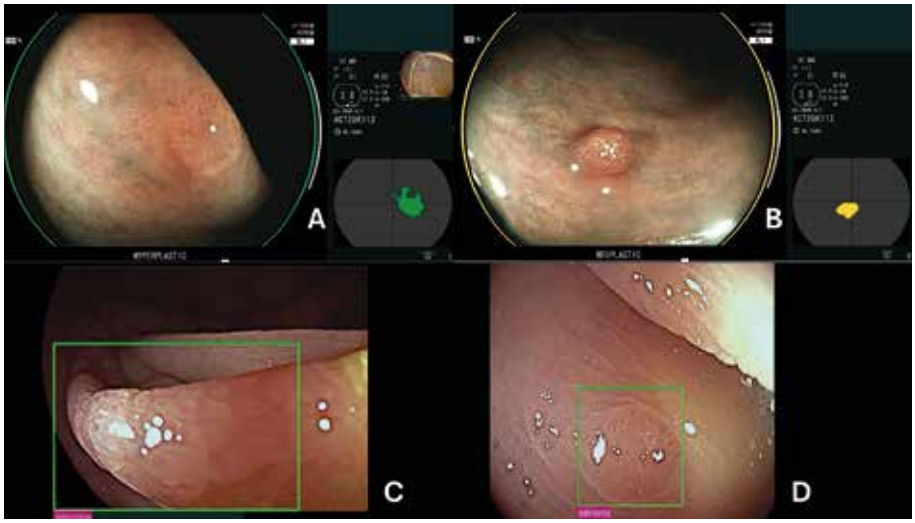
Applications dans l'intestin grêle

La vidéocapsule endoscopique (VCE) est aujourd'hui l'examen de référence pour l'étude de la muqueuse de l'intestin grêle, notamment en cas de saignement digestif inexpliqué ou pour la détection de lésions spécifiques telles que les ulcères, polypes ou tumeurs. L'interprétation des enregistrements reste toutefois fastidieuse, nécessitant un temps de lecture important et une vigilance prolongée.

L'intelligence artificielle appliquée à la VCE se distingue des approches classiques du CADe/CADx en supprimant la majorité des images non pertinentes avant relecture humaine. Ce fonctionnement, implique une sensibilité quasi absolue pour garantir la sécurité diagnostique (Pour rappel le médecin est responsable de l'interprétation et l'IA n'est qu'une aide). Un point de prudence s'impose : à ce jour, l'IA est principalement performante pour les lésions fréquentes, tandis que ses performances pour le dépistage des lésions rares, telles que les tumeurs, restent à établir.

Une méta-analyse incluant 14 études a montré que l'IA présente une sensibilité supérieure à la lecture conventionnelle (92,4 % *vs.* 86,0 %), mais une spécificité plus faible (53,7 % *vs.* 99,8 %), ce qui suggère un risque accru de faux positifs, mais une meilleure capacité à ne pas manquer de lésions (17). Bien qu'une telle sensibilité puisse théoriquement générer un excès d'images à vérifier, Aoki *et al.* ont montré que le temps de lecture était significativement réduit grâce à cette technologie, sans diminution du taux de détection. Plus récemment, une étude prospective multicentrique européenne (14 centres, n= 133) a validé l'intérêt de l'IA dans la recherche de saignement de l'intestin grêle. Les auteurs rapportent une amélioration du rendement diagnostique pour les lésions à imputabilité intermédiaire à forte (73,7 % *vs.* 62,4 %, p= 0,02), une augmentation du taux de détection par lésion (87,9 % *vs.* 64,8 %, p< 0,0001) ainsi qu'une réduction très marquée du temps d'analyse (33,7 minutes à 3,8 minutes) (18). Le tableau 4 résume les algorithmes d'IA actuellement disponibles en VCE.

Figure 2 : Caractérisation de diminutive polypes par CADx



A, polype hyperplasique avec CAD EYE ; **B**, polype adénomateux avec CAD EYE ; **C** et **D**, polypes adénomateux avec GENIUS.

Tableau 4 : Systèmes d'intelligence artificielle (IA) appliqués à la vidéo-capsule endoscopique (VCE) du grêle – marquage CE et performances

Système (Nom / Marque)	Fabricant	Indication principale	Compatibilité	Statut CE	Résultats (Se / Sp / temps de lecture)
PillCam™ SB3 + Reader v9	Medtronic	Vidéo-capsule intestin grêle (anémie ferriprive, Crohn, saignement occulte) ; IA de tri d'images (TOP100)	Mono-marque (PillCam + logiciel Reader v9)	CE (système complet ; module IA intégré)	Se ≈ 94 % ; réduction du temps de lecture de 30 à ~5 min (études internes et validation clinique)
NaviCam® SB + ProScan™	AnX Robotica / Ankon	Vidéo-capsule intestin grêle (suspicion de saignement) ; IA de détection hémorragique et tri automatique	Mono-marque (ProScan intégré NaviCam)	CE (depuis 2018, FDA-cleared)	Se ≈ 93 %, Sp ≈ 90 % ; temps de lecture réduit à 6 min (vs ~30 min)
OMOM™ HD + SmartScan	Jinshan	Vidéo-capsule intestin grêle (lésions multiples) ; IA de tri et détection automatique	Mono-marque (système OMOM)	CE (logiciel IA intégré au pack)	Se = 96 %, Sp = 92 %, temps moyen 3,8 min
AXAROLite®	Axaro (France)	Vidéo-capsule grêle	Multi-marque (compatible PillCam, MiroCam, CapsoCam, etc.)	CE	Se = 96–97 %, Sp = 90–93 %, temps médian 3 min ; réduction >95 % du volume d'images à analyser

Les applications émergeantes de l'IA

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : vers une évaluation endoscopique assistée par IA

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), incluant la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn, représentent un enjeu de santé publique croissant, avec une incidence et une prévalence en augmentation constante au cours des dernières décennies, notamment dans les pays industrialisés. L'endoscopie joue un rôle central dans le diagnostic, l'évaluation de l'activité inflammatoire, la surveillance thérapeutique et le dépistage de la dysplasie.

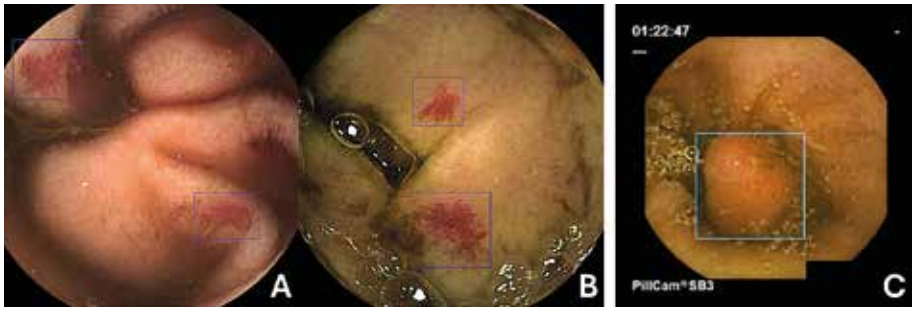
Bien que plusieurs scores endoscopiques standardisés aient été développés — tels que le Mayo Endoscopic Subscore (MES) ou le UCEIS pour la RCH — leur reproductibilité inter-observateur demeure limitée, en particulier dans les stades d'activité intermédiaire. Cette variabilité nuit à la précision du suivi et à la standardisation des essais thérapeutiques.

Une étude prospective récente conduite au Japon chez 135 patients atteints de RCH en rémission clinique a évalué l'intérêt d'un algorithme d'IA en temps réel pour la caractérisation vasculaire de la muqueuse (19). L'outil permettait de prédire avec une bonne performance le risque de rechute clinique à 12 mois, sans recours à l'analyse histologique, suggérant un potentiel d'optimisation du suivi par une évaluation purement optique et automatisée.

En revanche, les données restent très limitées en ce qui concerne l'utilisation de l'IA pour la détection des lésions dysplasiques chez les patients suivis au long cours. La faible prévalence des dysplasies visibles en endoscopie, couplée à la rareté des images de haute qualité annotées, constitue un frein majeur à l'entraînement d'algorithmes fiables dans ce domaine (20). Le recours à l'IA pour la détection ciblée ou l'optimisation de la chromoendoscopie reste aujourd'hui à l'état exploratoire.

Par ailleurs, la maladie de Crohn pose des défis supplémentaires en raison de la grande hétérogénéité des localisations, des phénotypes lésionnels (ulcérations, sténoses, aspect pseudopolypoïde), et des techniques d'exploration. À ce jour, aucun algorithme validé n'est disponible pour la classification endoscopique assistée de la maladie de Crohn, que ce soit en coloscopie ou en vidéocapsule grêlique, les données demeurant essentiellement expérimentales (21).

Figure 3 : Détection par IA en vidéo-capsule grêlique



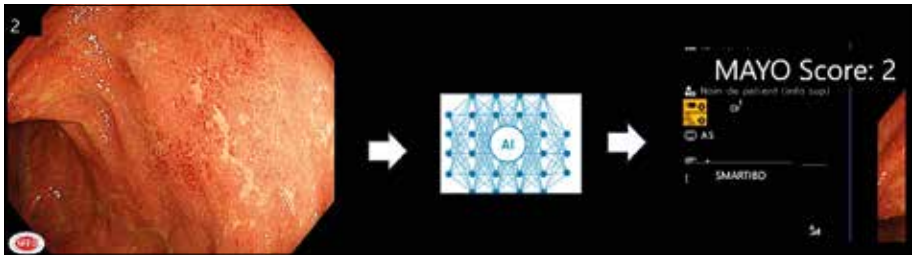
A et **B**, angiodysplasie grêlique avec OMOM ; **C**, Polype de type harmatome du jéjunum avec assistance par AxaroLite, Augmented Endoscopy, Paris (Remerciement au Pr Xavier Dray).

Applications dans le tractus digestif haut

Détection de zones non explorées en endoscopie œso-gastro-duodénale

Une endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) complète est indispensable pour assurer un dépistage optimal des néoplasies du tractus digestif haut. Pourtant, le taux de

Figure 4 : Exemple de score Mayo automatisée per endoscopie avec le système « Smart IBD Olysense, Olympus »



lésions non détectées reste élevé, estimé entre 9,4 % et 18 % (22). Pour y remédier, plusieurs systèmes d'IA sont en développement, comme WISENSE/ENDOANGEL (Chine), capable d'alerter en temps réel lorsqu'une zone n'a pas été visualisée. Dans une étude comparative, ce dispositif a permis une réduction significative de 15 % des zones manquées, par rapport à l'endoscopiste seul. Testé sur 107 vidéos de FOGD, l'algorithme seul atteignait une sensibilité moyenne de 87,6 % et une spécificité de 95,0 % (23).

Applications spécifiques à l'œsophage
Carcinome épidermoïde

Des systèmes d'IA ont été développés pour détecter les stades précoces du carcinome épidermoïde. En lumière blanche (LB), ce système a correctement identifié 89 des 91 lésions, avec une sensibilité de 97,8 %, une spécificité de 85,4 % et une précision globale de 91,4 %. Ces performances sont comparables à celles d'endoscopistes experts, et supérieures à celles de médecins non spécialisés (24). Des outils d'IA visant à délimiter les contours de ces lésions sont également en développement.

En parallèle, plusieurs études s'intéressent à la prédiction de la profondeur d'invasion. Nakagawa *et al.* ont montré qu'un système d'IA distinguait efficacement les lésions sm1 des sm2/3 avec une précision comparable à celle des experts, sur images LB ou NBI, avec ou sans zoom. Ces approches en temps réel pourraient orienter les patients, en particulier dans les centres non experts, vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Endobrachyœsophage (EBO)

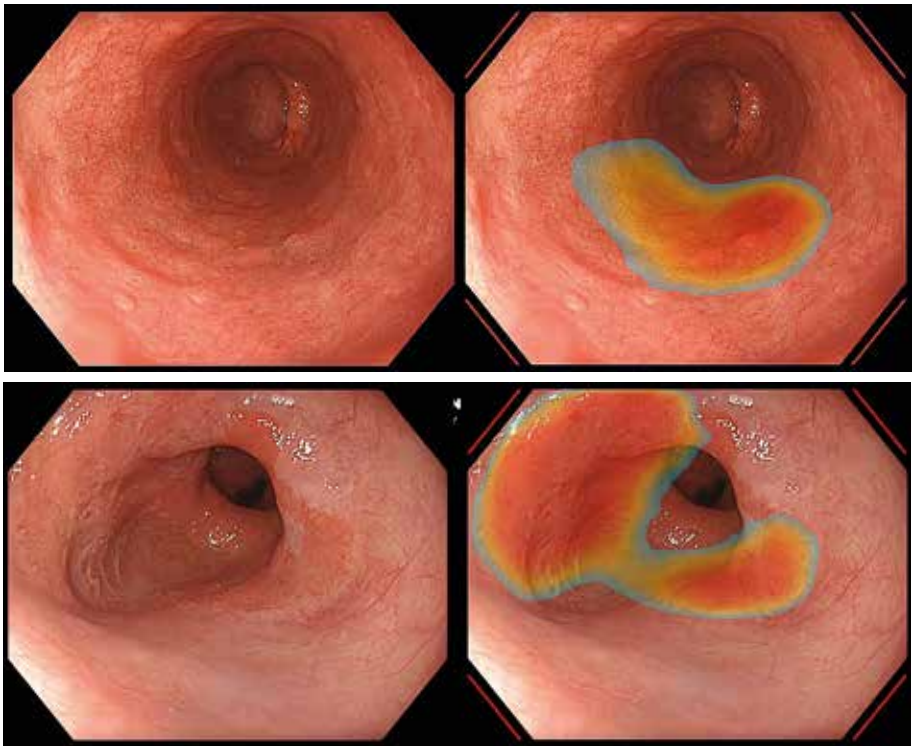
La surveillance de l'EBO reste un défi, les biopsies étagées selon le protocole de Seattle étant rarement appliquées en pratique courante. L'IA offre une alternative prometteuse grâce à une détection ciblée des zones dysplasiques. Les performances rapportées sont élevées : sensibilité 89 %, spécificité 88 %, VPP 88 %, VPN 89 % (26). Des systèmes en temps réel permettent par ailleurs de délimiter l'EBO et ses zones dysplasiques avec des sensibilités et spécificités atteignant respectivement 95 % et 94 % en WLI (28). De plus, une étude pilote allemande (25) a montré que l'IA pouvait différencier les adénocarcinomes T1a des T1b avec une précision similaire à celle des spécialistes.

Applications dans l'estomac

La détection précoce des néoplasies gastriques constitue un enjeu majeur en endoscopie digestive.

En 2019, Wu *et al.* ont développé un système d'IA capable d'identifier ces lésions avec une sensibilité de 94 %, une spécificité de 91 % et une précision globale de 92,5 %. Ces performances surpassaient celles des endoscopistes, y compris des experts (28). Toutefois, la présence de résidus muqueux insuffisamment nettoyés était responsable de faux positifs. Zhu *et al.* ont proposé un système permettant de prédire la profondeur d'invasion des lésions gastriques. Il distinguait les lésions sm1 des lésions sm2 ou plus profondes avec une sensibilité de 76,5 %, une spécificité de 95,6 % et une précision de 89,2 %, des résultats nettement supérieurs à ceux des endoscopistes, quel que soit leur niveau d'expérience (29). L'IA s'est également révélée utile dans la reconnaissance des lésions pré-néoplasiques comme la métaplasie intestinale avec une précision diagnostic 88 % (30). Enfin, plusieurs études ont exploré la détection de l'infection à Helicobacter pylori par IA, avec des performances diagnostiques équivalentes à celles obtenues par des endoscopistes experts japonais en chromo-endoscopie virtuelle.

Figure 5 : Exemple de détection automatisée de zone suspect sur endobrachyœsophage



Images données par BONSAI consortium, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, the Netherland.

Autres utilisations : écho-endoscopie et CPRE

En écho-endoscopie (EE), l'IA a montré des résultats prometteurs pour la caractérisation des lésions sous-muqueuses et pancréatiques. Le système développé par Hirai *et al.* distinguait les GIST, léiomyomes, schwannomes, TNE et pancréas ectopique avec une précision de 86,1 %, supérieure à celle des endoscopistes. Une méta-analyse récente regroupant 21 études, rapporte une sensibilité de 94 % et une spécificité de 93 % pour différencier adénocarcinomes, et lésions bénignes pancréatiques (31). En cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), l'IA est pourrait faciliter la canulation, la reconnaissance des structures biliaires et réduisant de près de 20 % la durée de la procédure (32).

L'intelligence artificielle dans l'orientation pré-diagnostique, le reporting automatisé et le suivi post-opératoire

L'orientation pré-diagnostique : vers une médecine proactive et connectée

L'essor d'Internet et des outils numériques a profondément modifié la relation patient-médecin, les patients recherchant désormais eux-mêmes des informations médicales avant consultation. Cette évolution a favorisé l'émergence de plateformes d'orientation pré-diagnostique fondées sur des questionnaires ou chatbots utilisant l'IA pour analyser les symptômes et orienter vers le professionnel adapté. En 2024, Microsoft a présenté un modèle d'IA générative capable de résoudre 8 cas cliniques sur 10 issus du *NEJM*, surpassant les cliniciens testés. En Chine, le modèle open-source DeepSeek est déjà déployé dans des centaines d'hôpitaux pour l'aide au diagnostic et la gestion médicale.

En endoscopie, l'IA peut aussi contribuer à l'information pré-examen, notamment avant une coloscopie. Plusieurs travaux ont montré qu'un assistant conversationnel IA fournit des informations claires, personnalisées et compréhensibles pour le patient, avec un haut taux de satisfaction et une amélioration de l'adhésion à la préparation colique, tout en libérant du temps soignant (33).

Le rapport automatique d'endoscopie : standardisation et efficience

Le rapport automatique d'endoscopie assisté par IA est capable d'analyser les images et vidéos en temps réel pour générer un compte rendu structuré de l'examen. Ces systèmes identifient les structures anatomiques, localisent les lésions, proposent des descriptions normalisées, et intègrent automatiquement les photos pertinentes dans le rapport final.

Des systèmes comme AI-EARS ont démontré une amélioration significative de la complétude et de la précision des rapports endoscopiques, associée à une réduction du temps de rédaction et une meilleure standardisation entre opérateurs.

L'intégration de tels outils permet également (34) :

- D'optimiser le flux de travail et la traçabilité des données cliniques,
- De réduire la variabilité inter-observateur,
- Et de favoriser la conformité aux standards de qualité.

Ces dispositifs demeurent pour l'instant complémentaires de l'expertise humaine. Leur intégration en routine clinique nécessitera une validation multicentrique rigoureuse, un cadre réglementaire clair (marquage CE, traçabilité des données) et une évaluation médico-économique démontrant un bénéfice clinique réel.

L'IA dans le suivi post-opératoire et la télésurveillance

L'intelligence artificielle s'impose également comme un outil de suivi post-opératoire et de télésurveillance personnalisée. Plusieurs dispositifs automatisés exploitent des SMS intelligents ou des chatbots interactifs pour assurer le suivi à domicile après une intervention chirurgicale ou endoscopique.

Ces outils permettent de :

- Surveiller les symptômes post-opératoires,
- Détecter précocement des complications,
- Rappeler les rendez-vous ou consignes de traitement,
- Et favoriser la continuité du lien soignant-soigné.

Dans le champ de l'endoscopie digestive, l'évaluation récente de ChatGPT-4 pour la recommandation de suivi colonoscopique après dépistage du cancer colorectal est particulièrement illustrative.

Comparée aux recommandations officielles américaines (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, USMSTF) et à la pratique réelle de 505 patients, l'IA a obtenu une concordance de 85,7 % avec les directives, supérieure à celle des gastro-entérologues (75,4 %), avec une bonne reproductibilité inter-juges (35).

Ces résultats soulignent le potentiel des modèles de langage pour le support décisionnel, tout en rappelant la nécessité d'une formation complémentaire et d'une supervision médicale avant toute généralisation en pratique clinique.

Enjeux éthiques et médico-légaux de l'utilisation de l'IA

L'intelligence artificielle en médecine : entre promesses, défis et enjeux éthiques

L'IA suscite aujourd'hui un engouement sans précédent, tant auprès du grand public que des professionnels de santé. Perçue comme une solution miracle, elle est souvent présentée comme un levier pour réduire les erreurs médicales, allégeant la charge administrative des soignants et améliorant la qualité et la pertinence des soins. Cette vision optimiste repose sur l'idée que l'IA, en tant qu'outil d'assistance, permettrait de compenser les limites humaines, transformant le médecin en un « médecin augmenté » tout en préservant son libre arbitre.

Il existe des bénéfices indéniables, mais aussi des limites à ne pas négliger, si l'IA peut effectivement apporter une aide précieuse dans de nombreux cas, elle n'est pas infaillible : elle peut parfois s'avérer inefficace, voire source d'erreurs. Cette réalité soulève des questions cruciales : comment le médecin évaluera-t-il la pertinence des suggestions algorithmiques ? Quel sera l'impact de l'interaction homme-machine sur la prise de décision clinique ? Cette interaction, loin d'être neutre, pourrait en effet induire un désapprentissage progressif des compétences médicales, comme le soulignent

Budzyń *et al*. (10). Une dépendance accrue à l'IA risquerait de fragiliser les capacités de jugement des praticiens, notamment en l'absence de support algorithmique. Cette problématique concerne aussi la formation des futurs médecins : leur exposition précoce à l'IA pourrait-elle altérer leur autonomie de raisonnement et leur esprit critique ?

Responsabilité et déshumanisation : les écueils à éviter au-delà de la question de la dépendance, se pose celle de la responsabilité en cas d'erreur : si la décision finale revient au clinicien, comment imputer les fautes liées à une suggestion algorithmique erronée ? Par ailleurs, le risque majeur identifié reste celui d'une déshumanisation du soin. La confiance du patient repose en effet sur la responsabilité, l'écoute et l'explication – des éléments centraux de la relation thérapeutique. L'automatisation complète du diagnostic, incarnée par le fantasme du « robot-médecin », constituerait un scénario à proscrire : elle déplacerait la responsabilité hors du champ humain et fragiliserait le lien essentiel entre soignant et soigné.

Vers un modèle de « soignant augmenté »

Face à ces enjeux, le modèle à privilégier est celui du « soignant augmenté », où l'IA agit comme un outil d'aide à la décision : elle éclaire l'analyse, hiérarchise l'information, mais laisse la décision et la responsabilité au praticien. Cette approche est d'ailleurs celle retenue par les guidelines de l'ESGE en endoscopie digestive, qui insistent sur le caractère « assistif » des systèmes d'IA (CADe/CADx), avec une supervision humaine obligatoire (1). Le rapport commun du CCNE et du CNPEN (Avis 141/4, 2022) va dans le même sens : l'IA doit renforcer, et non affaiblir, la qualité du jugement médical. Dans le cadre de la relation médecin–patient, l'utilisation d'une intelligence artificielle comme dispositif médical numérique d'aide à la décision impose, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (novembre 2025), une information explicite du patient et le maintien d'une décision médicale humaine. Une traçabilité minimale des recommandations de l'IA et des décisions du médecin, en particulier en cas de divergence, est requise pour garantir la responsabilité des soins. En pratique toutefois, ces principes restent très largement inappliqués, tant sur le plan de l'information que de la gouvernance et de la formation institutionnelles.

Souveraineté et impact environnemental

Enfin, l'intégration de l'IA en médecine soulève des questions de souveraineté et d'impact environnemental. Les modèles les plus avancés sont aujourd'hui majoritairement développés aux États-Unis et en Chine, ce qui pose la question d'une dépendance accrue de nos systèmes de santé et de nos institutions. À terme, cette dépendance pourrait influencer nos orientations thérapeutiques et peser sur le coût de la santé. Par ailleurs, l'IA, souvent utilisée pour des gains marginaux, a un impact environnemental non négligeable : plus d'un milliard de requêtes sont réalisées chaque jour sur des plateformes comme ChatGPT, équivalant à 400 tours du monde en voiture (Shift project et ADEM). Les besoins énergétiques croissants de l'IA imposeront bientôt des choix stratégiques et géopolitiques pour l'accès aux ressources nécessaires.

Conclusion : L'IA représente une opportunité majeure pour la médecine, à condition de l'intégrer de manière réfléchie et responsable. Le défi consiste à exploiter son potentiel tout en préservant l'autonomie du jugement médical, la qualité de la relation soignant-soigné et la souveraineté de nos systèmes de santé. L'enjeu est donc moins technologique que sociétal : comment concilier innovation et humanisme, efficacité et éthique, dans un monde où l'IA devient omniprésente ?

Remerciements :

- Pr Xavier Dray et Dr Marie Maigne : Pour leurs aides, relectures et illustrations dans l'élaboration de ce travail.
- Pr Jeroen de Groof, Dr Rixta van Eijck van Heslinga et BONSAI consortium, pour les illustrations sur l'EBO ; *Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, the Netherlands*
- La SFED pour les illustrations sur le score de Mayo

Références

1. Messmann H, Bisschops R, Antonelli G, *et al*. Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2022;54:1211-1231.
2. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, *et al.* Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. N Engl J Med 2022;387:1547-1556.
3. Pilonis ND, Spychalski P, Kalager M, *et al.* Adenoma Detection Rates by Physicians and Subsequent Colorectal Cancer Risk. JAMA 2025;333:400-407.
4. Zhao S, Wang S, Pan P, *et al*. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2019;156:1661-1674.e11.
5. Hassan C, Spadaccini M, Mori Y, *et al*. Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia During Colonoscopy : A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2023;176:1209-1220.
6. Hassan C, Misawa M, Rizkala T, *et al*. Computer-Aided Diagnosis for Leaving Colorectal Polyps In Situ : A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2024;177:919-928.
7. Areia M, Mori Y, Correale L, *et al.* Cost-effectiveness of artificial intelligence for screening colonoscopy: a modelling study. Lancet Digit Health 2022;4:e436-e444.
8. Soleymanjahi S, Huebner J, Elmansy L, *et al*. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Polyp Detection : A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2024;177:1652-1663.
9. Karsenti D, Tharsis G, Perrot B, *et al*. Effect of real-time computer-aided detection of colorectal adenoma in routine colonoscopy (COLO-GENIUS): a single-centre randomised controlled trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2023;8:726-734.
10. Budzyń K, Romańczyk M, Kitala D, *et al.* Endoscopist deskilling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy: a multicentre, observational study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10:896-903.
11. Halvorsen N, Hassan C, Correale L, *et al*. Benefits, burden, and harms of computer aided polyp detection with artificial intelligence in colorectal cancer screening: microsimulation modelling study. bmjmed 2025;4:e001446.
12. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, *et al.* The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. Gastrointest Endosc 2011;73:419-422.
13. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:865-869, 869.e1-3.

14. Willems P, Djinbachian R, Ditisheim S, *et al.* Uptake and barriers for implementation of the resect and discard strategy: an international survey. Endosc Int Open 2020;8:E684-E692.

15. Hassan C, Sharma P, Mori Y, *et al.* Comparative Performance of Artificial Intelligence Optical Diagnosis Systems for Leaving in Situ Colorectal Polyps. Gastroenterology 2023;164:467-469.e4.

16. Rizkala T, Hassan C, Mori Y, *et al.* Accuracy of Computer-aided Diagnosis in Colonoscopy Varies According to Polyp Location: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:531-541.

17. Dhali A, Kipkorir V, Maity R, *et al.* Artificial Intelligence-Assisted Capsule Endoscopy Versus Conventional Capsule Endoscopy for Detection of Small Bowel Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastroenterol Hepatol 2025;40:1105-1118.

18. Spada C, Piccirelli S, Hassan C, *et al.* AI-assisted capsule endoscopy reading in suspected small bowel bleeding: a multicentre prospective study. Lancet Digit Health 2024;6:e345-e353.

19. Maeda Y, Kudo S-E, Ogata N, *et al.* Evaluation in real-time use of artificial intelligence during colonoscopy to predict relapse of ulcerative colitis: a prospective study. Gastrointest Endosc 2022;95:747-756.e2.

20. Yang LS, Perry E, Shan L, *et al.* Clinical application and diagnostic accuracy of artificial intelligence in colonoscopy for inflammatory bowel disease: systematic review. Endosc Int Open 2022;10:E1004-E1013.

21. Brodersen JB, Jensen MD, Leenhardt R, *et al.* Artificial intelligence-assisted analysis of pan-enteric capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease: A study on diagnostic performance. Journal of Crohn's and Colitis 2024;18:75-81.

22. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, *et al.* Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2016;28:1041.

23. Wu L, Zhang J, Zhou W, *et al.* Randomised controlled trial of WISENSE, a real-time quality improving system for monitoring blind spots during esophagogastroduodenoscopy. Gut 2019;68:2161-2169.

24. Cai S-L, Li B, Tan W-M, *et al.* Using a deep learning system in endoscopy for screening of early esophageal squamous cell carcinoma (with video). Gastrointestinal Endoscopy 2019;90:745-753.e2.

25. Ebigbo A, Mendel R, Rückert T, *et al.* Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study. Endoscopy 2021;53:878-883.

26. Arribas J, Antonelli G, Frazzoni L, *et al.* Standalone performance of artificial intelligence for upper GI neoplasia: a meta-analysis. Gut 2021;70:1458-1468.

27. Ebigbo A, Mendel R, Probst A, *et al.* Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. Gut 2020;69:615-616.

28. Wu L, Zhou W, Wan X, *et al.* A deep neural network improves endoscopic detection of early gastric cancer without blind spots. Endoscopy 2019;51:522-531.

29. Zhu Y, Wang Q-C, Xu M-D, *et al.* Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 2019;89:806-815.e1.

30. Almeida E, Martins ML, Marques D, *et al.* Artificial intelligence for endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia: advancing risk stratification for gastric cancer. Endoscopy 2025;57:1254-1260.

31. Dhali A, Kipkorir V, Srichawla BS, *et al.* Artificial intelligence assisted endoscopic ultrasound for detection of pancreatic space-occupying lesion: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2023;109:4298-4308.

32. Kim T, Kim J, Choi HS, *et al.* Artificial intelligence-assisted analysis of endoscopic retrograde cholangiopancreatography image for identifying ampulla and difficulty of selective cannulation. Sci Rep 2021;11:8381.

33. Maida M, Ramai D, Mori Y, *et al.* The role of generative language systems in increasing patient awareness of colon cancer screening. Endoscopy 2025;57:262-268.

34. Zhang L, Lu Z, Yao L, *et al.* Effect of a deep learning-based automatic upper GI endoscopic reporting system: a randomized crossover study (with video). Gastrointest Endosc 2023;98:181-190.e10.

35. Chang PW, Amini MM, Davis RO, *et al.* ChatGPT4 Outperforms Endoscopists for Determination of Postcolonoscopy Rescreening and Surveillance Recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:1917-1925.e17.

5

Les cinq points forts

- L'intelligence artificielle (IA) améliore la détection des polypes coliques et augmente de plus de 8 % le taux de détection des adénomes (TDA), notamment pour les « polypes diminutifs ».
- Les systèmes de caractérisation (CADx) sont associés à une prédiction histologique fiable avec une VPN≥ 90 % au niveau du rectosigmoïde permettant d'envisager la stratégie de « *diagnose-and-leave* ».
- Lors de l'examen du grêle par vidéocapsule, les performances de l'IA pour la détection des lésions rares et sévères (tumeurs) ne sont pas connues, justifiant une lecture complète du film. Pour les lésions les plus fréquentes (vasculaires), l'IA améliore la détection et réduit fortement le temps de lecture.
- L'IA pourrait permettre à l'avenir une évaluation automatisée de la cicatrisation muqueuse et une prédiction du risque de rechute dans la RCH.
- L'IA médicale est encadrée sur le plan éthique et réglementaire par l'AI Act (2024). La réglementation européenne impose une supervision humaine pour toutes les IA à haut risque médical. La décision est laissée au médecin.

NOTES

Cancers colorectaux d'intervalle : comment les éviter ?

Irina TCHOUMAK

Centre d'Endoscopie et de Médecine Ambulatoire ; 6 rue des Cigognes - 67000 STRASBOURG (France)
irina.tchoumak@hotmail.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs influençant la survenue des cancers colo-rectaux d'intervalle
- Connaître les critères de qualité et de performance de la coloscopie
- Connaître les caractéristiques et le site des lésions manquées et/ou à haut risque évolutif
- Savoir optimiser sa technique de coloscopie pour réduire les lésions manquées

LIENS D'INTÉRÊTS

Présentations orales : Abbvie ; Amgen ; Janssen ; Norgine ; Pfizer ; Takeda.

MOTS-CLÉS

Cancer d'intervalle ; Qualité ; Formation

ABRÉVIATIONS

CCRi : cancer colorectal d'intervalle ; SSL : sessile serrated lesion ; MSI : instabilité des microsatellites ;
TDA : taux de détection des adénomes ; TDLF : taux de détection des lésions festonnées ; LST : latéral spreading tumor ;
U-EMR : mucosectomie underwater.

Introduction

Le cancer colorectal d'intervalle (CCRi) se définit comme l'apparition d'un cancer colorectal diagnostiqué après une coloscopie dite négative et avant l'examen de dépistage suivant. Depuis près de 20 ans, les travaux convergent pour montrer que le CCI concerne une proportion stable, entre 3 et 9 % des cancers colorectaux, avec une moyenne estimée à 4 % (1,2). Sa survenue est considérée comme un reflet direct de performance de la coloscopie. Toutefois, il existe d'autres facteurs de risque, non seulement liés au patient et à son terrain, mais également aux caractéristiques propres des lésions, qui ne présentent pas toutes la même cinétique d'évolution carcinologique.

Ces facteurs peuvent donc, pour partie, expliquer la survenue des CCRi. Il est cependant nécessaire de mettre en place un travail permanant visant à optimiser le dépistage des lésions pré-néoplasiques. Le respect des critères de qualité de la coloscopie, l'utilisation des méthodes optimisées de dépistage, des techniques adaptées de résection, mais également le suivi des recommandations concernant les intervalles de surveillance sont autant d'armes à notre disposition. Plusieurs solutions de formation et de mise à niveau sont disponibles sous différentes formes, non seulement au niveau national mais également au niveau européen. L'évaluation régulière des pratiques sera probablement la clé pour réduire le risque de survenue de ces cancers.

Épidémiologie et facteurs de risques

Quels sont les derniers chiffres ?

Les CCRi représentent entre 3 et 9 % de l'ensemble des cancers colorectaux, selon les cohortes européennes, canadiennes, américaines (3). Certains sous-groupes présentent toutefois une proportion plus élevée. Selon une métanalyse récente, les groupes à risque concernaient les patients atteints de MICI (29,3 % ; OR= 6,17), ceux avec un antécédent de cancer colorectal (29,8 % ; OR= 3,03), les cancers proximaux (8,6 % ; OR= 1,51), les patients présentant une diverticulose (11,6 % ; OR= 1,74), ainsi que les femmes (7,9 % ; OR= 1,15).

Historiquement, la majorité des CCRi était attribuée à des adénomes conventionnels manqués ou réséqués de façon incomplète (4). Actuellement, il est admis que les adénomes sont responsable d'environ 50 et 60 % des CCRi (2). Les adénomes plans font partie des lésions difficiles à mettre en évidence, surtout au niveau du côlon droit. 22 % des adénomes sont plans en population occidentale, le pourcen-

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

Figure 1 : Répartition globale des causes de CCRi

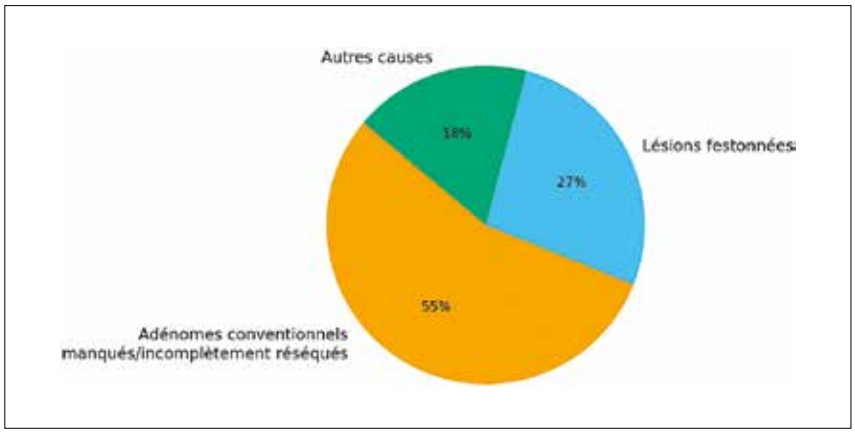
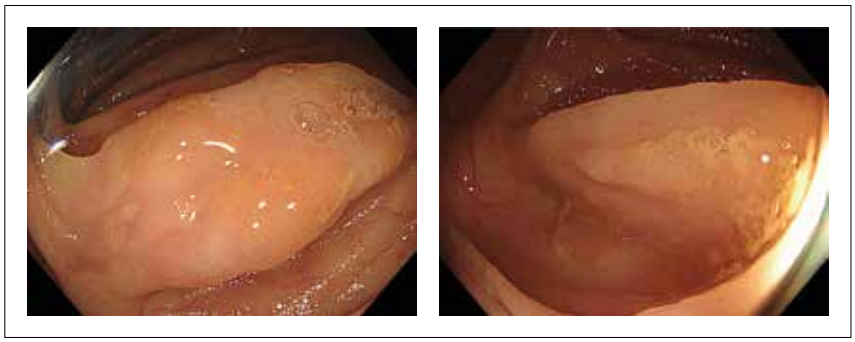


Figure 2: Exemple de lésions festonnées



tage d'adénome plans du côlon droit monte à> 50 % dans les séries japonaises. L'optimisation de la vision endoscopique permet par ailleurs la détection des polypes festonnés autrefois considérés à tort aussi bien sur le plan endoscopique qu'histologique comme des polypes hyperplasiques. Les « sessile serrated lesions » (SSL) et les traditional serrated adenomas (TSA) sont impliqués dans 20 à 35 % des CCI selon les séries récentes (5,6).

Enfin, environ 10 % des CCRi sont liés à d'autres causes, notamment à des contextes génétiques particuliers (Lynch, PAF atténuées, autres prédispositions), des pathologies coliques à risque (MICI coliques évoluées, cholangite sclérosante primitive), à des erreurs initiales de classification histologique, ou à des cancers survenant de novo. (Figure 1 et 2)

Comment expliquer les lésions manquées ?

La survenue d'un CCRi est probablement multifactorielle, mais l'un des principaux facteurs expliquant les lésions manquées reste la qualité de l'endoscopie initiale. Plus la coloscopie respecte les critères de qualité (préparation optimale, temps de retrait suffisant, intubation caecale, TDA élevé, résection complète, suivi conforme), plus le risque de CCRi diminue. La présence d'une diverticulose marquée ou d'antécédents opératoires abdominopelviens sont des facteurs de coloscopie difficile et sont connus comme des facteurs de risque d'échec de dépistage de lésions adénomateuses. Une étude récente montre une différence significative dans le nombre d'adénomes dépistés dans les contextes de coloscopies simple *versus* coloscopies difficiles. Cette différence est d'autant plus marquée lorsqu'il s'agit de patients de sexe féminin (7).

En 2024, nous avons pu obtenir des données robustes visant à évaluer la fréquence, les causes et les caractéristiques des CCRi survenus après une coloscopie réalisée dans le cadre du programme national néerlandais de dépistage FIT entre 2014-2016 (8). Sur les 116 362 coloscopies réalisées après FIT positif, 432 CCRI ont été mis en évidence. Le taux de lésions diagnostiquées à 3 ans de la coloscopie initiale était de 2,7 %. Dans 46 % des cas, il s'agissait de lésions manquées survenant après un examen initial estimé adéquat mais 20 % des lésions sont survenues après une coloscopie incomplète (mauvaise préparation, absence d'intubation caecale, polype non résécable d'emblée). Plus de la moitié de ces CCRI étaient retrouvés dans le côlon droit et à des stades avancés (stades III et IV).

Les technologies actuelles, la qualité de vision des endoscopes et l'intelligence artificielle, permettent d'aider au dépistage des lésions adénomateuses typiques, surtout de petite taille et surtout chez les faibles dépisteurs (9). Cependant, ce sont surtout le temps passé dans le côlon, l'application à explorer l'intégralité des parois coliques et l'expertise de l'opérateur qui seront importants, notamment en ce qui concerne la découverte des lésions planes. Il a été vu précédemment que l'endoscopiste doit pouvoir reconnaitre un polype festonné (classification de WASP), et s'astreindre à rechercher de façon plus appuyée les lésions similaires lorsqu'un polype festonné est présent dans le côlon droit. Il est primordial de laver soigneusement la muqueuse à l'aide de la pompe à lavage afin d'éliminer les résidus de mucus susceptibles de masquer des lésions festonnées. Dans l'étude de Chavali *et al.*, parmi les patients ayant une SSL, un adénome synchrone était retrouvé chez 45 à 50 % d'entre eux, environ 20 à 30 % présentaient au moins une autre SSL synchrone (10).

Chez les patients porteurs de MICI, la vigilance doit être encore majorée car la présentation des lésions muqueuses peut être atypique. Certaines lésions dysplasiques chez les patients atteints de MICI ne présentent pas les mêmes caractéristiques que les lésions adénomateuses classiques que l'on peut également découvrir chez ces populations. Il s'agit de plages souvent planes, de couleur similaire à la muqueuse colique, à bords mal délimités en lumière blanche, nécessitant un rehaussement par colorations optiques. Outre les caractéristiques macroscopiques, elles présentent des différences clinico-pathologiques et moléculaires par rapport aux dysplasies adénomateuses classiques, dites conventionnelles. Plusieurs sous-types de dysplasie non conventionnelle semblent présenter un risque plus élevé de progression vers une néoplasie avancée (11). La détection de ces lésions est particulièrement complexe lorsque la muqueuse est inflammatoire, d'où la nécessité d'effectuer le dépistage en phase de rémission endoscopique, lorsque les conditions d'exploration sont optimales. La présence d'une muqueuse cicatricielle ou de pseudo polypes sont autant de pièges diagnostiques,

de même que les zones sténosées qui limitent souvent l'exploration exhaustive des parois coliques et qui doivent faire l'objet d'une attention particulière dans le suivi de la maladie (12).

Enfin, les pathologies prédisposantes telles que le syndrome de Lynch, ont des règles de surveillance bien distinctes, avec des suivis rapprochés, tous les 2 ans, associées à une exploration aidée par la chromoendoscopie. Là aussi, la séquence évolutive de la dysplasie au cancer ne présente par la même cinétique que les adénomes classiques, ce qui peut expliquer le fait qu'une lésion manquée à la coloscopie précédente puisse amener plus rapidement au cancer lors du contrôle suivant. Ainsi, certaines lésions découvertes au stade de cancers correspondent au point d'entrée dans le diagnostic d'une maladie familiale jusque-là inconnue. Ces situations, inévitables au cours d'une carrière d'endoscopiste, rappellent l'importance pour chacun de maintenir un haut niveau d'exigence et de qualité dans la pratique du dépistage.

La résection incomplète et son impact sur le CCRi

Le CCRi résulte donc principalement de trois mécanismes : les lésions manquées lors de la coloscopie initiale, les résections incomplètes de polypes, les lésions à croissance rapide ou de novo. La résection incomplète constitue un vrai levier de prévention. Un taux de résection incomplète varie entre 10 et 14 % pour des lésions de 1 à 20 mm, avec un risque particulièrement élevé pour les polypes≥ 10 mm, localisés dans le côlon proximal ou présentant une histologie festonnée (13). Les conséquences cliniques d'une résection partielle sont nettes : le risque de néoplasie métachrone dans le segment concerné est plus que doublé. Ainsi, dans une étude multicentrique, les patients ayant eu une résection incomplète présentaient 52 % de néoplasies à la surveillance contre 23 % après résection complète, et 18 % de néoplasies avancées contre seulement 3 % (14).

En reprenant les données néerlandaises récemment publiées, la survenue des CCRI était attribuées à un défaut de résection dans 37,9 % des cas (8). Dans 25 % des cas, l'origine présumée était une résection incomplète et dans 13 % des cas, la lésion avait été identifiée mais non traitée et le suivi par coloscopie n'avait pas été réalisé par la suite.

Focus sur les lésions festonnées

Malgré l'amélioration des images endoscopiques, la problématique du dépistage des lésions festonnées reste une réalité. Les « sessile serrated lesions » (SSL) et les « traditional serrated adenomas (TSA) » sont impliqués dans 20 à 35 % des CCI selon les séries récentes (5,6). Elles sont à l'origine de ce qu'on appelle la "serrated pathway", une voie moléculaire distincte caractérisée par une Mutations BRAF et un profil CIMP-high, associée à une instabilité microsatellitaire (MSI), induisant une progression plus rapide vers le CCR (15). Ces lésions présentent donc non seulement une progression plus rapide vers la maladie oncologique, mais elles sont également plus difficiles à dépister. Il s'agit de lésions planes, transparentes, à bords mal définis, présentant des cryptes noires de petite taille, et un aspect globalement nuageux qui capture le mucus environnant (16). La majorité des lésions festonnées se situent dans le côlon droit, où leur détection et leur résection sont plus difficiles, ce qui entraîne une augmentation significative du risque de cancer colorectal (17).

Critères de qualité de la coloscopie

Les recommandations de la SFED ont été rééditées pour la dernière fois en 2019 et elles proposent une structure en trois temps : avant, pendant et après la coloscopie (18). Avant l'examen, il est rappelé l'importance d'une préparation colique satisfaisante dans au moins 90 % des cas. Pendant la procédure, les objectifs incluent un taux d'intubation cæcale supérieur à 95 %, un temps de retrait minimal de 7 minutes hors gestes thérapeutiques, ainsi qu'un taux de détection des adénomes (TDA)≥ 25 %, complété par le suivi des adénomes avancés. Ces critères sont censés guider les bonnes pratiques mais si l'ensemble des critères ne sont pas réunis et que le patient présente un haut risque, il ne faut pas hésiter à proposer un contrôle précoce ou une exploration alternative (coloscanner). La réalisation d'un compte rendu standardisé et illustré pour documenter la qualité de l'exploration fait partie des critères majeurs. Après la coloscopie, un suivi systématique des complications est recommandé et l'insistance est posée sur le maintien des compétences, associée à la formation continue et à des audits de performance.

La qualité avant l'examen

Outre l'aspect légal de l'information complète et éclairée, l'explication de la procédure est un temps primordial. La préparation colique insuffisante est l'une des premières causes de lésions manquées. Les recommandations SFED et ESGE visent un taux≥ 90 % d'examens avec préparation adéquate (cible≥ 95 %), avec un score de Boston≥ 7 sans segment à 1. Il est également obligatoire de fournir une documentation écrite expliquant les principes de l'examen et de la préparation - des fiches actualisées sont disponibles sur le site internet.

Concernant la préparation, une revue systématique et méta-analyse (28 essais, 8 842 patients) montre que la préparation en split-dose (*vs.* dose unique la veille) améliore le nettoyage colique et augmente la détection des adénomes (RR≈ 1,26) et des adénomes avancés (RR≈ 1,53) (19). Cette procédure est aujourd'hui considérée comme la référence pour la coloscopie. Elle consiste à administrer la moitié de la solution laxative la veille au soir et l'autre moitié le matin de l'examen, généralement 4 à 6 heures avant la procédure, avec fin de la prise au moins 2 heures avant l'anesthésie. Par ailleurs, une revue de 17 études souligne que les schémas à faible volume en split-dose sont efficaces et mieux acceptés par les patients que les schémas classiques à fort volume (20). Cette réflexion est également intéressante d'un point de vue écologique. Les préparations à base de PEG sont issues de la pétrochimie. Elles sont efficaces, bien tolérées et sûres pour l'homme, mais leur persistance dans l'environnement est liée à leur dégradation très longue, notamment dans les milieux aqueux. Des études d'impacts écologiques sont en cours et nous inciterons peut-être à modifier nos pratiques dans le futur.

La qualité pendant l'examen

Les nouveaux endoscopes, associés à la haute définition (HD), à de meilleures caractéristiques optiques, à l'amplification des contrastes, parfois couplés à des outils d'intelligence artificielle montrent des gains constants en termes de TDA. En 2018, l'équipe lyonnaise avait montré dans un essai tandem

que les coloscopes de nouvelle génération réduisaient le taux de polypes manqués par rapport aux anciennes séries, démontrant ainsi que l'évolution générationnelle se traduisait par un gain clinique en optimisant le TDA (21).

D'autres travaux avaient évalué les scopes "wide-angle HD", démontrant que leur utilisation s'accompagnait d'une hausse de 22 % du taux de détection d'adénomes par rapport aux coloscopes standards (22). Enfin, chaque nouvelle génération surpasse la précédente. Des données toutes récentes utilisant un appariement rigoureux entre 2 générations successives montrent que les nouveaux modèles offrent une augmentation significative du TDA (51,5 % *vs*. 45,5 %, OR 1,27), avec un taux de détection des lésions festonnées (TDLF) qui est également supérieur (7,8 % *vs*. 5,7 %) (23).

Ces données récentes et robustes doivent être utilisées dans chaque centre pour appuyer sur la nécessité d'investir dans du matériel récent et de qualité. Les recommandations pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique réunies dans le document conjoint SFED/ SF2H/ GIFE de 2023 rappellent que le plateau doit être structuré pour accueillir des équipements modernes, permettre une maintenance régulière, et anticiper les évolutions techniques. Il n'existe pas de texte légal ni de jurisprudence spécifique, même si des recommandations existent (renouvellement tous les 5 ans ou les 2 000 actes par endoscope). Toutefois, ces recommandations fortes doivent être l'objet de discussions appuyées en CME. Le centre a l'obligation d'assurer la maintenance, mais en cas de matériel obsolète amenant à une perte de chance pour le patient, le médecin reste responsable.

Nous savons également que le temps de retrait est proportionnellement associé à une meilleure détection. Une analyse récente montre qu'à chaque minute supplémentaire de temps de retrait, les chances de détecter au moins un adénome augmentent d'environ 6 % (OR≈ 1,06/min) (24). Les méta-analyses récentes concluent qu'un temps de retrait moyen de 9 min procure un TDA supérieur au seuil de 6 min (25). Par ailleurs, du fait des limites de visibilité précédemment évoquées, la découverte de lésions festonnées dans le côlon droit doit imposer une analyse plus lente et plus minutieuse de ce segment (26). Outre le temps passé dans le côlon, d'autres techniques permettent d'optimiser la mise en évidence des polypes : rétrovisions cæcale et rectale, double passage colique droit, progression en immersion, utilisation de capuchons, techniques d'insufflation/exsufflation pour moduler l'exposition des plis, changement de position du patient. Ces techniques permettent de diminuer le risque de manquer une lésion dans les localisations difficiles comme la région rétro caecale, les angles coliques, le colon diverticulaire et la région sus anale.

ESGE (2020) et la SFED (2023) recommandent une inspection complète et documentée du cæcum (photo de la valvule, de l'orifice appendiculaire, du fond cæcal). La rétrovision cæcale permet de détecter 3-5 % de polypes supplémentaires, souvent des SSL. Toutefois, de données récentes ne montrent pas de supériorité à cette manœuvre par rapport à une intubation profonde du cæcum associée à une double inspection antérograde du côlon droit (27). Le point important sera probablement de passer du temps dans le côlon droit, s'astreindre à bien visualiser la région rétro cæcale et la face interne de l'angle colique.

Différents systèmes de capuchons peuvent être utilisés dans le cadre de l'aide au déplissage des parois coliques (capuchons transparents, Endocuff®, etc.). Dans une méta analyse regroupant plus de 8 000 patients, le capuchon améliorait le TDA global (RR≈ 1,18), surtout pour les adénomes proximaux et les petits polypes (28). Cet outil est un vrai atout pour optimiser la quantité de surface explorée lorsque l'on prend le temps de déplisser les parties moins visibles du cadre colique, et rejoint donc par conséquence l'idée d'une exploration plus minutieuse du côlon. Par ailleurs, il est souvent indispensable pour les résections, là aussi pour optimiser la visualisation des lésions, permettant d'abaisser les replis qui peuvent être gênants.

L'optimisation du dépistage par l'utilisation des colorations vitales a été très utilisée à l'époque où les compétences optiques de nos endoscopes étaient encore perfectibles. L'indigo carmin, colorant de surface, permettait un rehaussement des structures, alors que le bleu de méthylène permettait une coloration muqueuse plus profonde du fait de son absorption par les cellules. Leur place a beaucoup évolué ces 20 dernières années, du fait de l'apparition des systèmes de chromoendoscopie virtuelle. Toutefois, elles restent le gold standard recommandé par l'ECCO dans la recherche de la dysplasie chez les patients porteurs de MICI. Elles améliorent significativement la détection des lésions visibles par rapport à la coloscopie en lumière blanche, permettant ainsi de remplacer les biopsies aléatoires par des biopsies ciblées. L'analyse avec la chromoendoscopie virtuelle peut être utilisée comme alternative validée, mais n'a pas encore supplanté la coloration vitale dans les recommandations ECCO (29). Sa place reste prépondérante dans le dépistage des polyposes festonnées puisqu'elle permet un rehaussement de la surface et une meilleure délimitation des lésions. (Figure 3)

Figure 3 : Aspects d'une lésion atypique retrouvée dans la cadre d'une coloscopie de surveillance chez un patient avec maladie de Crohn, en lumière blanche, chromoendoscopie virtuelle et coloration superficielle à l'indigocarmin

Les solutions virtuelles utilisent des filtres optiques ou numériques pour améliorer le contraste vasculaire et muqueux sans colorant. Leur place est limitée dans le dépistage, mais fondamentale pour la caractérisation des lésions, permettant une lecture des pattern vasculaires et muqueux sur lesquels se basent les classifications.

Enfin, l'intelligence artificielle a progressivement intégré nos pratiques, comme dans toutes les disciplines technologiques. Plusieurs données récentes portant sur les modèles de détection assistée (CADe) ont montré une augmentation du taux de détection des adénomes mettant surtout en avant son avantage pour la mise en évidence des lésions de petites tailles, planes et festonnées. Il faut cependant rester prudent vis-à-vis de cet outil. La publication polonaise dans le Lancet en 2025 a incité à une mise en garde sur les potentiels impacts négatifs de l'utilisation systématique de l'IA en routine. Dans cette étude, l'utilisation de l'IA en coloscopie de routine entraînait une baisse de vigilance des endoscopistes avec une diminution du TDA lorsque l'IA n'était plus utilisée (30). Par ailleurs, les principales limites de l'IA en endoscopie digestive concernent la variabilité des performances selon les dispositifs disponibles sur le marché et le manque de spécificité expose aussi à un risque de surdétection et de potentiel surtraitement de lésions bénignes. Le cadre médico-légal reste encore imparfaitement défini, raison pour laquelle son utilisation n'est pas formellement recommandée en routine. Une amélioration de ses capacités arrivera probablement dans les années à venir, grâce aux processus d'auto-amélioration. Son utilisation deviendra vraisemblablement multimodale, intégrant non seulement les données de l'image, mais également les données cliniques et les histologiques pour nous aider à établir des prises en charges complètes. Elle pourra également être intégrée dans les programmes de qualité et d'audit, en proposant de mesurer les temps de retrait, la surface muqueuse explorée, le suivi des TDR, etc.

La qualité après l'examen

Le compte rendu doit être structuré et standardisé, afin d'assurer l'homogénéité et la comparabilité des données entre opérateurs et entre centres. Il doit mentionner systématiquement la qualité de la préparation colique, évaluée par un score validé tel que le Boston. Une documentation photographique minimale reste obligatoire : cæcum (valve iléo-cæcale, appendice) pour prouver l'exhaustivité de l'examen, ainsi que les lésions détectées et/ou réséquées.

Figure 4 : Recommandations de surveillance après polypectomie, SFED 2022

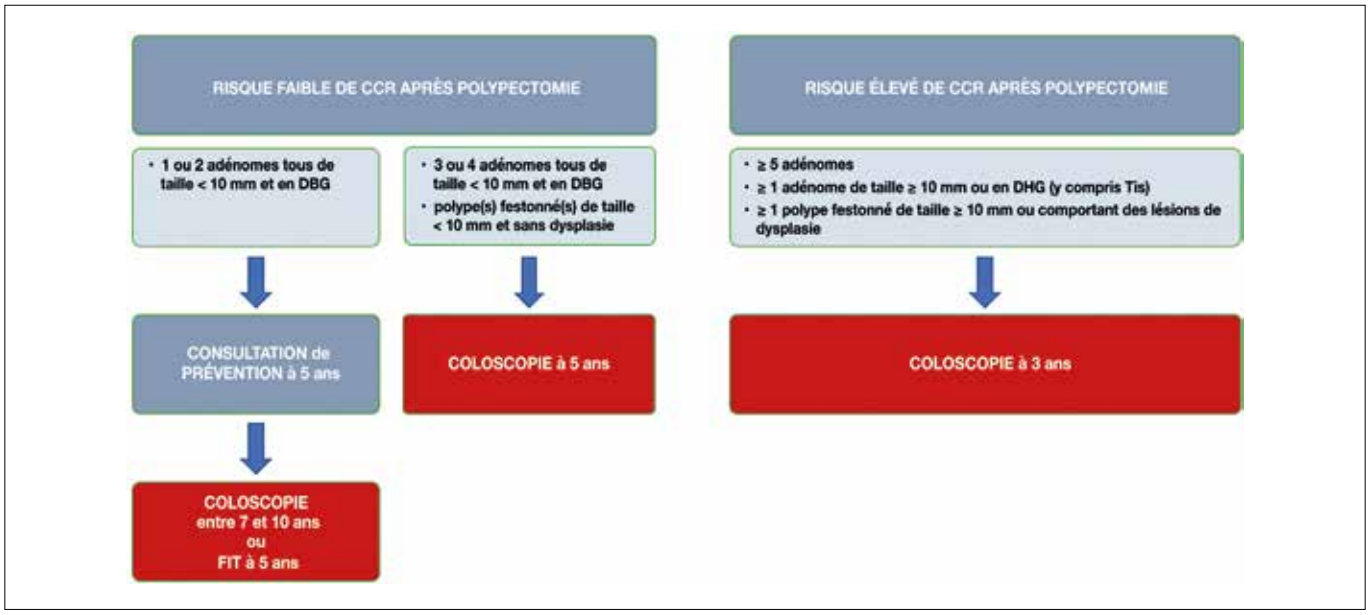


Tableau 1 : Recommandation de surveillance après polypectomie en fonction des techniques de résections utilisées et type histologique

Type de résection	Reco. SFED 2022 et ESGE 2024	Justification
Polype adénomateux ≥ 20 mm réséqué en piece meal	Contrôle à 6 mois	Risque de récidive locale ≈ 15-20 % à 6 mois
Si absence de tissu résiduel/ récidive	Contrôle à 18 mois, puis surveillance standard	Récidive cumulée à 18 mois ≈ 5–7 %
Si résidu détecté à 6 mois	Résection complémentaire (anse froide, mucosectomie, U-EMR, mucosectomie conventionnelle + coagulation des berges) puis nouveau contrôle à 6 mois	Après traitement complet, surveillance identique
Mucosectomie de lésion festonnée (SSL≥ 10 mm, piece meal)	Contrôle à 6-12 mois	Risque de résidu ≈ 15 %.
Après EMR avec dysplasie de haut grade ou incertitude R0	Contrôle rapproché à 3-6 mois	Risque de résidu ≈ 20-30 %

La conclusion du compte rendu doit comporter une recommandation claire et personnalisée de surveillance, transmise au patient et au médecin traitant. Il est primordial de connaître les lésions à haut risque de récidive, tels que les adénomes en dysplasie de haut grade, les SSP supérieures à 10 mm ou présentant de la dysplasie. La résection de ces lésions indiquera un contrôle précoce, soit à 6 mois en cas de résection partielle, soit à 3 ans en cas de résection monobloc.

Les critères de surveillance après polypectomie ont été mis à jour en 2022 par la SFED. Elles se basent sur les recommandations émises par l'ESGE, tout en apportant des nuances reflétant nos pratiques en France (31). (Figure 4 et Tableau 1)

Critères de qualité de la résection

La caractérisation avant tout

La première phase de la description endoscopique concerne la caractérisation macroscopique des polypes. La façon la plus évidente de les classer reste la taille. Les polypes inférieurs à 5 mm sont qualifiés de diminutifs. Les petits polypes ont une taille comprise entre 5 et 10 mm. Au-delà de 20 mm, il s'agit souvent de lésions étendues, appelées LST (lateral spreading tumors). Cette définition s'applique lorsque le polype est plus large que haut. Lorsque la hauteur prédomine, il s'agit de lésions sessiles. Lorsque les polypes atteignent des tailles supra centimétriques, une classification morphologique plus avancée entre en jeu, il s'agit de la classification de Paris (32). Ce premier aspect macroscopique sera prépondérant pour classer certaines lésions, notamment lorsqu'il existe des risques d'histologie avancée.

Enfin, la dernière étape consiste à analyser l'aspect des cryptes et des vaisseaux sur la surface des polypes. Cette dernière inspection permettra d'appliquer des classifications selon une analyse quasiment histologique réalisée en temps réel, grâce aux techniques de coloration virtuelle et d'amplification optique *via* les zooms, parfois même aidé par l'effet loupe de l'eau.

La bonne technique pour la bonne lésion

Selon les dernières recommandations de l'ESGE, et au vu d'une littérature très abondante, les polypes diminutifs doivent pouvoir bénéficier d'une résection à l'anse froide (33). Dans les textes, la pince froide reste admise pour les polypes inférieurs à 3 mm. Toutefois, ce type de résection est incomplet dans deux tiers des cas, et il est parfois nécessaire de réaliser plusieurs manœuvres pour enlever les petits morceaux millimétriques. L'une des astuces est de réaliser une succion des petits polypes millimétrique afin de les pédiculiser et d'obtenir ainsi une résection plus aisée.

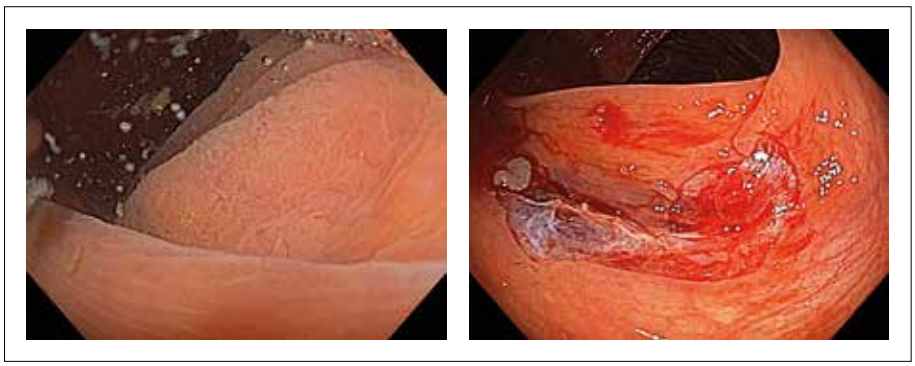
Cette technique est également appliquée pour tous les polypes inférieurs à 10 mm et ne présente pas de risque de perforation (34). Le saignement immédiat visualisé est souvent un peu plus important que lorsque la résection est réalisée à chaud. Toutefois, la coupe concerne les petits capillaires muqueux pour lesquelles l'hémostase se fait de façon spontanée au bout de quelques secondes. Le risque de saignement retardé est moins important lors de l'utilisation de l'anse froide par rapport à la mucosectomie classique (0,4 % *vs*. 1,5 %) (35).

L'aspect macroscopique peut parfois induire en erreur. Ainsi, certains adénomes présentent une petite dépression centrale appelée « valley sign ». Cette caractéristique macroscopique est retrouvée dans 90 % des cas d'adénome bénins infracentimétrique. Il ne faut pas interpréter ce relief comme un signe de dégénérescence (36).

N'ayant pas les mêmes contraintes que les chirurgiens vis-à-vis de ses marges de résection, il est pourtant nécessaire d'avoir une bonne portion de muqueuse saine, 1-2 mm, autour des polypes et éviter l'effet de « décapitation » sur les petites lésions. (Figure 5)

Lorsque la taille du polype est comprise entre 10 et 20 mm, il faudra réaliser une mucosectomie monobloc aussi souvent que possible. Même si la résection en plusieurs parties est tout à fait acceptable sur des lésions à faible risque de dégénérescence, le monobloc permet de s'affranchir du risque de récidive et de limiter les contrôles précoces. La mucosectomie « classique » après surélévation sous muqueuse n'est pas sans difficultés techniques. La première phase d'injection sous muqueuse peut être délicate, parfois handicapante lorsqu'elle est mal réalisée. En fonction du positionnement du polype, cette injection peut aider à l'exposition de la lésion, notamment par un effet de bascule. Toutefois, une injection trop superficielle peut induire un hématome muqueux, qui peut être gênant. Une injection trop profonde ne fera pas surélever le polype, ce qui pourra aboutir à un échec de la technique. Une injection trop importante en volume va provoquer un étirement du polype et diminue les chances de résection en monobloc. L'une des façons de stabiliser l'anse pour la mucosectomie classique est de réaliser la technique dite de l'ancrage. Il s'agit de réaliser une perforation dans la muqueuse surélevée à l'aide de la pointe de l'anse, afin de stabiliser celle-ci dans l'espace sous muqueux. Ceci permettra de la déformer si nécessaire, d'éviter de glisser sur la muqueuse bombée, et d'assurer la marge postérieure. Les dernières données montrent une amélioration significative des résections complètes et monobloc avec cette technique (37).

Figure 5 : Résection à l'anse froide d'un polype festonné, avec suintement hémorragique superficiel et hémostase immédiate et spontanée



Depuis quelques années, la mucosectomie underwater (U-EMR) a été développée afin de s'affranchir des difficultés de la mucosectomie conventionnelle. Elle présente plusieurs avantages. Le premier est de progresser dans un colon immergé, un peu plus stable qu'un colon insufflé (38). L'effet de l'eau permet de faire flotter le polype et de réduire de cette façon la taille de son grand axe, aboutissant à une résection monobloc de façon plus certaine. Les dernières données de la littérature montrent des résections en bloc plus importantes, des taux de R0 plus importants et moins de risque de récidive, avec un profil de sécurité tout à fait comparable par rapport à la mucosectomie conventionnelle (39 ;40).

L'immersion est également très intéressante dans les cas où le polype est pédiculé, là aussi du fait de la flottabilité et de l'optimisation de la capture par l'anse. (Figure 6)

Les polypes étendus doivent avant tout bénéficier d'une bonne caractérisation optique, ce qui permettra d'utiliser la technique adéquate.

La catégorie des polypes adénomateux plans granulaires homogènes présente de faibles risques de dégénérescence et ils peuvent tout à fait bénéficier d'une mucosectomie conventionnelle en plusieurs morceaux. Dans ce cas, il faudra alors s'assurer de l'absence de pont muqueux entre les différentes zones réséquées, le caractère contingent du placement de l'anse étant un élément primordial. Il faudra s'efforcer de réséquer les résidus macroscopiquement visibles, soit à l'anse froide de façon complémentaire, soit en utilisant une méthode thermique à la pointe de l'anse chaude. La coagulation des berges selon cette méthode reste pour l'instant une recommandation forte pour prévenir le risque de récidive. En effet, une méta-analyse récente a montré une diminution significative du taux de récurrence adénomateuse entre le groupe ayant bénéfice d'une coagulation à la pointe de l'anse vs celui qui n'en avait pas eu (6 % *vs*. 22 %) (41). L'U-EMR peut être utilisée pour des lésions allant jusqu'à 40 mm, avec des taux de résection monobloc autour de 60 % pour les lésions entre 20 et 30 mm et moins de risque de récidive à distance (42). La résection à l'anse froide en plusieurs morceaux, n'est pas recommandé dans le cadre de la résection des polypes adénomateux. Une étude récente a montré un risque de récidive plus important sur ce genre de polype avec la technique à froid (43). (Figure 7)

Figure 6 : Avantage de l'eau pour la stabilisation dans le sigmoïde et la flottaison des lésions pédiculées

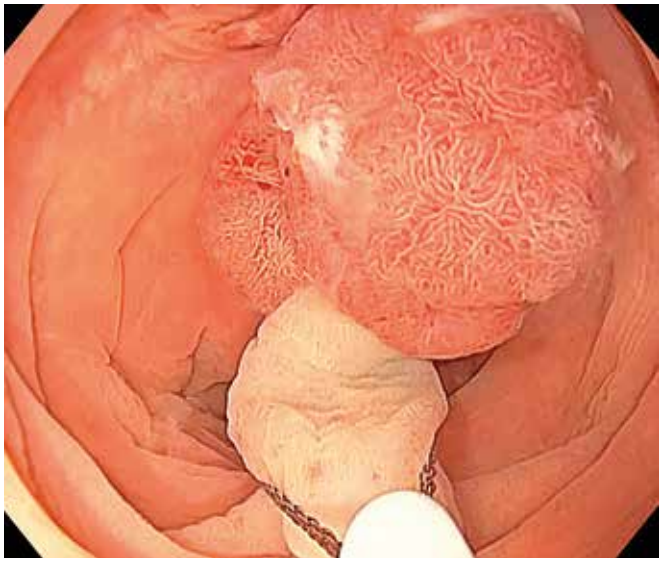
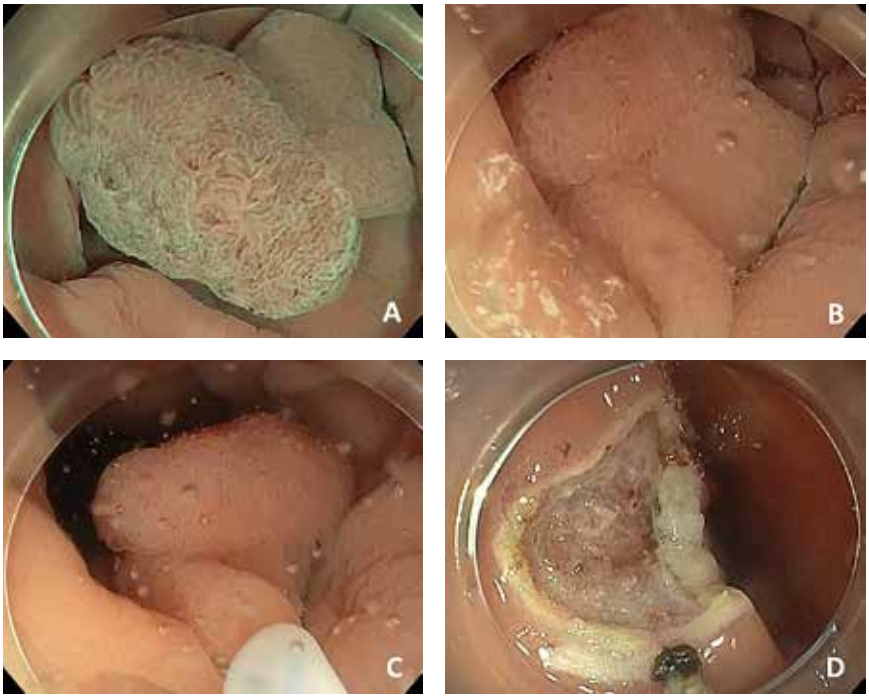


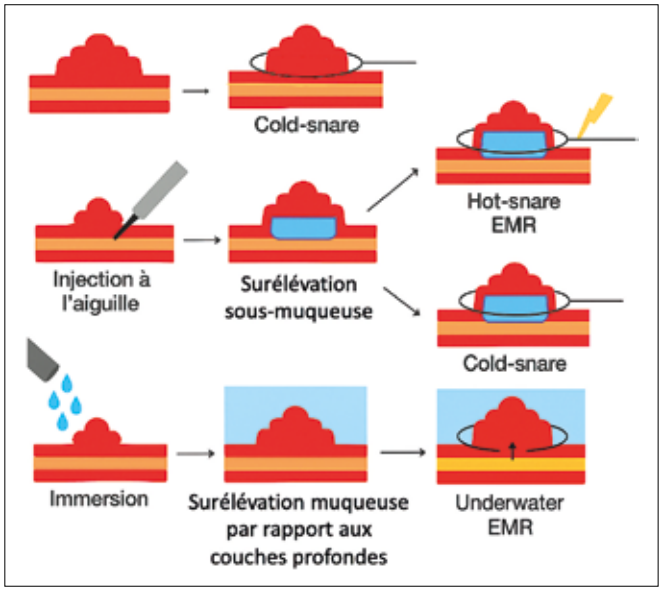
Figure 7 : Les étapes de la mucosectomie underwater : A. immersion permettant une bonne flottaison et une caractérisation par l'effet zoom de l'eau et grâce à la chromoendoscopie virtuelle ; B. ouverture de l'anse chaude qui est plaque contre la paroi colique ; C. fermeture progressive de l'anse par l'IDE pendant que l'endoscopiste pousse l'anse vers l'avant ; D. analyse du socle de résection et coagulation des vaisseaux visibles à la pointe de l'anse



S'agissant de lésions festonnées, les dernières recommandations valident une résection à l'anse froide en plusieurs morceaux. Une injection sous-muqueuse de sérum physiologique teinté de bleu peut être proposée afin d'optimiser la visualisation des berges lors de la résection. Lorsqu'il existe un doute sur une dysplasie au sein d'une lésion festonnée, la partie suspecte devra être réséquée en monobloc. Rappelons également que toute lésion réséquée en plusieurs morceaux doit faire indiquer un contrôle précoce à 6 mois puis 18 mois, afin de ne pas méconnaître de récidive locale. (Figure 8)

Enfin, la dissection sous-muqueuse doit pouvoir être proposée dans une centre expert pour les lésions adénomateuses étendues. Ceci est d'autant plus vrai lorsque des critères d'inquiétude prédictifs d'inva-

Figure 8 : Les différentes techniques de résection des polypes supra centimétriques sans critères péjoratifs



sion sous-muqueuse sont retrouvés : lésions granulaires déprimées, lésions non granulaires, lésions comportant un macronodule d'autant plus lorsqu'il est supérieur à 10 mm. Le débat reste ouvert sur l'intérêt d'utiliser cette technique sur les lésions non dégénérées du côlon. Toutefois, l'efficacité de la dissection est indéniable vis-à-vis des risques de récidive et donc de la nécessité de contrôles réguliers, contraignant pour le patient et coûteux pour la société (44). La diffusion de l'expertise au sein de territoire français va probablement amener à une modification des recommandations et une utilisation plus large de cette technique dans ces indications.

Enfin, la dissection sous muqueuse pour les lésions rectales étendues ou suspectes de dégénérescence superficielle ne doit plus être un sujet de discussion au vu des très faibles risques de complications comparativement aux séquelles potentielles d'une résection incomplète et de ses répercussions fonctionnelles en cas de nécessité de reprise chirurgicale.

Comment optimiser sa pratique ?

La position

Bien que cela puisse paraître marginal, la position est pourtant au cœur de l'endoscopie. Cela concerne dans un premier temps la position du patient. Abaisser un peu la partie haute du corps, allonger les jambes pour ouvrir l'angle sigmoïdien, demander à l'infirmière de mettre le bon appui abdominal, changer le décubitus du patient sont autant d'éléments qui permettent une bonne progression, sans boucle, au sein du côlon. L'absence de boucle permettra d'avoir une meilleure réponse de l'endoscope lors des mouvements fins.

La position de l'endoscopiste est également primordiale, pour l'ergonomie du praticien, mais également pour la maniabilité de l'endoscope. Rappelons que les mouvements du buste et de l'avant-bras peuvent remplacer le mouvement des manettes, puisqu'ils permettent un balayage sur plus de 180°. Plus la manœuvrabilité sera bonne, plus le positionnement vis-à-vis de la lésion sera juste et donc les gestes précis, et les résections complètes. L'insufflation et l'exsufflation pourront également être utilisées pour optimiser la position vis-à-vis de la lésion.

Il faut également apprendre à changer ses pratiques. Cela concerne l'utilisation de l'eau qui devient de plus en plus prépondérante dans notre pratique de la coloscopie. Comme cité plus haut, l'eau permet d'optimiser l'exploration du côlon, la visualisation des polypes et les techniques de résection (45).

La formation

Ces 15 dernières années, les techniques et les outils en endoscopie ont énormément évolué. Il est donc nécessaire d'obtenir une mise à jour régulière de ses connaissances théoriques mais également de sa pratique. Outre la participation aux congrès et aux formations académiques, la mise en pratique lors des masterclass ou des journées pratiques de formation peut aider à acquérir de nouvelles compétences. La formation est au cœur des missions de la SFED, dont l'organisation permet de couvrir de larges aspects de la discipline, sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, plusieurs solutions de mise à niveau sont disponibles *via* l'ESGE, mais également sur les réseaux sociaux, coordonnés par des équipes d'experts.

Un système d'accompagnement auprès d'un endoscopiste rodé aux nouvelles techniques serait probablement la solution la plus efficace pour l'optimisation de sa pratique. Parfois, cela peut se faire par compagnonnage lors de journées communes dans des blocs opératoires. Dans d'autres cas, des demandes d'avis à distance, plus ou moins en temps réel, sont réalisées soit en visio, soit *via* ses systèmes plus élaborés en cours d'évaluation. L'intelligence artificielle est en cours de développement, mais elle ne permet pas, pour l'instant, de remplacer l'œil expert et le conseil avisé d'un confrère.

L'évaluation

L'évaluation des pratiques professionnelles va devenir une pierre angulaire de notre activité. Pour l'instant, elle ne concerne que l'évaluation de notre capacité de dépistage *via* le TDA. Les recommandations françaises actuelles intègrent dans les critères de qualité de la coloscopie un taux de TDA≥ 25 % pour les coloscopies tout venant, et≥ 45 % lorsque l'examen est réalisé pour un test FIT positif (46). Les recommandations de l'ESGE, sur lesquelles les recommandations de la SFED se basent actuellement, sont toutefois en cours d'actualisation et pourront peut-être tendre vers les cibles éditées par l'AGA en 2024, qui était d'un TDA≥ 35 % et TDA≥ 50 %, respectivement pour les coloscopies standards et les FIT positifs. Le taux de dépistage recommandé pour les lésions festonnées est de 1 %. Il est probablement insuffisant. Des études récentes montrent, comme pour le TDA, une relation inverse en le TDLF (taux de détection des lésions festonnées) est l'apparition d'un CCRi. Là aussi les recommandations plus récentes des collègues outre atlantique sont un peu plus strictes et demandent un TDLF≥ 6 % (47).

On peut imaginer qu'un jour l'évaluation de nos pratiques concernera également notre capacité à caractériser les lésions. Certaines équipes développent des applications pour l'évaluation des internes, en confrontant leur diagnostic présumé après analyse macroscopique au résultat histologique obtenu après la résection. De là en découle une concordance qui est le reflet de notre capacité au diagnostic

optique. Lorsque celle-ci sera excellente, nous pourrons alors appliquer le « resect and discard », et choisir les polypes qui seront envoyés en analyse histologique. Même si certaines données de la littérature permettent de cadrer cette pratique, elle n'est pas encore validée par les sociétés savantes françaises et européennes (48). La concordance a plus de 90 % avec l'histologie doit encore pouvoir être prouvée. D'ici là, des efforts sont à fournir. L'endoscopie n'est pas juste une technique exploratoire, c'est un art qui nécessite un entraînement progressif, des connaissances théoriques associées au geste technique et une réévaluation régulière de ses acquis.

Conclusion

Le CCRi est un cancer survenant après un examen de dépistage négatif et/ou avant le prochain examen et représente encore environ 4 % de l'ensemble des cancers colorectaux. Leur survenue est pour partie évitable et nous avons plusieurs leviers à notre disposition pour l'éviter.

Le premier pilier est la qualité de la coloscopie diagnostique, qui repose sur des recommandations émises par les sociétés savantes. L'accent doit être mis sur la qualité de la préparation, l'intubation cæcale, le temps de retrait.

Le second pilier est la performance de la détection. Le TDA est l'indicateur central de la qualité individuelle, et il devrait probablement être associé au TDLF. La vigilance doit être maximale au niveau du côlon droit et en cas de coloscopie compliquée (ATCD de chirurgie, diverticules). Les techniques complémentaires (rétrovision cæcale, double passage colique droit, utilisation de capuchon, progression en immersion) améliorent significativement la détection des lésions subtiles : lésions planes, lésions situées derrière les plis, dans les angles, les lésions festonnées.

Le troisième pilier est la qualité de la résection, dont la technique sera à adapter en fonction de l'analyse précise du polype, sa taille, ses caractéristiques macroscopiques, et le risque supposé de dégénérescence. L'application des recommandations de surveillance après la polypectomie permet d'adapter le rythme du suivi en fonction de la stratification du risque de récidive.

Enfin, la prévention du CCRi passe par la formation continue, la standardisation des pratiques et l'autoévaluation, aidée ou non de l'IA. C'est la rigueur de la pratique, plus que la seule fréquence des examens, qui garantit la protection durable contre ces cancers évitables.

Références

1. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. Gut [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Sep 30];61(11):1576–82. Available from: https://gut.bmj.com/content/61/11/1576
2. Heisser T, Peng L, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Outcomes at follow-up of negative colonoscopy in average risk population: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2025 Sep 30];367. Available from: https://www.bmj.com/content/367/bmj.l6109
3. Kader R, Hadjinicolaou AV., Burr NE, Bassett P, Ahmad OF, Pedersen L, *et al*. Systematic Review and Meta-analysis: The Three-year Post-colonoscopy Colorectal Cancer Rate as per the World Endoscopy Organization Methodology. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Sep 30];23(4):519–30. Available from: https://www.cghjournal.org/action/showFullText?pii=S1542356524007894
4. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal Cancers Detected After Colonoscopy Frequently Result From Missed Lesions. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2010 Oct 1;8(10):858–64.
5. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, *et al.* Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. Gut [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Sep 30];66(1):97–106. Available from: https://gut.bmj.com/content/66/1/97
6. East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN, *et al.* British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. Gut [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Sep 30];66(7):1181–96. Available from: https://gut.bmj.com/content/66/7/1181
7. Hughes BR, Patel SG, Jones B. S420 Impact of Colonoscopy Difficulty on Adenoma Detection Rate and Adenomas Per Colonoscopy. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Sep 30];119(10S):S298–S298. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2024/10001/s420_impact_of_colonoscopy_difficulty_on_adenoma.421.aspx
8. Wisse PHA, De Boer SY, Oudkerk Pool M, Terhaar Sive Droste JS, Verveer C, Meijer GA, *et al*. Post-colonoscopy colorectal cancers in a national fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program. Endoscopy [Internet]. 2024 Apr 23 [cited 2025 Nov 30];56(5):364–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38101446/
9. Xu H, Tang RSY, Lam TYT, Zhao G, Lau JYW, Liu Y, *et al.* Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Sep 30];21(2):337-346.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35863686/
10. Chavali LB, Hu K, Sheth A, Gao N, Xiong W, Zhang L. Colorectal sessile serrated lesion with large size or synchronous neoplasm: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Sep 30];32(2):199–204. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851088/
11. Enea D, Lauwers G, Svrcek M. Dysplasies conventionnelles et non conventionnelles compliquant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ann Pathol. 2023 Jun 1;43(3):180–91.
12. 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 [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];17(6):827–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528797/
13. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Oct 1];159(3):904-914.e12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437747/
14. Increased Risk of Metachronous Neoplasia after Incomplete Polyp Resection-Time to CARE about Polypectomy Technique - American College of Gastroenterology [Internet]. [cited 2025 Oct 1]. Available from: https://gi.org/journals-publications/ebgi/lee_february2022/
15. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. Gastroenterology [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Oct 5];157(4):949-966.e4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323292/
16. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, Van Leerdam ME, Meijer GA, Van Eeden S, Sanduleanu S, *et al*. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. Gut [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Sep 30];65(6):963–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753029/

17. Hazewinkel Y, De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, Van De Vijver MJ, *et al.* Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. Endoscopy [Internet]. 2014 Mar [cited 2025 Sep 30];46(3):219–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24254386/

18. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M, Chaussade S, Bories E, Bulois P, *et al*. Critères de qualité de la coloscopie Et les membres des groupes de travail.

19. Zawaly K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, Neilson C, Rabbani R, Zarychanski R, *et al.* The Efficacy of Split-Dose Bowel Preparations for Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];114(6):884–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865011/

20. Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, East J, Radaelli F, Spada C, *et al.* Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];18(7):1454-1465.e14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31683057/

21. Pioche M, Denis A, Allescher HD, Andrisani G, Costamagna G, Dekker E, *et al*. Impact of 2 generational improvements in colonoscopes on adenoma miss rates: results of a prospective randomized multicenter tandem study. Gastrointest Endosc. 2018 Jul 1;88(1):107–16.

22. Adler A, Aminalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Scheel M, *et al*. Latest Generation, Wide-Angle, High-Definition Colonoscopes Increase Adenoma Detection Rate. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012 Feb 1;10(2):155–9.

23. Nishizawa T, Toyoshima O, Yoshida S, Takahashi Y, Nakagawa H, Mizutani H, *et al*. Advantages of new generation colonoscopes on adenoma detection: A propensity-score matching study. World J Gastrointest Endosc [Internet]. 2025 Jun 16 [cited 2025 Oct 1];17(6):108146. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40547548

24. Desai M, Rex DK, Bohm ME, Davitkov P, DeWitt JM, Fischer M, *et al*. Impact of withdrawal time on adenoma detection rate: results from a prospective multicenter trial. Gastrointest Endosc [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];97(3):537-543.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228700/

25. Zhao S, Song Y, Wang S, Wang R, Feng Z, Gong A, *et al*. Reduced Adenoma Miss Rate With 9-Minute vs 6-Minute Withdrawal Times for Screening Colonoscopy: A Multicenter Randomized Tandem Trial. Am J Gastroenterol [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Oct 1];118(5):802–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219172/

26. Anderson JC, Butterly LF. Assessing Risk of Index Serrated Polyps. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Oct 1];22(5):958–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924854/

27. Kushnir VM, Oh YS, Hollander T, Chen CH, Sayuk GS, Davidson N, *et al.* Impact of retroflexion vs. second forward view examination of the right colon on adenoma detection: a comparison study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2025 Oct 1];110(3):415–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732415/

28. Desai M, Sanchez-Yague A, Choudhary A, Pervez A, Gupta N, Vennalaganti P, *et al.* Impact of cap-assisted colonoscopy on detection of proximal colon adenomas: systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Oct 1];86(2):274-281.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365356/

29. 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 [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];17(6):827–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528797/

30. Budzyń K, Romańczyk M, Kitala D, Kołodziej P, Bugajski M, Adami HO, *et al.* Endoscopist deskilling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy: a multicentre, observational study. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2025 Oct 19];10(10):896–903. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2468125325001335

31. Robaszkiewicz M, Rahmi G, Lecomte T, Denis B, Vaillant E, Gronier OV, *et al.* MODALITES DE SURVEILLANCE APRES POLYPECTOMIE COLIQUE Membres des groupes de travail.

32. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc [Internet]. 2003 [cited 2025 Oct 1];58(6 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652541/

33. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Dinis-Ribeiro M, Risio M, *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2024. Endoscopy [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 1];56(7):516–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38670139/

34. Ferdinande K, Desomer L, De Looze D, Tate DJ. Colonic polypectomy in 2024: hot or cold? Acta Gastroenterol Belg [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Oct 1];87(4):505–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39745037/

35. Chang LC, Chang CY, Chen CY, Tseng CH, Chen PJ, Shun CT, *et al*. Cold *Versus* Hot Snare Polypectomy for Small Colorectal Polyps A Pragmatic Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];176(3):311–20. Available from: https://gi.org/journals-publications/ebgi/phil_march2023/

36. Rex DK, Hassan C, Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. Gastrointest Endosc [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Oct 1];86(2):253–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396276/

37. Oh CK, Cho YS, Lee SH, Lee BI. Anchoring endoscopic mucosal resection versus conventional endoscopic mucosal resection for large nonpedunculated colorectal polyps: a randomized controlled trial. Endoscopy [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Oct 1];55(2):158–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750321/

38. Asai S, Fujimoto N, Tanoue K, Akamine E, Nakao E, Hashimoto K, *et al.* Water immersion colonoscopy facilitates straight passage of the colonoscope through the sigmoid colon without loop formation: randomized controlled trial. Dig Endosc [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];27(3):345–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25413483/

39. Chandan S, Bapaye J, Khan SR, Mohan BP, Ramai D, Dahiya DS, *et al*. Safety and efficacy of underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: Systematic review and meta-analysis of RCTs. Endosc Int Open [Internet]. 2023 Aug [cited 2025 Oct 1];11(8):E768. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10431976/

40. Chowdhury AR, Kim JS, Xu M, Tom C, Narala R, Kong N, *et al.* Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Endosc Int Open [Internet]. 2023 Oct [cited 2025 Oct 1];11(10):E935–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37818454/

41. Kandel P, Hussain M, Yadav D, Dhungana SK, Brahmbhatt B, Raimondo M, *et al.* Post-EMR for colorectal polyps, thermal ablation of defects reduces adenoma recurrence: A meta-analysis. Endosc Int Open [Internet]. 2022 Oct [cited 2025 Oct 3];10(10):E1399–405. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1922-7646

42. Lenz L, Martins B, Andrade de Paulo G, Kawaguti FS, Baba ER, Uemura RS, *et al.* Underwater *versus* conventional EMR for nonpedunculated colorectal lesions: a randomized clinical trial. Gastrointest Endosc [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Oct 3];97(3):549–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36309072/

43. O'sullivan T, Cronin O, Van Hattem WA, Mandarino FV, Gauci JL, Kerrison C, *et al.* Cold versus hot snare endoscopic mucosal resection for large (≥15 mm) flat non-pedunculated colorectal polyps: a randomised controlled trial. Gut [Internet]. 2024 Oct 7 [cited 2025 Oct 3];73(11):1823–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38964854/

44. Jacques Jérémie, Schaefer M, Wallenhorst T, Rösch T, Lepilliez V, Chaussade S, *et al*. Endoscopic En Bloc *Versus* Piecemeal Resection of Large Nonpedunculated Colonic Adenomas A Randomized Comparative Trial. Ann Intern Med [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Oct 3];177(1):29–38. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-1812

45. Leung FW, Koo M, Jia H, Leung JW, Cadoni S, Falt P, *et al.* Water Exchange (WE) and Quality Improvement-Enhanced Advanced Adenoma Detection: A Pooled Data Analysis of 6 Randomized Controlled Trials. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Oct 3];54(3):212–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904682/

46. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M, Chaussade S, Bories E, Bulois P, *et al*. Critères de qualité de la coloscopie Et les membres des groupes de travail.

47. Rex DK, Anderson JC, Butterly LF, Day LW, Dominitz JA, Kaltenbach T, *et al*. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Oct 3];100(3):352–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39177519/

48. Kandel P, Wallace MB. Should We Resect and Discard Low Risk Diminutive Colon Polyps. Clin Endosc [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Oct 3];52(3):239. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6547333/

5

Les cinq points forts

- Le cancer colorectal d'intervalle (CCRi) correspond à un cancer découvert entre deux examens de surveillance programmés. Son taux est stable, autour de 4 %.
- Les situations à risque doivent être connues : coloscopies difficiles, localisations coliques droites, région sus anale et segments diverticulaires, présence de lésions festonnées, plages dysplasiques dans un contexte de MICI.
- Les lésions manquées au cours d'une coloscopie sont un des principaux facteurs de risque du CCRI. Les critères de qualité doivent être atteints et documentés dans les comptes rendus d'endoscopie.
- La résection incomplète est un des facteurs de risque des CCRi. De nouvelles techniques ont prouvé leur efficacité et leur sureté pour la résection R0 des polypes.
- La connaissance de nos taux de détection d'adénomes et de lésions festonnées ainsi qu'une formation continue régulière doit rentrer dans nos pratiques professionnelles.

NOTES

Gastrostomie per cutanée endoscopique (GPE) : quelles techniques pour quels patients ?

Laurent COSTES

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun - 94000 CRÉTEIL (France)
laurent.costes@chicreteil.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les techniques et leurs indications et contre-indications
- Savoir prévenir et gérer les complications immédiates et à moyen terme
- Connaître les modalités de changement et de retrait d'une GPE

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Gastrostomie ; Formation ; Naso-gastroscope.

ABRÉVIATIONS

GPE : Gastrotomie per cutanée endoscopique

Introduction

La gastrostomie est une technique ancienne qui peut être réalisée par voie endoscopique (GPE), radiologique (GPR) ou plus rarement chirurgicale. En endoscopie, la méthode « pull » est la plus utilisée (sonde tirée de dedans en dehors par un fil). Il existe aussi une méthode « introducteur » ou la sonde est posée directement de dehors en dedans. Cette méthode est possible sous contrôle endoscopique ou radiologique. L'évaluation du risque de l'anesthésie générale et la présence d'une sténose du tube digestif haut vont conditionner le choix de la technique.

Connaître les techniques, leurs indications et contre-indications

La pose est réalisée dans une salle de bloc avec des conditions d'asepsie. Le personnel doit porter un masque chirurgical (type IIR) avec une tenue stérile pour le praticien qui réalise la partie cutanée. L'utilisation de champs stériles est recommandée. Un bain de bouche (polyvidone iodée) est recommandé avant la pose d'une sonde selon la méthode « Pull ». Le patient doit avoir une peau propre (douche au savon la veille et le matin de l'examen). L'utilisation de la chlorhexidine est recommandée pour la désinfection cutanée avant la mise en place des champs.

La technique de pose « PULL » est la plus classique. Sous anesthésie générale on réalise une gastroscopie avec transillumination de la paroi gastrique. Il faut pouvoir passer un gastroscope standard afin de s'assurer d'avoir assez de place lors de la descente de la collerette de la sonde. Le passage de la sonde par la cavité buccale nécessite une antibioprophylaxie (4). En cas de cancer ORL ou œsophagien, le risque de dissémination de cellules cancéreuses au niveau du point de ponction abdominal est débattu. D'anciennes études (2) avaient montré un risque de dissémination tumorale de 20 à 50 %. Une méta-analyse récente (3) estime le risque à 1/1000. Cette technique n'est pas possible en cas de sténose œso-cardiale.

La méthode « introducteur » peut être réalisée par voie radiologique (non abordée dans ce texte) ou sous contrôle endoscopique. La réalisation se fait sous anesthésie générale. Des poses sous anesthésie locales sont décrites. Il suffit de

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

Indications de pose de gastrostomie
Troubles de la déglutition (origine neurologique, ORL, neuro-dégénérative, pneumopathies d'inhalation à répétition…) Sclérose latérale amyotrophique (1)
Dysphagie (sténose bénigne ou tumorale de l'œsophage, cancer ORL, séquelle de radiothérapie…)
Dénutrition (mucoviscidose, cancer, maladies chroniques, séquelles anoxie cérébrale…) si le délai est supérieur à 4 à 6 semaines

Contre-indications
Absolues • Troubles sévères de l'hémostase • Ascite • Obésité avec absence de transillumination gastrique **Relatives** • Hypertension portale (scanner recommandé pour évaluer la présence de varices péri-gastriques) • Dénutrition sévère (renutrition recommandée 7 jours avant par sonde de nutrition entérale) • Gastrectomie • Valve de dérivation ventriculo-péritonéale

pouvoir passer un naso-gastroscope de 6 mm pour pouvoir réaliser le geste (pose possible en cas de tumeur ORL ou œsophagienne obstructive). Il est également possible de dilater une sténose bénigne de l'œsophage et de poser lors de la même intervention une gastrostomie. L'examen, réalisé sous CO_2, commence par une transillumination gastrique. En appuyant avec un doigt sur la paroi abdominale, on doit pouvoir voir l'empreinte du doigt en intra-gastrique. Le premier temps est la gastropexie avec la pose de trois ancres en forme de triangle de 1 à 2 cm de côté. Il existe au moins deux kits de pose Asept Inmed, Quint-Fonsegrives, France (dilatation à 20Fr pour pose de sonde de 16Fr et pour la pédiatrie dilatation à 14Fr pour pose de sonde de 12Fr) et Fresenius Kabi, Sèvres France (trocart avec gaine pelable 16Fr pour pose de sonde 15Fr). Avant la pose de la première ancre, il est conseillé de bien vérifier la zone de ponction en posant un doigt sur la peau et en regardant son empreinte en intra-gastrique. Il est important de communiquer avec le deuxième opérateur pour avoir la bonne distension gastrique.

Il est possible de poser soit une sonde à ballonnet (il est conseillé d'utiliser la même marque pour le kit de pose et pour la sonde) soit une sonde de Mic-Key (Asept Inmed, Quint-Fonsegrives, France) qui est un bouton. Cette sonde est très utilisée en pédiatrie pour éviter d'avoir une tubulure à l'extérieure de la cavité abdominale. La pose d'une sonde de Mic-Key nécessite de mesurer l'épaisseur de la paroi (passage d'un mesureur sur fil guide prévu dans le kit de pose). Il faut avoir en stock des sondes adaptées pour les différentes épaisseurs de paroi abdominale (et de bon diamètre).

La technique « introduceur » nécessite un apprentissage avant de la réaliser en autonomie (observations, entraînement sur estomac en plastique puis pose supervisée).

Le taux de succès pour les deux techniques est de plus de 95 %.

À l'inverse de la méthode « Pull », l'antibioprophylaxie n'est pas consensuelle avec la technique « introducteur » en l'absence de passage par la cavité buccale pour la sonde. Concernant les antiagrégants et anticoagulants (5), seule la poursuite de l'acide acétylsalicylique est possible.

Complications

Les 2 principales complications lors de la pose avec la méthode « introducteur » sont :

- les plaies de la partie controlatérale de l'estomac (soit par une aiguille lors de la pose des ancres ou par le trocart, soit par le dilatateur : il faut pousser suffisamment le fil guide pour éviter cette complication). Une pose sous contrôle endoscopique doit permettre de sécuriser le geste.
- des douleurs au niveau de la sonde parfois associées à une incarcération de la sonde dans la paroi gastrique ; pour l'éviter il ne faut pas trop serrer les ancres, et ne pas trop serrer la collerette de la sonde.

Le pneumopéritoine est devenu rare depuis l'utilisation systématique de l'insufflation avec du CO_2. Il y a un faible risque de péritonite (2 %) avec la technique « introduceur » probablement majoré en début d'apprentissage. La principale complication est infectieuse. On retrouve plus d'infections péri-stomiales (6,7) avec la méthode « Pull » car la sonde traverse la cavité buccale.

Pour les deux techniques, le taux de complication infectieuse est hétérogène en fonction des études (jusqu'à 50 %). L'abcès de paroi au niveau du site de ponction est la principale complication infectieuse à moyen terme (jusqu'à 5 %). Il y a également jusqu'à 4 % de complication hémorragique. Les complications plus rares sont une perforation colique, un iléus réflexe, une péritonite favorisée par une traction excessive de la sonde, des fuites péri-stomiales (favorisée par une sonde trop peu serrée), une impaction de la sonde dans la paroi.

La réalisation d'un scanner abdominal est recommandée en cas de douleur abdominale inhabituelle.

Deux méta-analyses (8,9) retrouvent des taux de complications similaires entre la voie radiologique et la voie endoscopique avec une durée de pose un peu plus courte pour la voie endoscopique.

Choix de la technique de pose

La méthode « introducteur » est privilégiée pour la pédiatrie (10) (car elle permet de poser un bouton en première intention) et cas de sténose œso-cardiale ou de tumeur ORL. Pour les patients avec des pathologies cardiaques, pulmonaires, neurologiques ou des tumeurs ORL, une évaluation du risque anesthésique doit permettre de choisir entre une pose sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale. Sous anesthésie locale, la pose par voie radiologique est généralement préférée.

L'information du patient est réalisée en amont de la pose pour expliquer la technique et ses complications potentielles (il existe une fiche d'information réalisée par la Société Française d'endoscopie et la Société Francophone Nutrition Clinique et métabolique) et surtout-après la pose pour expliquer le fonctionnement notamment concernant la manipulation de la sonde, et les soins d'hygiène locaux. Le patient doit également connaître les signes d'alerte et comment contacter la structure de soin ou un personnel soignant en cas de dysfonctionnement. En cas de chute accidentelle de la sonde, une sonde doit être remise le plus rapidement possible afin que l'orifice ne se referme pas. Une attention toute particulière est à prendre dans les 3 à 4 premières semaines qui suivent la pose d'une sonde avec la méthode introducteur. En cas de chute de la sonde ou en cas d'indication à enlever la sonde (infection de paroi...), la gastropexie peut ne pas être cicatrisée, il peut y avoir un risque de faux trajet dans le péritoine en cas de pose d'une nouvelle sonde.

Après la pose, de l'eau peut être passée au bout de 2 heures puis rapidement dans les 6h la nutrition entérale. Le personnel du service doit être formé à l'utilisation de la gastrostomie. L'éducation du patient doit permettre de réduire les complications concernant le rinçage de la sonde après passage de médicament, les soins d'hygiène de l'orifice de gastrostomie (lavage avec de l'eau et du savon puis bien sécher sous la collerette, absence de pansement occlusif, tourner la sonde de 360 degrés pour éviter les adhérences), les signes devant faire consulter rapidement, et la conduite à tenir en cas de perte de la sonde.

Le GIFE (Groupement Infirmier pour la Formation en Endoscopie) propose un programme de formation distanciel à destination des IDE.

Modalités de changement et de retrait

Pour les sondes posées selon la méthode « Pull » il n'y a pas de préconisation sur le rythme de changement. La sonde peut rester placée longtemps et remplacée en cas de nécessité. L'ablation est réalisée selon la recommandation du fabricant : soit par traction de la sonde pour extraire la collerette à travers l'orifice cutané, soit en coupant la sonde et en récupérant la collerette par voie endoscopique avec une anse. Pour les sondes posées avec la méthode introducteur, les fabricants préconisent un changement tous les 3-4 mois. Le changement est très simple car il suffit de dégonfler le ballonnet pour retirer la sonde puis de remettre une nouvelle sonde.

Conclusion

Il est important de structurer le circuit de pose des gastrostomies. L'évaluation du risque anesthésique, l'obstruction du tube digestif haut, les compétences locales vont conditionner le choix de la technique. L'éducation du patient et la formation du personnel doivent permettre de limiter les complications après la pose en organisant le parcours du patient.

Bibliographie

1. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, *et al*. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024 Jun;31(6):e16264. doi: 10.1111/ene.16264. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38470068; PMCID: PMC11235832
2. Ellrichmann M, Sergeev P, Bethge J, Arlt A, Topalidis T, Ambrosch P, *et al*. Prospective evaluation of malignant cell seeding after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with oropharyngeal/esophageal cancers. Endoscopy. 2013 Jul;45(7):526-31. doi: 10.1055/s-0033-1344023. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23780843.
3. Tumor implantation following percutaneous endoscopic gastrostomy insertion for heand and neck and esophageal cancer: Review of the literature. Nicholas P Rowell. Head Neck. 2019 Jun; 41(6): 2007-2015
4. Karsenti D, Gincul R, Belle A, *et al.* Antibioprophylaxie en endoscopie digestive. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2023 ; 30 : 891-901
5. Karsenti D, Fassler I, Barret M, *et al.* Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (document SFED 2023à partir des recommandations BSG/ESGE 2021). Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2023 ; 30 :283-292.
6. Outcomes and complications of radiological gastrostomy *vs.* percutaneous endoscopic gastrostomy for enteral feeding: an updated systematic review and meta-analysis. Ahmed Z, Iqbal U, Aziz M, et al. Gastroenterology Res. 2023 Apr; 16(2): 79-91
7. Boeykens K, Duysburgh I. Prevention and management of major complications in percutaneous endoscopic gastrostomy. BMJ Open Gastroenterol. 2021 May;8(1):e000628. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000628. PMID: 33947711; PMCID: PMC8098978.
8. Meine MC, Tusato IH, Hoffmeister N, Meine GC. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy for enteral feeding: A systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2024 Aug;48(6):667-677. doi: 10.1002/jpen.2646. Epub 2024 May 28.
9. Ahmed Z, Iqbal U, Aziz M, Arif SF, Badal J, Farooq U, *et al.* Outcomes and Complications of Radiological Gastrostomy vs. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy for Enteral Feeding: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology Res. 2023 Apr;16(2):79-91. doi: 10.14740/gr1593. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37187550; PMCID: PMC10181338.
10. Homan M, Hauser B, Romano C, Tzivinikos C, Torroni F, Gottrand F, *et al.* Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children: An Update to the ESPGHAN Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Sep 1;73(3):415-426

4

Les quatre points forts

- Une évaluation préalable du risque anesthésique et d'obstruction des voies aériennes en cas de tumeur ORL doit permettre de guider la technique de la pose de la sonde de gastrostomie percutanée endoscopique (GPE).
- Le passage du naso-gastroscope permet la pose d'une sonde de gastrostomie selon la méthode « introducteur » en cas de sténose du tube digestif haut ou de tumeur ORL.
- L'éducation et l'information du patient ont pour objectif de réduire les complications après la pose.
- L'organisation du parcours patient doit prendre en compte les compétences locales et la maitrise des techniques « push » et « pull ».

Quand faut-il proposer la dissection sous-muqueuse d'un polype colorectal ?

Jérôme RIVORY

Service d'hépato-gastroentérologie, Centre hospitalier universitaire Edouard Herriot, Hospices civiles de LYON, 5 place d'Arsonval - 69003 Lyon (France)

jerome.rivory@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir différencier les indications de mucosectomie versus la dissection sous muqueuse
- Savoir adresser un patient à un centre expert et/ou indiquer une prise en charge chirurgicale d'emblée
- Connaître les critères histologiques de résection curative d'une dissection sous muqueuse
- Savoir discuter un traitement complémentaire en cas de résection potentiellement non curative

LIENS D'INTÉRÊT

Olympus ; Boston scientific ; Cook medical ; Atract device and co ; 3D-Matrix.

MOTS-CLÉS

Dissection sous muqueuse ; polype colorectal ; mucosectomie.

ABRÉVIATIONS

DSM : dissection sous muqueuse ;
R0 : exérèse complète confirmée par l'histologie avec des marges latérales et profondes saines ;
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ;
LST : laterally spreading tumors.

Introduction

La dissection sous muqueuse (DSM) est une technique relativement ancienne, développée il y a plus de 20 ans au Japon, qui permet la résection de la majorité des lésions superficielles du tube digestif. Il a rapidement été possible de réséquer les lésions du rectum puis les lésions coliques, plus difficiles et plus risquées à traiter, du fait de la finesse de la paroi colique, de la manœuvrabilité médiocre de l'endoscope et du risque de péritonite en cas de perforation. Les premières études françaises (1) ont rapporté des résultats insuffisants et nombre d'entre nous ont douté des promesses de cette technique exigeante et de sa diffusion au-delà du Japon. Grâce au soutien des sociétés savantes (SFED et SNFGE) et à la persévérance des endoscopistes, la communauté des hépato-gastroentérologues français a réussi à disposer de cette technique en pratique courante. Chaque praticien peut trouver dans sa région un centre réalisant cette technique de façon sûre et efficace. L'objectif principal est de surseoir à des résections chirurgicales inutiles avec, pour mission, une résection curative avec préservation d'organe. Il est néanmoins nécessaire de préciser la place de cette technique coûteuse, difficile et chronophage. Il nous faut donc réguler et raisonner les indications en déterminant quelles lésions doivent en bénéficier en s'appuyant sur les recommandations européennes même si celles-ci ne sont pas parfaitement adaptées à l'expertise française et sont en cours de reformulation par la SFED.

L'enjeu majeur est de proposer une prise en charge adaptée qui assure une résection curative, prévient le risque de récidive locale et évite une chirurgie inutile.

En effet, la chirurgie colorectale conserve une morbidité élevée de 20 (2) à 40 % (3), avec une mortalité variant selon les études de 0,7 (2) à 5 % (4).

La DSM représente une avancée majeure dans la stratégie thérapeutique des polypes colorectaux, en permettant une résection en bloc avec analyse histologique exhaustive.

Cet article propose une synthèse pratique pour différencier les indications de mucosectomie, de DSM ou de chirurgie, ainsi que pour préciser les critères histologiques curatifs et la conduite à tenir en cas de résection incomplète.

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

Indications de dissection sous muqueuse

L'intérêt de la dissection pour les lésions colorectales est triple :

- Résection carcinologique en bloc et histologie optimale,
- Réduction du risque de récidive locale,
- Résection des lésions en cas de situation complexe (MICI, appendice, diverticule, anastomose, récidive, etc.).

Pour une résection carcinologique optimale

Les lésions néoplasiques du côlon sont des lésions évolutives, allant d'une lésion bénigne à une lésion dégénérée localement puis à une maladie potentiellement métastatique régionale ou générale. Cette transformation est focale et non formellement reliée à la taille de la lésion. En cas de lésion dégénérée, pour affirmer le caractère curatif d'une résection endoscopique, il est indispensable de pouvoir affirmer le caractère complet R0 de la résection avec, sur le plan histologique, des marges saines latéralement et en profondeur.

Pourtant, sur le plan carcinologique la dissection ne bénéficierait qu'aux lésions avec cancer en particulier sous muqueux. C'est ainsi que les recommandations européennes proposent de disséquer les cancers sous-muqueux superficiels dès lors que les techniques de résection standard à l'anse ne permettent pas une résection R0 (5).

Idéalement, il faudrait pouvoir sélectionner les lésions avec envahissement sous muqueux en se basant sur les classifications connues. Malheureusement il est actuellement impossible d'estimer précisément le risque de cancer sous muqueux d'un polype colorectal même en maîtrisant la chromo-endoscopie et les classifications avancées.

Nous devons donc sélectionner les lésions à risque et positionner au mieux le curseur afin de ne pas disséquer trop de lésions bénignes d'un côté, et ne pas fragmenter des cancers sous muqueux de l'autre.

En effet, la résection fragmentée d'un polype, avec une petite zone de cancer invasif non identifiée, pourrait compromettre l'analyse anatomo-pathologique des critères de curabilité. Cette résection serait jugée alors non curative nécessitant une chirurgie complémentaire pour une lésion en réalité à faible risque métastatique.

Sélection des lésions à risques d'invasion sous muqueuse ?

La société européenne d'endoscopie recommande qu'un examen diagnostic avancé avec chromoendoscopie virtuelle soit réalisé avant tout traitement d'une lésion colorectale non pédiculée (6).

L'analyse diagnostique de toute lésion muqueuse permet d'évaluer sa nature et de prédire l'histologie finale. Cette caractérisation endoscopique impose la maîtrise de la chromoendoscopie et l'acquisition des éléments essentiels afin d'appliquer les classifications connues et de proposer le traitement le mieux adapté.

L'écho endoscopie ne permet pas de prédire la dégénérescence et la profondeur d'invasion sous muqueuse (7). Elle peut présenter un intérêt pour une lésion invasive profonde de manière évidente (ulcère tumoral ou un caractère ulcéro-bourgeonnant, CONECCT III, JNET III) pour affirmer le stade T2 ou T3 et/ou la présence de ganglions suspects.

Les points indispensables pour classer les lésions et estimer le résultat anatomopathologique final sont : (8)

- La forme [classification de Paris (9) et classification des laterally spreading tumors (LST) (10)] ;
- La couleur [classification de Nice (11)] ;
- La taille ;
- Le relief muqueux et vasculaire en particulier des zones suspectes.

Malgré tout, la connaissance de l'ensemble des classifications, leur maîtrise et leur mise en pratique en temps réel lors de la découverte d'une lésion sont très difficiles.

Pour pallier ces difficultés, la classification française CONECCT propose une synthèse des classifications connues et validées afin d'essayer de prédire l'histologie finale et surtout proposer la résection la plus adaptée (12). *(Figure 1)*

Les lésions plus évoluées CONECCT III imposent une chirurgie d'emblée avec curage.

À l'inverse, le risque de cancer T1 est quasi négligeable et ne peut par lui-même justifier d'une résection monobloc systématique d'un point de vue carcinologique pour :

- Les lésions festonnées sans anomalie visible CONECCT IS ;
- Les LST granulaires homogènes CONECCT IIA.

Il faut donc proposer une dissection sous muqueuse colo-rectale en cas d'impossibilité d'être monobloc à l'anse pour des lésions à risque :

- Les lésions classées CONECCT IIC à risque de cancer T1 est supérieur à 5 %).
  - Polypes dont l'aspect macroscopique correspond à :
    - > LST granulaires avec macronodule (8 à 18 %) ;
    - > LST non granulaires à forme surélevée (20 %) ;
    - > LST non granulaires à forme pseudodéprimée (47 %).
  - Polypes avec une zone suspecte :
    - > Relief irrégulier, que ce soit sur le plan muqueux (Kudo Vi) ou vasculaire (Sano IIIa).
- Les lésions CONECCT IIC+ : la dissection à visée diagnostique reste possible et à considérer pour ces lésions borderline très à risque :
  - Polypes avec zone amorphe et avasculaire suspecte de cancer profond mais de moins de 10 mm.

En effet, la dissection diagnostique est une alternative à une résection chirurgicale d'emblée. Lorsque cette stratégie est proposée, près de 25 % des patients auront une résection curative (T1 à très bas risque), et 20 % une résection de lésion T1 à bas risque de récidive (13). Des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette attitude et mieux prédire le risque individuel des patients en fonction de critères liés à la lésion et au patient en particulier pour les patients avec un risque chirurgical élevé.

Figure 1 : Synthèse des classifications connues et validées

CONECCT v 2.1	0E Néoplasie neuroendocrine	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	Colorectale	Colorectale	Colorectale	Colorectale	Colorectale
Aspect macroscopique	Lésion sous muqueuse	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	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	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)	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)	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

Pour limiter le risque de récidive locale

Malgré l'amélioration des techniques de résection fragmentée (piece meal) des lésions colorectales avec en particulier l'ablation thermique des berges, le risque de récidive reste supérieur à 5 % dans la majorité des études comme cela a été montré en France de façon prospective par des centres experts en résection, dans un essai contrôlé randomisé (14). Dans ce même essai comme dans les résultats des méta-analyses internationales (15-17) la dissection permet quant à elle de limiter les récidives (0,6 % *vs*. 5,2 %) avec un taux de récidive nulle en cas de résection R0 permettant donc d'éviter des contrôles coloscopiques précoces.

En revanche, en cas de résection fragmentée, une endoscopie de surveillance à 6 puis 18 mois est recommandée pour le risque de récidive (18). Cela impose à nos patients des examens répétés et coûteux.

D'un point de vue environnemental, une stratégie basée sur la DSM présentera également une supériorité en termes d'impact écologique en diminuant les contrôles (19).

Pour autant, il n'est actuellement pas possible de proposer une résection R0 de tous les polypes colorectaux. La morbidité de la dissection reste trop élevée pour proposer systématiquement cette technique pour des lésions sans risque carcinologique en dehors de centre pouvant justifier de résultats de performance élevés en DSM.

Ces résections peuvent s'avérer très chronophages. En effet, la courbe d'apprentissage de la dissection sous muqueuse est très longue et la vitesse de résection très variable. Au sein de la cohorte française Fecco, les vitesses moyennes peuvent varier d'un opérateur à l'autre d'une moyenne de 10 mm^2/min à plus de 60 mm^2/min, soit pour une lésion de 5 cm (2 000 mm^2) de 33 min à 3h20.

Le choix de la technique de résection pour des lésions de grande taille sans risque de dégénérescence est donc laissé à l'appréciation de l'opérateur et à ses compétences techniques.

Le débat d'expert concernant le choix entre mucosectomie piece meal ou dissection sous muqueuse reste donc dépendant des capacités de chaque expert à réaliser une résection de qualité dans un temps acceptable (pour le patient, son équipe et la collectivité), avec des résultats comparables aux données de la littérature, sans morbidité excessive.

- La mucosectomie fragmentée avec ablation thermique des berges reste une méthode simple, fiable, rapide et efficace sous réserve :
  - D'une caractérisation minutieuse afin de ne pas méconnaître une zone dégénérée, qui imposerait une résection monobloc ;
  - De soumettre le patient aux contrôles préconisés à 6 et 18 mois, (18) ;
  - De connaître les critères permettant de prédire un risque d'échec, de complication et de récidive comme le score SMSA (Size, Morpholgy, Site, Access) (20).

- Dans des mains expertes, la dissection sous muqueuse présente quant à elle des avantages certains. En France, la diffusion des compétences est permise par les programmes de formation de la SFED et les améliorations techniques permettant de l'envisager en première intention pour la majorité des lésions de grande taille.

Dans le rectum, la plus grande sécurité et la facilité de la dissection imposent de la proposer systématiquement même en cas de lésion d'allure bénigne (21).

Pour un succès en cas de résection endoscopique difficile

Dans certaines situations la résection à l'anse est techniquement difficile, voire impossible du fait de l'impossibilité de saisir l'ensemble de la lésion ou d'agripper la lésion. La dissection sous muqueuse permet de se soustraire à certaines contraintes techniques.

Le cas le plus fréquent concerne les lésions pédiculées (pied court ou large) ou partiellement pédiculées de grande taille, parfois difficiles à exposer en totalité et pouvant occlure partiellement ou en totalité la lumière digestive. Pourtant ces lésions sont fréquemment dégénérées et la résection monobloc, voire R0 s'impose. Si la prédiction de résection R0 est incertaine, la dissection doit s'envisager comme une alternative efficace et sûre pour une résection complète et une analyse anatomopathologique de qualité.

Dans d'autres situations, la dissection sous muqueuse même complexe et techniquement difficile s'avère être la solution alternative aux autres techniques endoscopiques.

Les patients porteurs de lésions considérées comme techniquement difficilement résécables ne doivent plus être adressés en chirurgie sans réévaluation par un opérateur expert au vu de la morbi-mortalité de cette dernière (22-24).

Ces situations peuvent être liées à des contraintes anatomiques ou à un tissu remanié avec fibrose dont voici une liste non exhaustive :

Appendice : La résection endoscopiques des néoplasies appendiculaires a longtemps été contre-indiquée du fait d'un risque supposé élevé de complications. Chez les patients appendicectomisés, plusieurs solutions endoscopiques sont désormais proposées comme la DSM ou avec FTRD (Full thickness resection device). La dissection sous-muqueuse avec traction est la technique alternative à la chirurgie, pour les patients non appendicectomisés, (contre-indication au FTRD). En centre expert, le profil d'efficacité et de sécurité de la DSM appendiculaire apparaît satisfaisant (taux de R0 de 80,4 %, 4,5 % de perforation retardée et 1,8 % d'appendicite) (25).

Récidive : Les récidives adénomateuses fréquentes après résection incomplète ou fragmentée sont souvent difficiles à traiter du fait de la fibrose induite par les précédents traitements. Les traitements à l'anse sont souvent difficiles et de nouveau à risque de résection incomplète. La dissection sous-muqueuse est une des solutions radicales pour affirmer la résection complète et éviter des contrôles itératifs. Une étude prospective française comparant la dissection sous-muqueuse (DSM) au FTRD pour ces lésions a montré un taux de résection R0 de 83,3 % dans le groupe DSM contre 77,6 % dans le groupe FTRD (p= 0,24) (26).

MICI : Bien que la place de la résection endoscopique des lésions dysplasiques dans les MICI restent à préciser, la dissection sous-muqueuse proposée en centre expert semble permettre des taux de résection R0 plus élevés de l'ordre de 84 % que celui rapporté dans les séries de mucosectomie considéré jusqu'alors comme insuffisant (27).

Autres localisations ou situations favorables à la dissection sous-muqueuse : valvule, diverticule, anastomose chirurgicale, marge anale, zone radiothérapée, etc.

Adresser un patient à un centre expert et/ou indiquer une prise en charge chirurgicale d'emblée.

Indication chirurgicale pour une lésion dégénérée

Il n'y a désormais pas vraiment de limite technique à la résection des lésions colorectales en particulier grâce à la dissection sous muqueuse. La taille ou la localisation ne sont pas des critères devant faire proposer une chirurgie d'emblée. Il est de ce fait inacceptable en 2025 d'indiquer une chirurgie carcinologique pour une lésion dont on n'est pas convaincu du caractère dégénéré en profondeur et d'un risque ganglionnaire élevé.

À l'avenir, de nouvelles stratégies devraient même s'imposer pour repousser les indications de chirurgie d'emblée. Les résections par dissection intermusculaire sont déjà possibles dans le rectum pour des lésions dégénérées avec envahissement profond (28) (29).

Ainsi les seules lésions nécessitant d'emblée une chirurgie carcinologique sont celles présentant : (TNCD 2025)

- des critères évidents d'invasion profonde comme un caractère ulcéré (Paris III),
- un caractère bourgeonnant ou sténosant,
- des critères moins évidents à confirmer par avis d'expert comme la présence d'une zone de relief muqueux absent ou amorphe et avasculaire (CONECCT III, JNET III, Kudo Vn, Sano IIIb) dépassant 10 mm.

Pour ces lésions, l'endoscopiste doit réaliser des biopsies (au moins 6 selon les recommandations), ciblées dans les zones les plus suspectes et évaluer la résécabilité après bilan d'extension et l'opérabilité du patient.

Adressage en centre expert

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis d'un centre expert en documentant la lésion par des photos ou des vidéos adaptées.

Même pour des experts confrontés à plusieurs lésions à risque par jour, l'estimation du risque de lésion dégénérée est imparfaite. Il est donc évident que cette estimation sera encore moins bonne pour des non experts confrontés beaucoup moins souvent à ce type de lésion et aux difficultés d'appliquer en temps réel les classifications connues ou non. La plus grande difficulté est de repérer les zones les plus pathologiques pouvant faire basculer une lésion bénigne vers une lésion à risque ainsi que de produire les images

adéquates pour l'affirmer. L'étape essentielle et probablement la plus difficile est donc l'analyse et la documentation par photos et/ou vidéo d'une lésion.

Les photos indispensables pour appliquer les classifications ont été bien définies en particulier lors de la création d'outil d'aide à la prise de décision de type conecctApp. Il est nécessaire d'avoir au minimum une photo :

- de loin en lumière blanche,
- de loin en chromoendoscopie,
- de la zone la plus péjorative : une photo de près en chromoendoscopie si possible avec un zoom ou en immersion idéalement avec un capuchon pour faciliter la mise au point.

Un nombre plus important de photos ou des vidéos aident l'analyse, la validation de l'indication ou au contraire la contre-indication de résection endoscopique. D'autres informations permettent aussi d'anticiper d'éventuelles difficultés prévisibles ou complications et de planifier au mieux une résection ultérieure. Il s'agira de données :

- liées à la lésion : taille, couleur, forme, aspect, classifications ;
- liées au patient : âge, indice de poids corporel, antécédents chirurgicaux et médicaux, traitement antiagrégant ou anticoagulant… ;
- liése à la coloscopie initiale : mode de préparation et qualité, difficulté technique, manœuvrabilité, localisation précise, position du malade…

Critères histologiques de résection curative après dissection sous-muqueuse

L'analyse anatomopathologique de la pièce de résection est déterminante pour statuer sur le caractère curatif ou non de la résection endoscopique. Malgré des critères parfaitement définis et connus par la communauté d'anatomopathologistes, ce gold standard reste un résultat perfectible comme l'est notre caractérisation et l'analyse n'est à ce jour pas parfaitement reproductible.

La pertinence scientifique ayant permis de mesurer le poids de chaque critère histologique afin d'estimer le risque métastatique est faible pour plusieurs raisons :

- Les données « historiques » sont principalement basées sur l'analyse de pièce chirurgicale pour lesquelles l'analyse anatomopathologique était moins précise que celle d'une pièce de dissection.
- La reproductibilité inter-anatomopathologique pour la recherche d'invasion lymphovasculaire ou de budding est mauvaise alors qu'ils sont parmi les critères les plus impactants pour une chirurgie complémentaire.
- Les techniques de mesure de la profondeur d'invasion ne sont pas toujours similaires.

Résultats histologiques

Adénome non dégénéré

La résection est curative si elle est R0.

Adénocarcinome intra-muqueux (Tis)

Le risque d'invasion métastatique ganglionnaire est considéré comme nul pour les adénomes et les adénocarcinomes intra-muqueux sans devoir tenir compte du caractère différencié ou non ou de la présence d'emboles. (Recommandations ESGE 2022) (30). Ainsi en l'absence de franchissement de la musculaire muqueuse toute résection sera curative sauf si la résection est sans marge (non R0). Dans ce cas un contrôle à 6 et 18 mois sera nécessaire.

Adénocarcinome sous-muqueux

En cas de franchissement de la musculaire muqueuse et d'invasion de la sous-muqueuse, il existe un risque d'évolution ganglionnaire estimé selon différents critères dont le poids sera variable :

- Profondeur d'invasion ;
- Différenciation tumorale ;
- Emboles lympho-vasculaires, (infiltrat lymphovasculaire) ;
- Budding tumoral.

Estimation du risque ganglionnaire

Lésion à bas risque

Le risque ganglionnaire est considéré faible (<3 %) si tous les critères sont respectés avec une profondeur d'invasion sous muqueuse de moins de<1 000 µm. La résection par DSM est curative, malgré tout un bilan d'extension par TDM TAP initial est recommandé. La coloscopie de contrôle devra être réalisée à 1 an.

Lésion à haut risque

Le risque ganglionnaire devient élevé (> 15 %), non compatible avec une surveillance simple en cas de :

- Résection non R0 en profondeur (R1 vertical) ;
- Composante indifférenciée ;
- Infiltrat lymphovasculaire ;
- Budding significatif Bd2 ou Bd3 ;
- Infiltration sous muqueuse profonde.

Dans ce cas, la résection est non curative.

Lésion à risque intermédiaire

Le poids de chaque critère n'est pas parfaitement connu en particulier du fait des défauts de reproductibilité et des biais de mesure, d'échantillonnage ou de recueil des données dans les études scientifiques à disposition. Les analyses de pièces de chirurgie, de mucosectomie et plus récemment de dissection sous muqueuse ne sont pas parfaitement équivalentes avec parfois des pertes de données importantes. Ainsi l'estimation précise du risque ganglionnaire pour un infiltration de plus de 1 000 um sans autre critère est difficile avec un risque restant probablement faible entre 1 000 et 2 000 um.

Dans ce cas, une chirurgie complémentaire doit être discutée.

Cas particulier polype pédiculé

En cas de polype pédiculé, la classification de Haggitt est utilisée, une invasion limitée à la tête du polype (niveau d'infiltration 1 et 2) pouvant être considérée comme curative si les autres critères sont favorables. En cas d'infiltration dans le pédicule (niveau 3 et 4) le risque dépasserait 15 %.

Pour les polypes sessiles, la classification de Kikuchi ou la mesure directe de la profondeur d'invasion en microns sont privilégiées.

Traitement complémentaire en cas de résection potentiellement non curative

Lorsque l'un des critères de curabilité n'est pas atteint, la probabilité d'atteinte ganglionnaire augmente. Dans ce cas, la prise en charge doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

De plus en plus de centres ont mis en place des RCP dédiées aux tumeurs superficielles avec relecture des pièces de résection par des anatomopathologistes experts au préalable. Cette relecture apparaît d'autant plus importante que la reproductivité inter observateur n'est pas parfaite.

Comme vu précédemment, la pertinence scientifique ayant permis de mesurer le poids de chaque critère histologique dans le risque métastatique est perfectible. L'estimation du risque de métastase ganglionnaire est donc relativement imprécise et la décision en RCP devra tenir compte de différents autres facteurs individuels en particulier de l'âge, de la localisation, des comorbidités ou de facteur génétique (statut MSI).

Résection incomplète R1

En cas de marge latérale positive (R1), une reprise endoscopique peut être envisagée. En cas de marge profonde positive, la chirurgie est généralement préférée en raison du risque d'invasion résiduelle. (Option possible de dissection intermusculaire ou résection pleine épaisseur)

Risque ganglionnaire

Pour les lésions coliques, le seul traitement adjuvant évalué et donc à discuter est une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire après bilan d'extension et bilan d'opérabilité.

La décision de la RCP devra donc mettre en balance le risque chirurgical (selon les comorbidités) et le risque de métastases ganglionnaires.

La chirurgie colorectale a une morbidité de 20 % à 40 % (31) (3), avec une mortalité variant selon les études de 0,7 (2) à 5 % (4), avec des facteurs de risque de décès liés au patient (comorbidités vasculaires et neurologiques), le contexte de l'urgence, la chirurgie par laparotomie (*versus* laparoscopie) et possiblement liés aussi à la lésion (moindre morbi-mortalité pour des lésions à malignité limité [< T2)].

Concernant le risque ganglionnaire, comme vu précédemment il sera évalué selon la présence ou non des facteurs histo-pronostiques connus avec un poids variable en particulier pour la profondeur d'invasion.

Pour les lésions à haut risque une chirurgie complémentaire semble nécessaire et permettrait d'améliorer la survie à 5 ans (étude rétrospective, 87 % *vs.* 59 %) (32).

Pour les lésions à risque intermédiaire, la décision sera parfois délicate et pourrait être amenée à changer dans les années à venir.

En effet, la problématique actuelle est de savoir si cette chirurgie complémentaire protègerait réellement le patient après résection complète et R0 d'un cancer T1 à risque. La réponse n'est pas certaine et le doute persiste. D'après une étude japonaise récente comparant des cancers T1 à risque opérés et non opérés, le bénéfice en termes de survie spécifique au cancer à 5 ans n'était que de 1,8 % (99,7 % et 97,9 %) et le risque de métastase persisterait même après résection chirurgicale complémentaire (33).

Du fait de cette incertitude, les conclusions de la RCP ne peuvent être systématiquement formelles et devront être discutées avec le patient pour une décision éclairée et partagée.

Pour les patients fragiles ou lorsque le risque ganglionnaire reste faible (< 5 %), une surveillance rapprochée peut être une alternative acceptable.

Alternatives à la chirurgie carcinologique

Pour les lésions rectales, des travaux sont en cours concernant les possibilités de traitement adjuvant par radio chimiothérapie pour traiter le risque ganglionnaire (Étude néerlandaise TESAR).

Le TNCD propose ce traitement comme option chez les patients fragiles. Dans la dynamique actuelle de stratégie de conservation d'organe de type « watch and wait », la radio chimiothérapie peut être envisagée comme alternative à une chirurgie même si les données sont encore limitées.

Pour l'instant, aucune chimiothérapie adjuvante seule n'est couramment utilisée dans le côlon et ne peut remplacer une chirurgie. Une évaluation récente semblerait même montrer une diminution de la survie globale après chimiothérapie adjuvante. Elle pourrait par contre apporter un bénéfice chez certains malades présentant plusieurs facteurs de non-curabilité (34).

Conclusion

La maîtrise de la dissection sous muqueuse colo-rectale permet d'assurer la résection complète R0 des lésions coliques et donc de surseoir à des chirurgies inutiles. Elle permet d'estimer le risque de métastase ganglionnaire d'une lésion et s'intègrera à l'avenir dans des stratégies de moins en moins invasives de préservation d'organe. Des avancées concernant les traitements adjuvants et une meilleure compréhension du risque métastatique pourraient permettre de sélectionner encore mieux les patients pouvant réellement bénéficier d'une chirurgie carcinologique complémentaire.

Remerciements : Pr Mathieu Pioche, Dr Florian Rostain.

Références

1. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, *et al*. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. Endoscopy 2011; 43: 664–670. doi:10.1055/s-0030-1256413

2. de Neree Tot Babberich MPM, Bronzwaer MES, Andriessen JO, *et al*. Outcomes of surgical resections for benign colon polyps: a systematic review. Endoscopy 2019; 51: 961–972. doi:10.1055/a-0962-9780

3. Alves A, Panis Y, Mathieu P, *et al.* Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 509–514. doi:10.1016/s0399-8320(05)82121-9

4. Panis Y, Maggiori L, Caranhac G, *et al.* Mortality after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients. Ann Surg 2011; 254: 738–743; discussion 743-744. doi:10.1097/SLA.0b013e31823604ac

5. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2024. Endoscopy 2024; 56: 516–545. doi:10.1055/a-2304-3219

6. Bisschops R, East JE, Hassan C, *et al*. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. Endoscopy 2019; 51: 1155–1179. doi:10.1055/a-1031-7657

7. Kamigaichi Y, Oka S, Tanino F, *et al.* Novel endoscopic ultrasonography classification for assured vertical resection margin (≥500 μm) in colorectal endoscopic submucosal dissection. J Gastroenterol Hepatol 2022; 37: 2289–2296. doi:10.1111/jgh.16008

8. Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, *et al*. Magnifying Narrow Band Imaging (NBI) for the Diagnosis of Localized Colorectal Lesions Using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification. Oncology 2017; 93 Suppl 1: 49–54. doi:10.1159/000481230

9. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58: S3-43. doi:10.1016/s0016-5107(03)02159-x

10. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, *et al.* Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2014; 46: 435–449. doi:10.1055/s-0034-1365348

11. Kang YW, Lee JH, Lee JY. The Utility of Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic Classification in Predicting the Histologies of Diminutive Colorectal Polyps Using I-Scan Optical Enhancement: A Prospective Study. Diagnostics (Basel) 2023; 13: 2720. doi:10.3390/diagnostics13162720

12. Brule C, Pioche M, Albouys J, *et al*. The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions. United European Gastroenterol J 2022; 10: 80–92. doi:10.1002/ueg2.12194

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

14. Jacques J, Schaefer M, Wallenhorst T, *et al.* Endoscopic En Bloc Versus Piecemeal Resection of Large Nonpedunculated Colonic Adenomas : A Randomized Comparative Trial. Ann Intern Med 2024; 177: 29–38. doi:10.7326/M23-1812

15. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, *et al.* Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 104: 138–155. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.06.008

16. Arezzo A, Passera R, Marchese N, *et al*. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. United European Gastroenterol J 2016; 4: 18–29. doi:10.1177/2050640615585470

17. Shahini E, Passera R, Lo Secco G, *et al*. 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; 31: 835–847. doi:10.1080/13645706.2022.2032759

18. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J-M, *et al.* Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. Endoscopy 2020; 52: 687–700. doi:10.1055/a-1185-3109

19. Grau R, Cottinet P-J, Le M-Q, *et al*. Endoscopic En Bloc Versus Piecemeal Resection of Large Colonic Adenomas: carbon footprint post-hoc analysis of a randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2025; S1542-3565(25)00150-8. doi:10.1016/j.cgh.2025.01.009

20. Sidhu M, Tate DJ, Desomer L, *et al*. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. Endoscopy 2018; 50: 684–692. doi:10.1055/s-0043-124081

21. Alfarone L, Schaefer M, Wallenhorst T, *et al*. Impact of Annual Case Volume on Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection Outcomes in a Large Prospective Cohort Study. Am J Gastroenterol 2025; 120: 370–378. doi:10.14309/ajg.0000000000002952

22. Peery AF, Shaheen NJ, Cools KS, *et al.* Morbidity and mortality after surgery for nonmalignant colorectal polyps. Gastrointest Endosc 2018; 87: 243-250.e2. doi:10.1016/j.gie.2017.03.1550

23. Keswani RN, Law R, Ciolino JD, *et al.* Adverse events after surgery for nonmalignant colon polyps are common and associated with increased length of stay and costs. Gastrointest Endosc 2016; 84: 296-303.e1. doi:10.1016/j.gie.2016.01.048

24. Peery AF, Cools KS, Strassle PD, *et al*. Increasing Rates of Surgery for Patients With Nonmalignant Colorectal Polyps in the United States. Gastroenterology 2018; 154: 1352-1360.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.003

25. Figueiredo M, Yzet C, Wallenhorst T, *et al.* Endoscopic submucosal dissection of appendicular lesions is feasible and safe: a retrospective multicenter study (with video). Gastrointest Endosc 2023; 98: 634–638. doi:10.1016/j.gie.2023.06.024

26. Yzet C, Le Baleur Y, Albouys J, *et al*. Use of endoscopic submucosal dissection or full-thickness resection device to treat residual colorectal neoplasia after endoscopic resection: a multicenter historical cohort study. Endoscopy 2023; 55: 1002–1009. doi:10.1055/a-2116-9930

27. Zeng Q-S, Zhao Z-J, Nie J, *et al.* Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Dysplasia in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology Research and Practice 2022; 2022: 9556161. doi:10.1155/2022/9556161

28. Moons LMG, Bastiaansen BAJ, Richir MC, *et al.* Endoscopic intermuscular dissection for deep submucosal invasive cancer in the rectum: a new endoscopic approach. Endoscopy 2022; 54: 993–998. doi:10.1055/a-1748-8573

29. Van Der Schee L, Albers SC, Didden P, *et al*. Results of endoscopic intermuscular dissection for deep submucosal invasive rectal cancer: a three-year follow-up study. Gut 2025; gutjnl-2024-334612. doi:10.1136/gutjnl-2024-334612

30. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, *et al.* Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy 2022; 54: 591–622. doi:10.1055/a-1811-7025

31. de Neree Tot Babberich MPM, Bronzwaer MES, Andriessen JO, *et al*. Outcomes of surgical resections for benign colon polyps: a systematic review. Endoscopy 2019; 51: 961–972. doi:10.1055/a-0962-9780

32. Atsumi Y, Numata M, Watanabe J, *et al.* Long-term prognostic outcomes in high-risk T1 colorectal cancer: A multicentre retrospective comparison of surgery versus observation postendoscopic treatment. Colorectal Dis 2025; 27: e17269. doi:10.1111/codi.17269

33. Ouchi A, Komori K, Masahiro T, *et al*. How Does Omitting Additional Surgery After Local Excision Affect the Prognostic Outcome of Patients With High-risk T1 Colorectal Cancer? Ann Surg 2024; 279: 290–296. doi:10.1097/SLA.0000000000006092

34. Hsu AT-W, Wolf JH, D'Adamo CR, *et al*. Adjuvant chemotherapy in stage 1 colon cancer: Patient characteristics and survival analysis from the national cancer database. Surg Oncol 2024; 54: 102075. doi:10.1016/j.suronc.2024.102075

5

Les cinq points forts

- La dissection sous muqueuse (DSM) colique permet une résection carcinologique avec analyse anatomopathologique optimale. Elle limite le risque de récidive et les contrôles endoscopiques précoces.
- La DSM doit être proposée préférentiellement pour les lésions à risque significatif de dégénérescence non accessibles à une résection R0 à l'anse. Sauf lésion avec critères évidents d'invasion locorégionale, aucune chirurgie pour polype ne devrait être proposée sans avis auprès d'un centre expert en résection.
- La DSM permet de limiter les récidives (0,6% vs 5,2%) avec un taux de récidive nul en cas de résection R0 permettant d'éviter des contrôles coloscopiques précoces. En cas de résection fragmentée, une endoscopie de surveillance à 6 puis 18 mois est recommandée.
- Les critères pour une résection curative sont le caractère R0, le caractère bien ou modérément différencié, l'absence d'envahissement profond de la sous-muqueuse, l'absence d'emboles lympho-vasculaires et un budding tumoral absent ou faible (<Bd2).
- Lorsque la résection d'une lésion colique est considérée non curative, le seul traitement complémentaire validé est une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire après bilan d'extension et d'opérabilité. Cette décision sera confirmée en RCP.

Faut-il réséquer tous les polypes duodénaux ?

Julien BRANCHE

Service des Maladies de l'appareil digestif, Hôpital Huriez, CHU Lille, rue Polonovski - 59037 LILLE (France)
julien.branche@chu-lille.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la démarche diagnostique devant un polype duodénal
- Savoir évoquer une polypose et les diagnostics différentiels
- Connaître les indications et les modalités de résection endoscopique
- Connaître et savoir gérer les complications potentielles liées à la résection
- Savoir quand et comment surveiller après une résection

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant : Boston Scientific ; Microtech ; Ambu.

MOTS-CLÉS

Duodénum ; Polypes ; Polypectomie ; Mucosectomie ; Polypose.

ABRÉVIATIONS

PAF : Polypose adénomateuse familiale.

Introduction

Les polypes duodénaux non ampullaires représentent une situation clinique très fréquente puisqu'ils sont retrouvés lors de 5 % des endoscopies hautes. Dans la majorité des cas, il s'agit de malades asymptomatiques.

Les enjeux de la prise en charge seront :

- La caractérisation de la lésion pour prédire son histologie ;
- Poser l'indication d'une éventuelle résection ;
- Organiser le bilan complémentaire ;
- Reconnaître et diagnostiquer une polypose ;
- Entreprendre ou recommander le malade pour une résection ;
- Organiser la surveillance individuelle et celle des apparentés.

Démarche diagnostique devant un polype duodénal

La plupart des polypes duodénaux sont des lésions bénignes. Les adénomes duodénaux, qui possèdent un risque évolutif d'augmentation de taille et de dégénérescence, représentent 10 à 20 % des polypes duodénaux. La prévalence des lésions tumorales malignes duodénale est très faible (< 1 %). Le caractère malin est le plus souvent évident : aspect ulcéré, disparition de la vascularisation (1,2).

On n'évoquera pas ici la prise en charge des tumeurs sous muqueuses duodénales ni celles des lésions ampullaires.

Lésions bénignes

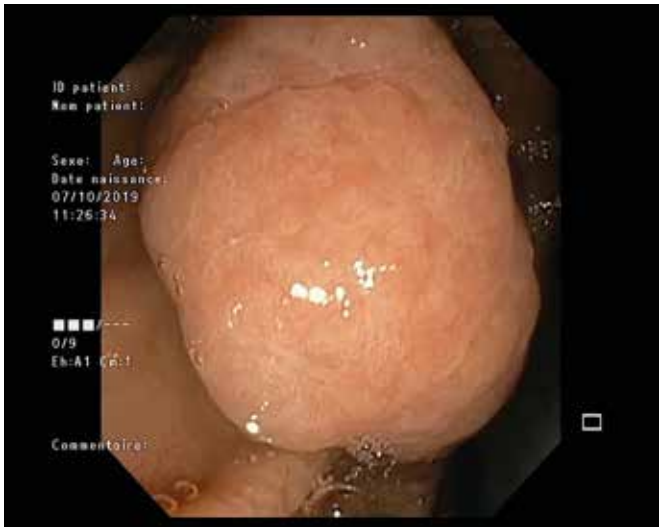
Les polypes duodénaux sont dans plus de 80 % des cas des lésions bénignes, localisées dans 80 % des cas dans le bulbe. La plupart de ces lésions bénignes sont retrouvées dans un contexte de duodénite inflammatoire peptique ; le tabac paraît être un facteur favorisant (1).

Il peut s'agir de :

- Pseudo polypes inflammatoires associés à une duodénite. Leur aspect avec des cryptes rondes ressemble aux polypes hyperplasiques. Il s'agit d'une muqueuse riche en métaplasie fovéolaire qui s'hypertrophie en réaction à une agression peptique : ces cellules fovéolaires (habituellement présentes dans l'antre gastrique) secrètent de la mucine.
- Hétérotopie gastrique : statistiquement associée à la présence de polypes glandulokystiques fundiques et à un traitement par IPP, et inversement associée à l'infec-

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

Photo 1 : hétérotopie gastrique duodénale



tion à Helicobacter pylori. Il s'agit de muqueuse gastrique normale mais ectopique résultant d'une anomalie de migration embryologique. Il peut s'agir de petits polypes comme de lésions pseudo pédiculées responsables de dyspepsie ou d'hémorragie (photo 1). En endoscopie, une hétérotopie gastrique duodénale apparaît comme une petite lésion plane rouge vif, bien circonscrite, à surface homogène régulière ressemblant à de la muqueuse gastrique sur fond de muqueuse duodénale plus pâle, le plus souvent sur la face antérieure du bulbe duodénal. Elle correspond à de la muqueuse gastrique ectopique et peut exceptionnellement s'ulcérer ou saigner.

- Hyperplasie ou hamartomes des glandes de Brunner : Les glandes de Brunner sont situées dans la sous-muqueuse du D1 et du D2, responsables de la sécrétion de mucus alcalin. Leur hypertrophie bénigne prend l'aspect d'une lésion plane ou polypoïde, mesurant quelques millimètres à plusieurs centimètres. Le relief glandulaire est régulier et similaire à celui des glandes de Brunner adjacentes non hypertrophique (1). Il s'agit de lésions strictement bénignes ne justifiant pas d'une résection ni de surveillance.

Ces lésions bénignes ne présentent pas de risque de dégénérescence. En cas de doute diagnostique avec un adénome, il est possible de réaliser une biopsie. Il est recommandé de ne pas multiplier les biopsies ce qui pourrait induire une fibrose sous muqueuse et rendre difficile une éventuelle résection. Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'indication à une résection de ces lésions. Rarement, en cas de taille supérieure à 2 cm ou en cas de complication, notamment hémorragique, une résection est recommandée (3).

Adénomes duodénaux

Le duodénum, principalement dans sa seconde portion, est un site de développement d'adénomes. L'âge moyen des malades au diagnostic est de 65 ans. Les adénomes duodénaux, contrairement aux adénomes gastriques, peuvent s'intégrer dans un contexte de polypose : Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) ou polypose associée au gène MUTYH. Les adénomes sporadiques sont identifiés sur 0,5 % des gastroscopies, tandis que 90 % des malades suivis pour PAF présenteront un ou plusieurs adénomes duodénaux. Les adénomes duodénaux ont un aspect macroscopique similaires aux adénomes gastriques ou coliques. Il s'agit de lésions le plus souvent planes voire sessiles, rarement pédiculées ; les adénomes plans ont souvent un aspect légèrement déprimé ce qui ne doit pas faire craindre une forme avancée. Il existe comme dans le colon un remaniement cérébriforme des glandes superficielles associées à une augmentation de micro-vascularisation. Histologiquement, il peut s'agit le plus souvent d'adénomes de type intestinal (comme dans le colon), moins souvent d'adénomes fovéolaires ou de phénotype pylorique. La plupart des adénomes duodénaux comportent uniquement de la dysplasie de bas grade, 20 % d'entre eux vont progresser vers la dysplasie de haut grade et approximativement 5 % vers le cancer (2, 4). C'est pour contrer ce risque évolutif que la résection endoscopique des adénomes duodénaux est généralement recommandée.

Diagnostics différentiels

Les polypes duodénaux sont des lésions muqueuses présentant une altération de l'aspect des cryptes superficielles et/ou de la vascularisation. Si l'aspect de la muqueuse est normal, il s'agit de lésions sous muqueuses. Il faut dont attentivement examiner le relief muqueux et éventuellement réaliser une biopsie ciblée pour discriminer une lésion muqueuse d'une lésion sous muqueuse. En cas de tumeur sous muqueuse (GIST, tumeur endocrine, lipome) ou de malformation anatomique (duplication duodénale, lymphangiome) l'écho endoscopie éventuellement associée à une ponction sera déterminante.

- GIST duodénales : L'aspect est celui d'une tumeur sous muqueuse à surface muqueuse lisse, bombant dans la lumière. La muqueuse en surface est souvent intacte, mais peut être amincie, ulcérée ou érythémateuse. Elles peuvent apparaître comme une saillie exoluminale si la croissance est majoritairement extramurale (visible en échoendoscopie ou au scanner plutôt qu'en endoscopie standard). Elles siègent le plus souvent dans la deuxième portion du duodénum (D2), parfois au niveau de l'ampoule de Vater, mais peuvent se voir dans D1, D3 ou D4. La taille est variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. En écho endoscopie il s'agit de lésions hypoéchogènes de la 4e couche.
- Tumeurs neuro endocrines (TNE) duodénales : Ce sont le plus souvent des lésions sous-muqueuses bien limitées, de petite taille (< 1–2 cm dans la majorité des cas). La couleur est jaunâtre à rosée, parfois plus pâle que la muqueuse environnante. La surface est lisse, bombée, parfois légèrement déprimée ou ulcérée au sommet. La localisation la plus fréquente est la première portion (D1) ou la seconde portion (D2) du duodénum. Les TNE péri-ampullaires sont fréquentes, surtout dans certains contextes (syndrome de Zollinger-Ellison ou NEM1). L'aspect échoendoscopique est celui d'une lésion hypoéchogène de la 2e ou de la 3e couche.
- Duplication duodénale : Il s'agit d'une malformation congénitale : une cavité kystique ou tubulaire accolée à la paroi du duodénum, tapissée de muqueuse digestive et partageant la musculeuse avec le duodénum normal. Elle peut communiquer ou non avec la lumière duodé-

nale. Le diagnostic est souvent fortuit ou motivé par des manifestations obstructives ou hémorragiques. En endoscopie, une duplication duodénale apparaît comme une voussure sous-muqueuse lisse, molle, recouverte d'une muqueuse normale, le plus souvent dans D2, parfois avec un petit orifice si elle communique avec la lumière.

- L'échoendoscopie montre une image kystique intramurale anéchogène à paroi double, confirmant le diagnostic. La taille est variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres.
- Lipome duodénal : Il s'agit d'une lésion sous-muqueuse bénigne arrondie, jaunâtre, lisse, molle et dépressible, recouverte d'une muqueuse normale.

  La pression exercée par la pince à biopsie réalise un « signe du coussin » très évocateur, et l'échoendoscopie montre une lésion hyperechogène sous-muqueuse.
- Lymphangiome duodénal : Il s'agit d'une tumeur bénigne kystique d'origine lymphatique, faite de cavités remplies de lymphe tapissées d'un endothélium. Les lésions peuvent être unique ou multiloculaire, parfois polypoïde. Très rare dans le tube digestif, et encore plus dans le duodénum (souvent D2). L'aspect endoscopique est une lésion sous-muqueuse molle, lisse, blanchâtre ou translucide, souvent polylobée ou kystique, donnant parfois un aspect en grappes de vésicules.

  L'échoendoscopie montre une lésion multiloculaire anéchogène sous-muqueuse, confirmant le diagnostic.

Conditions d'examen

La caractérisation d'un polype duodénal utilisera comme dans le côlon les techniques de lumière blanche et de chromoendoscopie virtuelle pour préciser au mieux le relief glandulaire et vasculaire. L'utilisation d'un capuchon à usage unique placé au bout de l'endoscope est utile pour bien examiner et préciser l'implantation de la lésion, notamment sur la jonction entre le bulbe et le deuxième duodénum. Le bord interne duodénal est d'examen difficile, parfois même avec un capuchon. Il est déterminant de savoir si le polype duodénal atteint ou non la papille majeure comme la papille accessoire avant la résection. Il est parfois nécessaire d'utiliser un duodénoscope pour bien examiner le bord interne du duodénum. Il faut tenter de franchir le genu inferius, pour s'assurer qu'il n'existe pas de polype duodénal distal. La surveillance duodénale au cours de la PAF doit absolument se faire jusqu'au duodénum distal voire au jéjunum proximal : jusqu'à 19,5 % des lésions avancées peuvent être identifiées dans le duodénum distal (19). Un coloscope pédiatrique est parfois nécessaire pour une exploration exhaustive. La réalisation d'une biopsie n'est utile qu'en cas de doute diagnostique, par exemple entre une lésion non néoplasique et un adénome. Les biopsies entraînent une fibrose sous muqueuse pouvant gêner la résection ultérieure. Il faut par conséquent limiter au strict minimum leur nombre. La réalisation de photos voire d'une vidéo (avant biopsies) seront d'une grande aide pour la prise en charge ultérieure. Il ne faut jamais tatouer ni clipper une lésion dans le duodénum, cela gêne considérablement toute exploration diagnostique ou thérapeutique ultérieure.

Il est donc recommandé, pour faciliter l'organisation de la résection (3) :

- D'utiliser un capuchon ;
- D'utiliser un duodénoscope si le polype duodénal est à moins de 5 cm de la papille ;
- Un coloscope (plutôt pédiatrique) est parfois nécessaire pour préciser l'implantation et l'orientation d'un polype distal dans le duodénum ;
- De visualiser la papille et la papille accessoire ;
- De décrire le polype : taille, localisation dans le duodénum (D1 – D4), orientation, classification de Paris (figure 2), rapports avec les papilles.

Figure 2 : Classification de Paris

Type 0-Is	Lésion sessile	
Type 0-Ip	Lésion pédiculée	
Type IIa	Lésion légèrement surélevée	
Type IIb	Lésion plane, non surélevée	
Type IIc	Lésion plane, légèrement déprimée	
Type III	Lésion ulcérée	

Quel bilan complémentaire réaliser et quand évoquer une polypose ?

La coloscopie de dépistage est indispensable au bilan d'adénome duodénal

Le risque d'adénome colique chez un malade présentant un adénome duodénal est multiplié par un facteur 2 à 7 par rapport à la population générale. Une coloscopie de dépistage doit donc être réalisée au diagnostic d'adénome duodénal, à moins qu'une coloscopie ait été réalisée moins de 3 ans auparavant (5, 6).

Il n'y a pas d'indication à un dépistage systématique de polype du grêle par entéro IRM ou vidéo capsule. Les adénomes duodénaux sporadiques ne sont pas associés à la présence d'autres polypes sur le grêle. Un travail a comparé par vidéo capsule la prévalence des polypes du grêle chez les malades présentant un adénome duodénal sans trouver de différence avec le groupe témoin (7). L'exploration du grêle a de rares indications, liées à certaines polyposes génétiques.

Figure 3 : Classification de Spigelman

Scores	1 point	2 points	3 points
Nombres de polypes	1 4	5-10	>23
Taille des polypes (mm)	1 4	5-10	>20
Histologie	TubJleux	Tubulci-villeux	Vi'leux
Dysplasie	Legere	Modérée	Seve-e

Classification en stades :

stade 0 = pas de polypes
stade I = 1 à 4 points
stade II = 5 à 6 points
stade III = 7 à 8 points
stade IV = 9 à 12 points

Stade selon Spigelman	Intervalle de surveillance
0 / I / II	3 ans
III	1 à 2 an
IV	Discuter chirurgie

Qu'en est-il des polyposes ?

Les polyposes avec atteinte duodénale sont (8) :

La polypose adénomateuse familiale :

Le diagnostic est le plus souvent porté dans un contexte familial car il s'agit d'une pathologie autosomique dominante. La surveillance duodénale est recommandée par gastroscopie lors de la première coloscopie avec duodénoscopie avant l'âge de 25 ans, puis tous les deux ans. Les polypes duodénaux de la PAF sont plans, et leur taille varie de quelques millimètres à des lésions confluentes étendues en carte de géographie. L'atteinte adénomateuse de la papille est fréquente et son examen attentif est indispensable. L'indication formelle de résection des adénomes duodénaux au cours de la PAF concerne les lésions d'au moins 1 cm et les adénomes en dysplasie de haut grade. Le score de Spigelman (figure 3) permet d'aider à préciser le rythme de la surveillance endoscopiques voire l'indication chirurgicale.

La polypose associée à la mutation bi-allélique de MUTYH

Son phénotype clinique, et donc sa prise en charge se recoupent largement avec ceux de la PAF liée à la mutation du gène APC. Les experts français proposent une surveillance duodénale tous les deux ans à partir de l'âge de 25 ans. La surveillance colique est recommandée à partir de l'âge de 20 ans, tous les deux ans avec chromoendoscopie à l'indigo carmin.

Syndrome de Peutz Jeghers, de Cowden et polypose juvénile

Ces trois pathologies génétiques sont caractérisées par le développement de polypes hamartomateux dans le tube digestif. Les polypes hamartomateux ont une présentation pédiculée, parfois volumineuse (figure 4). Ils peuvent se compliquer d'hémorragie, et ont un risque de dégénérescence lié à leur taille. L'identification d'un polype hamartomateux dans le duodénum doit faire suspecter un syndrome

Figure 4 : polype hamartomateux (Dr JC Valats)

génétique sous-jacent, même si un hamartome sporadique est possible. En cas d'hamartome duodénal, il est indiqué de réaliser une coloscopie de dépistage et une entéro IRM à la recherche d'autres lésions. En cas d'hamartomes digestifs multiples, une consultation d'oncogénétique est recommandée pour caractériser le syndrome.

Indications et modalités de résection des polypes duodénaux

Les indications de résection des polypes duodénaux sont :

- Les polypes adénomateux ;
- Les polypes non adénomateux de taille supérieure à 2 cm ;
- Les polypes non adénomateux compliqués (hémorragie, sténose).

Le risque de progression des adénomes duodénaux sporadiques de la dysplasie de bas grade vers la dysplasie de haut grade n'est pas bien connu. Cette progression semble plus lente que dans le cas des adénomes coliques. Plusieurs études ont montré que les lésions de plus de 2 cm et celles adjacentes à la papille comportent un risque plus élevé de progression vers la dysplasie de haut grade. L'indication de résection des adénomes duodénaux doit donc prendre en compte l'âge et les comorbidités pour ne pas prendre de risque disproportionné (3).

Polypectomie et mucosectomie à l'anse chaude

La résection à l'anse chaude a longtemps été le traitement de référence des adénomes duodénaux. Le taux de récidive à 6 mois est de 10 à 15 % et dépend de la taille initiale du polype. Le risque de saignement post résection est supérieur à celui observé au décours des résections des polypes coliques et atteint 25 % pour les polypes de plus de 3 cm (9). L'hémorragie peut être sévère car le réseau vasculaire sous muqueux duodénal est très riche. Il est ainsi indispensable de bien examiner le socle de la résection pour coaguler les vaisseaux visibles, et recommandé de fermer au maximum par clips l'escarre de résection.

Le risque de perforation est élevé (1 %) au cours d'une mucosectomie duodénale, compte tenue de la finesse de la couche musculaire. La fermeture par clip après mucosectomie diminue ce risque (10). La mise en place de clip peut être difficile et il faut être attentif à ne pas provoquer de plaie musculaire avec le clip.

Le risque de de découverte d'un adénocarcinome au sein d'un adénome duodénal est très rare (< 1 %) : la résection en bloc des adénomes n'est pas indispensable. La résection par mucosectomie fragmentée est donc une bonne option thérapeutique, ce d'autant que la résection par dissection sous muqueuse duodénale est très complexe et associée à un risque de perforation ou de saignement nettement supérieur à celui observé dans les autres segments du tube digestif : elle ne peut pas être à l'heure actuelle recommandée.

La coagulation des berges de la mucosectomie diminue le taux de récidive sans augmenter les risques de la procédure. Dans un travail prospectif récent, avec des lésions de 3 cm de taille moyenne, la comparaison entre le groupe « coagulation des berges » et le groupe « pas de coagulation » trouvait un taux de récidive significativement plus bas à 2,3 % contre 17,6 % (11).

Mucosectomie sous-marine

La mucosectomie sous-marine utilise l'immersion pour soulever en faisant flotter le polype afin de faciliter sa préhension par une anse de résection. Deux études récentes ont étudié cette procédure dans le duodénum pour des lésions de moins de 20 mm, obtenant un taux de récidive inférieur à 3 %, un taux de perforation inférieur à 1 %, un taux de saignement retardé inférieur à 2 % (12, 13).

Résection à l'anse froide

En comparaison à la mucosectomie traditionnelle et compte tenu de ses risques de ses risques, la résection à l'anse froide des polypes duodénaux semble prometteuse.

Dans une étude prospective récente sur 50 adénomes de plus de 3 cm, on retrouve avec la résection à l'anse froide un taux plus faible de saignement per procédure (2 % *vs.*37 %) et de saignement post procédure (4 % *vs.* 16,7 %) mais un taux de récidive à 6 mois supérieur (24,4 % *vs.* 2,3 %). Deux perforations (4 %) survenaient et étaient efficacement fermées par clip (14). Le taux de récidive élevé est à mettre en rapport avec la taille des lésions traitées (> 3 cm). Pour les lésions de moins de 15 mm la résection à l'anse froide est une option très intéressante.

Les modalités de résection doivent donc être décidées en fonction de la lésion (taille et morphologie) et des habitudes de l'endoscopiste. Il est extrêmement important de tout mettre en œuvre pour obtenir une résection complète lors de la première séance de résection. La coagulation des berges de mucosectomie diminue le risque de récidive post résection : à 6 mois. Le taux de récidive passe de 15-20 % à moins de 5 % (3). La récidive ou la persistance d'adénome sur une muqueuse duodénale fibreuse à distance de la procédure sera très difficile à prendre en charge.

Gestion des complications

L'hémorragie et la perforation représentent les complications les plus fréquentes au cours et au décours de la résection d'un polype duodénal.

La perforation peut être observée au cours du geste endoscopique. Il s'agit de la situation avec le meilleur pronostic. La fermeture par un macro clip peut être efficace, les clips muqueux sont déconseillés car ils sont trop superficiels et ne fermeront pas la brèche musculaire profonde. Il est recommandé de s'aider d'une pince de traction afin de bien saisir les berges de la perforation, et limiter l'aspiration pour ne pas saisir d'organe adjacent ou la région ampullaire. La mise en place d'une prothèse duodénale pour dériver le flux digestif au niveau de la perforation est peu efficace (donc à risque) : l'étanchéité ne sera pas parfaite, du fait du péristaltisme digestif. Une perforation retardée survient dans les 12 à 24 h suivant le geste. Le malade présente une douleur souvent brutale, et c'est le scanner – injecté et idéalement avec ingestion de produit de contraste – qui révèle un pneumopéritoine associé à un épanchement péri duodénal. Dans

cette situation, une intervention chirurgicale est requise pour drainer l'épanchement et réparer la brèche.

L'hémorragie post résection peut être immédiate ou retardée. Elle requiert un traitement endoscopique, combinant les différents outils à disposition (pince chaude, clips voire macro clips, poudres hémostatiques). Le recours à l'embolisation ou à la chirurgie pour la gestion de cette complication est exceptionnelle.

On peut retenir l'attitude suivante (3) :

Polypes plans de moins de 20 mm (Paris IIa) : résection fragmentée à l'anse froide ;

Polypes plans de plus de 20 mm (Paris IIa) et comorbidités : résection fragmentée à l'anse froide ;

Polypes plans de moins de 20 mm avec composante surélevé (Paris IIb), polypes plans de plus de 20 mm, polypes pédiculés (Paris Is) : mucosectomie à l'anse chaude, coagulation des berges pour limiter la récidive.

Pas d'indication à la dissection sous muqueuse

Fermeture autant que possible systématique par clip.

Modalités de surveillance après résection des polypes duodénaux

Le risque de saignement post procédure est important et proportionnel à la taille de la lésion, il atteint 25 % pour les polypes de plus de 3 cm. Il n'y a pas de données pour recommander l'utilisation de poudres hémostatiques endoscopiques.

Il est recommandé (3)

- Surveillance en hospitalisation le soir pour les malades à haut risque de complication (comorbidités, lésions de plus de 3 cm, saignement per résection, suspicion de perforation traitée endoscopiquement)
- Régime liquide le soir de l'intervention
- IPP matin et soir 6 à 8 semaines
- Reprise des anticoagulants en fonction du risque cardio vasculaire, si possible aucun traitement anticoagulant pendant au moins 48 h.

La gastroscopie de surveillance après résection est à proposer 6 mois plus tard. La récidive est souvent de petite taille et est de traitement difficile car développée sur un tissu fibreux. Il y a peu de données sur le rythme de surveillance ultérieur à proposer, habituellement une gastroscopie 1 an après un contrôle normal est réalisé puis tous les ans pendant 2-3 ans (2, 3, 15).

Cas particulier de la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF).

Il est déterminant au cours de la PAF d'examiner (gastroscope + capuchon voire duodénoscope) la papille : l'ampullome est une situation fréquente et potentiellement sévère, sa prise en charge diagnostique comme thérapeutique n'est pas traitée ici.

Les adénomes non ampullaires au cours de la PAF doivent être réséqués si leur taille dépasse 1 cm, s'ils comportent une zone suspecte de dysplasie de haut grade.

Les adénomes au cours de la PAF épargnent habituellement le bulbe, sont présents majoritairement dans le deuxième duodénum, avec une fréquence décroissante dans le duodénum distal, le jéjunum et l'iléon. Les lésions sont majoritairement planes et parfois difficiles à repérer : il est recommandé de réaliser une chromoendoscopie à l'indigo carmin (16, 17). Une biopsie est parfois nécessaire en cas de doute sur une zone en dysplasie de haut grade. Il est important de ne pas multiplier ou renouveler les biopsies qui risquent de gêner une résection ultérieure. L'indication d'une vidéocapsule ou d'une entéroscopie chez ces malades se pose en cas d'atteinte duodénale majeure et de suspicion d'extension jusqu'à l'angle de Treitz des polypes.

La surveillance duodénale au cours de la PAF débute à l'occasion de la première coloscopie, l'intervalle de surveillance ultérieur dépend ensuite de la classification de Spigelman qui prend en compte le nombre de polypes, leur taille et analyse histologique. Les facteurs de risque d'évolution vers un cancer duodénal sont le stade IV de Spigelman, la dysplasie de haut grade et les lésions supérieures à 1 cm. Le cancer duodénal touche environ 4 % des malades suivis pour PAF. Les patients avec lésions multiples, des lésions étendues ou une dysplasie de haut grade doivent bénéficier d'une résection endoscopique et d'une surveillance rapprochée tous les 6-12 mois. La sécurité des résections à l'anse froide incite certains experts à réséquer les polypes de 5 à 10 mm (18). La résection endoscopique des polypes permettra de baisser le score de Spigelman et ainsi d'améliorer le pronostic ultérieur. La récidive de nouvelles lésions duodénales au cours de la PAF est inéluctable : il est illusoire de chercher à obtenir une stérilisation complète avec le traitement endoscopique. L'objectif est de réséquer les lésions à haut risque évolutif, et entraîner le malade dans un programme de surveillance régulier mais exigeant.

Le traitement endoscopique des formes sévères de la PAF permet de limiter le risque évolutif. Les adénomes duodénaux non traités peuvent conduire à une intervention chirurgicale ou à l'apparition d'un cancer. Cinq centres français ont traité et suivi pendant près de 6 ans 58 malades présentant une atteinte duodénale sévère de PAF. Le traitement endoscopique par résection ou destruction des adénomes permettait une diminution significative du score de Spigelman (20).

La prise en charge de l'atteinte duodénale au cours de la PAF est souvent complexe, du fait de la multiplicité des lésions et de leur récidive. Le Centre de Référence des Polyposes Digestives Génétiques Adultes POLDIGENA a été labellisé en 2022, sous l'égide du Pr JC Saurin (Hôpital Edouard Herriot, Lyon). Une RCP nationale se déroule tous les deux mois et peut être sollicitée pour échanger sur les cas complexes (Marine.GONZALEZ@chu-lille.fr, fimatho@chu-lille.fr, heh.poldigena@chu-lyon.fr).

En pratique au cours de la PAF (3, 21)

- Résection éventuelle à l'anse froide des lésions de 5 à 20 mm pour éviter leur augmentation de taille ;
- Mucosectomie des lésions supra centimétriques et / ou en dysplasie de haut grade.

Conclusion

Les polypes duodénaux représentent un groupe hétérogène de lésions dont le potentiel évolutif est variable. La caractérisation macroscopique est meilleure avec l'utilisation d'un capuchon, un duodénoscope est utile pour examiner la papille et sa muqueuse adjacente. La réalisation de biopsies est parfois nécessaire mais n'est pas indispensable si la caractérisation macroscopique est satisfaisante. Les lésions asymptomatiques et bénignes ne doivent pas être réséquées. Les adénomes duodénaux présentent habituellement de la dysplasie de bas grade, leur évolution possible vers la dysplasie de haut grade impose une résection endoscopique. Cette assertion doit être discutée au cas par cas en cas de comorbidités importantes en raison du risque de complication post mucosectomie duodénale et de l'évolution plus lente des adénomes duodénaux que des adénomes coliques. Au cours de la PAF, l'indication de résection est posée pour les lésions supra centimétriques ou en dysplasie de haut grade, avec un rythme de surveillance guidé par le score de Spigelman. L'utilisation de l'anse froide pour les lésions planes de moins de 20 mm diminue considérablement le risque d'hémorragie post polypectomie, au prix d'un taux de récidive plus important. Sa place dans l'arsenal thérapeutique a tendance à se développer et est l'objet d'études en cours.

Références

1. Kovári B, Kim BH, Lauwers GY. The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. Histopathology 2021;78:106-124.
2. Vanbiervliet G, Moss A, Arvanitakis M, *et al*. Endoscopic management of superficial nonampullary duodenal tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2021;53:522-534.
3. Bourke MJ, Lo SK, Buerlein RCD, *et al.* AGA Clinical Practice Update on Nonampullary Duodenal Lesions: Expert Review. Gastroenterology. 2025 Jan;168(1):169-175.
4. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, *et al*. Sporadic non-ampullary duodenal adenoma in the natural history of duodenal cancer: a study of follow-up surveillance. Am J Gastroenterol 2011;106:357-364.
5. Sharaiha RZ, Cohen MS, Reimers L, *et al*. Sporadic duodenal adenoma and association with colorectal neoplasia: a case-control study. Dig Dis Sci 2014; 59:2523–2528.
6. Dariusz A, Jochen R. Increased prevalance of colorectal adenoma in patients with sporadic duodenal adenoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:816-818.
7. Awadie H, Klein A, Tate D, *et al.* The prevalence of small-bowel polyps on video capsule endoscopy in patients with sporadic duodenal or ampullary adenomas. Gastrointest Endosc 2021;93:630-636.
8. https://www.sfed.org/article-abecedaire/polypose-adenomateuse-familiale-paf-surveillance-endoscopique/
9. Klein A, Nayyar D, Bahin FF, *et al.* Endoscopic mucosal resection of large and giant lateral spreading lesions of the duodenum: success, adverse events, and long-term outcomes. Gastrointest Endosc 2016;84:688-696.
10. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, *et al*. AGA Institute Clinical Practice Update: endoscopic submucosal dissection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:16-25.e1.
11. Sidhu M, Fritzsche JA, Klein A, *et al*. Outcomes of thermal ablation of the defect margin after duodenal endoscopic mucosal resection (with videos). Gastrointest Endosc 2021;93:1373-1380.
12. Okimoto K, Maruoka D, Matsumura T, *et al*. Utility ofunderwater EMR for nonpolypoid super cial non ampullary duodenal epithelial tumors 20 mm. Gastrointest Endosc 2022;95:140-148.
13. Yamasaki Y, Uedo N, Akamatsu T, *et al*. Nonrecurrence rate of underwater EMR for 20-mm nonampullary duodenal adenomas: a multicenter prospective study (DUEMR Study). Clin Gastroenterol Hepatol 2022 20:1010-1018.e3.
14. Wang H, Sidhu M, Gupta S, *et al*. Cold snare EMR for the removal of large duodenal adenomas. Gastrointest Endosc 2023;97:1100-1108.
15. Amoyel M, Belle A, Dhooge M, *et al.* Endoscopic management of non-ampullary duodenal adenomas. Endosc Int Open 2022;10:e96-e108.
16. Hüneburg R, Heling D, Kaczmarek DJ, *et al*. Dye chromoendoscopy leads to a higher adenoma detection in the duodenum and stomach in patients with familial adenomatous polyposis. Endosc Int Open 2020; 8:e1308-e1314.
17. Hurley JJ, Thomas LE, Walton SJ, *et al.* The impact of chromoendoscopy for surveillance of the duodenum in patients with MUTYH-associated polyposis and familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2018; 88:665-673.
18. Aelvoet AS, Pellisé M, Bastiaansen BAJ, *et al*. Personalized endoscopic surveillance and intervention protocols for patients with familial adenomatous polyposis: the European FAP Consortium strategy. Endosc Int Open. 2023 Apr 24;11(4):E386-E393
19. Saurin JC, Ligneau B, Ponchon T, *et al*. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc. 2002 Mar;55(3):342-7. doi: 10.1067/mge.2002.121882.PMID: 11868006
20. Le Bras P, Cauchin E, De Lange G, *et al*. Impact of Endoscopic Treatment in Severe Duodenal Polyposis: A National Study in Familial Adenomatous Polyposis Patients. E.Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Sep;22(9):1839-1846.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.007. Epub 2024 Mar 28.
21. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, *et al.* Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605. Epub 2019 Jul 23.

5

Les cinq points forts

- Les adénomes duodénaux siègent principalement au-delà du bulbe.
- La papille doit être cherchée et examinée attentivement au cours du bilan de polype duodénal. Si nécessaire, une exploration complémentaire avec un duodénoscope doit être pratiquée.
- La résection des adénomes duodénaux est indiquée mais doit être discutée en cas d'âge avancé ou de comorbidités.
- La résection des adénomes duodénaux est à haut risque hémorragique.
- La résection à l'anse froide des adénomes duodénaux plans de taille < 20 mm diminue le risque hémorragique.

Quelle est la place du drainage biliaire trans duodénal sous écho-endoscopie ?

Enrique PÉREZ-CUADRADO-ROBLES

Service d'hépatogastro-entérologie et endoscopies digestives. 20 Rue Leblanc, Hôpital Européen Georges-Pompidou - 75015 PARIS (France)

Enrique.perez@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications actuelles et à venir
- Connaître les modalités techniques et leurs limites
- Connaître les complications et leurs prises en charge

LIEN D'INTÉRÊTS

Consultant pour Boston Scientific.

MOTS-CLÉS

Écho-endoscopie ; Vésicule biliaire ; Drainage biliaire.

ABRÉVIATIONS

Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE).

Le drainage biliaire sous écho-endoscopie par voie trans-duodénale a des modalités diverses avec un degré d'expertise et de complexité différent dont les plus fréquentes sont l'anastomose cholédocoduodénale et le drainage de la vésicule biliaire et les moins fréquentes le rendez-vous par voie trans-cholédocienne et encore plus rarement l'hépatico-duodénostomie. Bien que certaines techniques puissent partager des indications communes, des algorithmes thérapeutiques de plus en plus précis permettent aujourd'hui de déterminer la meilleure alternative pour chaque patient (1). Dans tous les cas, il convient d'évaluer l'indication, la présence d'une sténose duodénale (symptomatique ou non), les caractéristiques anatomiques (par exemple, la dilatation de la voie biliaire) ainsi que la nature bénigne ou maligne et la localisation de l'obstacle. D'autres facteurs, tels que le degré d'urgence et l'expertise locale, doivent également être pris en compte.

Dans le contexte d'une obstruction biliaire distale d'origine tumorale, l'anastomose cholédocoduodénale a été proposée comme technique de choix en cas d'échec de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou de papille inaccessible. Cette intervention peut être réalisée à l'aide d'une prothèse d'apposition luminale de petit diamètre et a montré un taux de succès technique et clinique de 93,5 % et 88 % (2) avec moins d'effets indésirables que le drainage percutané (3). Plusieurs études multicentriques randomisées ont également évalué le rôle de cette technique en première intention, rapportant des taux de succès clinique et de complications comparables à ceux de la CPRE (4, 5). L'échec technique (7 %) ou un mauvais positionnement de la prothèse peuvent toutefois entraîner des complications (20,1 %) (2), parfois graves dans la moitié des cas (6), telles que l'angiocholite (4 %), l'hémorragie (4 %), la fuite biliaire (4 %) et la perforation (3 %) (7). Les facteurs de risque de complications sont désormais mieux connus, notamment un diamètre de la voie biliaire inférieur à 15 mm. Le traitement endoscopique de sauvetage s'avère efficace dans la majorité des cas (6, 8, 9). À moyen et long terme, l'angiocholite de reflux représente une complication et un défi thérapeutique susceptible d'altérer le parcours oncologique de ces patients. Le traitement d'une sténose duodénale concomitante, lorsqu'elle est présente, ainsi que l'utilisation de prothèses coaxiales (10) ont été décrites comme des options de prévention et traitement de cet effet indésirable.

Le drainage de la vésicule biliaire guidé par écho-endoscopie à l'aide d'une prothèse métallique d'apposition luminale est devenu l'alternative de choix chez les patients présentant une cholécystite aiguë à haut risque chirurgical (1). Plusieurs études et méta-analyses ont montré que cette technique est associée à de meilleurs résultats que la voie percutanée (11) et doit être privilégiée en raison d'un taux plus faible de complications et de réinterventions (12). En effet, les taux de succès technique, clinique et de complications sont

respectivement de 98 %, 95,4 % et 14,8 %, la dysfonction ou la mauvaise position de la prothèse constituant l'effet indésirable le plus fréquent (3,5 %) (13). Cette approche peut également être envisagée comme procédure de sauvetage chez les patients atteints d'une obstruction biliaire maligne distale lorsque le canal cystique est perméable, en cas d'échec de la CPRE ou du drainage biliaire guidé sous écho-endoscopie (14, 15). Enfin, des études récentes ont suggéré que le drainage de la vésicule biliaire et la cholédocoduodénostomie pourraient offrir des résultats comparables (16, 17).

En conclusion, le drainage biliaire trans duodénal sous écho-endoscopie représente une alternative efficace avec un taux de complications acceptable. Des données supplémentaires à long terme concernant le taux de ré-obstruction biliaire et le besoin de réinterventions sont attendues dans les années à venir.

Références

1. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Everett S, Lakhtakia S, Rimbas M, *et al.* Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022;54(2):185–205.
2. Li JS, Tang J, Fang J, Li ZS, Liu F. Adverse events in endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with lumen-apposing metal stents: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(9):1769–79.
3. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, *et al.* Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2017;85(5):904–14.
4. Teoh AYB, Napoleon B, Kunda R, Arcidiacono PG, Kongkam P, Larghi A, *et al*. EUS-Guided Choledocho-duodenostomy Using Lumen Apposing Stent Versus ERCP With Covered Metallic Stents in Patients With Unresectable Malignant Distal Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial (DRA-MBO Trial). Gastroenterology. 2023;165(2):473–82 e2.
5. Chen YI, Sahai A, Donatelli G, Lam E, Forbes N, Mosko J, *et al*. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage of First Intent With a Lumen-Apposing Metal Stent vs Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Malignant Distal Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Study (ELEMENT Trial). Gastroenterology. 2023;165(5):1249–61 e5.
6. Beunon C, Debourdeau A, Schaefer M, Wallenhorst, Perez-Cuadrado-Robles E, Belle A, *et al.* Technical failure of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy: multicenter study on rescue techniques, consequences, and risk factors. Endoscopy. 2025;57(9):990–1000.
7. Mohan BP, Shakhatreh M, Garg R, Ponnada S, Navaneethan U, Adler DG. Efficacy and Safety of Endoscopic Ultrasound-guided Choledochoduodenostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2019;53(4):243–50.
8. Chen YI, Long C, Sahai AV, Napoleon B, Donatelli G, Kunda R, *et al.* Stent misdeployment and factors associated with failure in endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy: analysis of the combined datasets from two randomized trials. Endoscopy. 2025;57(4):330–8.
9. Vanella G, Dell'Anna G, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Voermans RP, Laleman W, *et al.* Managing dysfunctions and reinterventions in endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with lumen apposing metal stents: Illustrated technical review (with videos). Dig Endosc. 2024;36(4):481–91.
10. Fritzsche JA, Fockens P, Besselink MG, Busch OR, Daams F, Wielenga MCB, *et al.* Optimizing EUS-guided choledochoduodenostomy with lumen-apposing metal stents for primary drainage of malignant distal biliary obstruction (SCORPION-IIp): a prospective pilot study. Gastrointest Endosc. 2025;101(5):1009–16.
11. Hemerly MC, de Moura DTH, do Monte Junior ES, Proenca IM, Ribeiro IB, Yvamoto EY, *et al*. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided cholecystostomy versus percutaneous cholecystostomy (PTC) in the management of acute cholecystitis in patients unfit for surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2023;37(4):2421–38.
12. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, Perez-Miranda M, Ogura T, Chan SM, *et al.* Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). Gut. 2020;69(6):1085–91.
13. Fabbri C, Binda C, Sbrancia M, Dajti E, Coluccio C, Ercolani G, *et al.* Determinants of outcomes of transmural EUS-guided gallbladder drainage: systematic review with proportion meta-analysis and meta-regression. Surg Endosc. 2022;36(11):7974–85.
14. Binda C, Anderloni A, Fugazza A, Amato A, de Nucci G, Redaelli A, *et al.* EUS-guided gallbladder drainage using a lumen-apposing metal stent as rescue treatment for malignant distal biliary obstruction: a large multicenter experience. Gastrointest Endosc. 2023;98(5):765–73.
15. Rizzo GEM, Crino SF, Vanella G, Facciorusso A, Fusaroli P, Catena F, *et al.* EUS-guided gallbladder drainage as a rescue in distal malignant biliary obstruction: A systematic review with meta-analysis. Endosc Ultrasound. 2025;14(2):41–7.
16. Mangiavillano B, Ramai D, Fugazza A, Franchellucci G, Spadaccini M, Barbera C, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided gallbladder versus bile duct drainage for first-line therapy of malignant biliary obstruction: international multicenter trial. Endoscopy. 2025.
17. Debourdeau A, Daniel J, Caillo L, Assenat E, Bertrand M, Bardol T, *et al*. Effectiveness of endoscopic ultrasound (EUS)-guided choledochoduodenostomy vs. EUS-guided gallbladder drainage for jaundice in patients with malignant distal biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Retrospective, multicenter study (GALLBLADEUS Study). Dig Endosc. 2025;37(1):103–14.

5

Les cinq points forts

- Le drainage biliaire guidé par écho-endoscopie doit être privilégié par rapport à la voie percutanée.
- En cas de sténose biliaire distale d'origine tumorale, la cholédoco-duodénostomie sous écho-endoscopie est une option efficace après échec de la CPRE voire en première intention par des équipes expérimentées.
- En cas de cholécystite aiguë chez un patient à haut risque chirurgical, le drainage de la vésicule biliaire guidé par écho-endoscopie à l'aide d'une prothèse d'apposition luminale constitue la technique de choix.
- En cas d'obstacle tumoral du bas cholédoque, la cholédoco-duodénostomie a un taux de succès technique et clinique respectivement de 93,5 % et 88 %. Son taux de complications est d'environ 20 %.
- La plupart des complications lors du drainage biliaire sous écho-endoscopie peuvent être prises en charge par voie endoscopique avec un taux de succès élevé dans une équipe expérimentée.

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)

→ Prise en charge de l'adénocarcinome de l'ampoule de Vater

Vincent HAUTEFEUILLE (Amiens)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle proposition utilise la bonne terminologie concernant une tumeur maligne de l'ampoule de Vater ?

- ❍ A. Il s'agit d'un ampullome bénin avec foyer de malignité focal biliopancréatique.
- ❍ B. Il s'agit d'un ampullome adénocarcinomateux invasif.
- ❍ C. Il s'agit d'un ampulllome bénin neuroendocrine avec atteinte ganglionnaire.
- ❍ D. Il s'agit d'un adénocarcinome de l'ampoule de phénotype intestinal développé sur un adénome ampullaire en dysplasie de bas grade.
- ❍ E. Il s'agit d'un ampullome malin en dysplasie de haut grade.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les adénocarcinomes de l'ampoule, quelle est la proposition vraie ?

- ❍ A. La duodénopancréatectomie céphalique est l'opération généralement recommandée.
- ❍ B. L'ampullectomie endoscopique sans chirurgie complémentaire est suffisante en cas de lésion pT1b.
- ❍ C. L'ampullectomie première avant discussion chirurgicale de DPC n'est pas acceptable.
- ❍ D. La TDM TAP est le seul examen nécessaire avant une chirurgie.
- ❍ E. L'écho-endoscopie et la TDM TAP sont des examens performants pour prédire la stadification pT et pN.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant la chimiothérapie dans les adénocarcinomes de l'ampoule

- ❍ A. La chimiothérapie adjuvante est le standard de traitement de tous les adénocarcinomes de l'ampoule opérés.
- ❍ B. Les facteurs pronostiques histologiques permettent de discuter l'indication d'une chimiothérapie adjuvante .
- ❍ C. Les adénocarcinomes ampullaires de phénotype intestinal sont toujours de bon pronostic.
- ❍ D. Les altérations moléculaires permettent généralement de choisir le traitement de 1ère ligne métastatique.
- ❍ E. Au stade métastatique, l'association FOLFIRI + antiangiogénique est le standard en 1ère ligne.

→ Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Louis de MESTIER (Clichy-la-Garenne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à la définition d'une TNE de grade 2 de l'intestin grêle ?

- ❍ A. Tumeur bien différenciée avec index Ki-67< 3 %.
- ❍ B. Tumeur bien différenciée avec index Ki-67 entre 3 et 20 %.
- ❍ C. Tumeur bien différenciée avec index Ki-67> 20 %.
- ❍ D. Carcinome bien différencié avec index Ki-67 entre 3 et 20 %.
- ❍ E. Carcinome peu différencié avec index Ki-67> 20 %.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel examen ne fait pas partie du bilan d'extension systématique à réaliser en cas de TNEG avec suspicion de métastases hépatiques ?

- ❍ A. Scanner thoraco-abdominopelvien avec injection de contraste.
- ❍ B. IRM hépatique avec injection de contraste.
- ❍ C. Imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine.
- ❍ D. TEP/TDM au ^{18}FDG.
- ❍ E. Dosage urinaire du 5HIAA.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement initial recommandé d'une TNEG de grade 1, métastatique hépatique et ganglionnaire, de faible volume mais non résécable, asymptomatique et peu progressive ?

- ❍ A. Chimiothérapie systémique (FOLFOX).
- ❍ B. Radiothérapie interne vectorisée (^{177}Lu-DOTATATE).
- ❍ C. Embolisation intra-artérielle hépatique.
- ❍ D. Thérapie ciblée orale (évérolimus, cabozantinib).
- ❍ E. Analogue de la somatostatine à libération prolongée (lanréotide, octréotide).

→ Épidémiologie des cancers digestifs : mythes et réalité !

Arnaud ALVES (Caen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est juste ?

- ❍ A. L'incidence d'un cancer correspond au nombre de nouveaux cas de ce cancer survenant dans une population donnée au cours d'une période donnée.
- ❍ B. L'incidence du cancer de l'estomac est en augmentation récente compte tenu de la pandémie d'obésité.
- ❍ C. L'augmentation de l'incidence du cancer de l'anus est surtout marquée chez les hommes non VIH.
- ❍ D. Les registres de cancer en population couvrent la moitié de la population française.
- ❍ E. En France, l'incidence du cancer colorectal augmente chez les sujets de moins de 50 ans.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est juste ?

- ❍ A. L'incidence du cancer du pancréas a triplé chez l'homme et doublé chez la femme.
- ❍ B. Il existe deux niveaux de risque de cancer colorectal.
- ❍ C. L'incidence des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes de l'œsophage est comparable.
- ❍ D. Le cancer de l'œsophage est à prédominance masculine.
- ❍ E. Le carcinome hépatocellulaire représente 75 % des cancers du foie.

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle est juste ?

- ❍ A. La maladie de Caroli est un facteur de risque des cancers de la vésicule biliaire.
- ❍ B. L'incidence du cancer du foie est en constante augmentation chez l'homme.
- ❍ C. L'incidence du cancer de l'anus est en augmentation chez la femme.
- ❍ D. Le cancer colorectal représente le cancer le plus fréquent chez l'homme en France.
- ❍ E. L'infection à VIH est le principal facteur de risque du cancer de l'anus.

→ Aspirine et prévention du cancer colorectal

Pierre MICHEL (Rouen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel mécanisme principal serait impliqué dans l'effet préventif de l'aspirine sur le cancer colorectal ?

- ❍ A. Inhibition de la synthèse des acides biliaires.
- ❍ B. Activation directe de l'apoptose des cellules cancéreuses.
- ❍ C. Inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et réduction de l'inflammation.
- ❍ D. Augmentation de la prolifération de la muqueuse colique.
- ❍ E. Action anti-bactérienne sur le microbiote intestinal.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire du cancer colorectal, quelle proposition est juste ?

- ❍ A. Elle est recommandée chez tous les adultes, quel soit le niveau de risque ?.
- ❍ B. Elle est contre-indiquée chez tous les patients à risque cardiovasculaire.
- ❍ C. Son bénéfice doit être mis en balance avec le risque hémorragique.
- ❍ D. Elle n'a jamais montré de bénéfice en prévention primaire.
- ❍ E. Elle est efficace uniquement à forte dose (> 1000 mg/jour).

Question 3

1 seule réponse exacte

L'utilisation de l'aspirine a démontré son intérêt en postopératoire d'un cancer colorectal :

- ❍ A. Dans plusieurs études randomisées aspirine *versus* placebo.
- ❍ B. Uniquement avec une dose quotidienne de 600 mg.
- ❍ C. Chez les patients dont la tumeur porte une mutation de *KRAS*.
- ❍ D. Chez les patients dont la tumeur porte une mutation de la voie *PI3KCA*.
- ❍ E. Sur le critère de mortalité à 5 ans.

→ Droit à une aide à mourir : où va-t-on ?

Alexis BURNOD (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant la loi dite Claeys-Léonetti de 2016 actuellement en vigueur, quelle est la proposition fausse ?

- ❍ A. Elle renforce la place de la personne de confiance.
- ❍ B. Elle renforce la place des directives anticipées.
- ❍ C. Elle ouvre un droit à une possible sédation profonde et continue jusqu'au décès pour des personnes en souffrance réfractaire, en fin de vie avec un pronostic engagé à court terme.
- ❍ D. Elle permet de mettre en place une sédation profonde et continue jusqu'au décès sans procédure médicale collégiale.
- ❍ E. Elle maintient l'interdiction de l'euthanasie.

Question 2

1 seule réponse exacte

En France, à combien estime-t-on le nombre de départements dépourvus d'unités spécialisées de soins palliatifs ?

- ❍ A. 5.
- ❍ B. 10.
- ❍ C. 20.
- ❍ D. 30.
- ❍ E. 40.

Question 3

1 seule réponse exacte

Dans la proposition de loi sur l'aide à mourir, quelle condition est fausse ?

- ❍ A. Être âgé d'au moins dix-huit ans.
- ❍ B. Être de nationalité française ou résider de façon stable et régulière en France.
- ❍ C. Être atteint d'une affection grave et incurable, sans engagement du pronostic vital.
- ❍ D. Présenter une souffrance physique et psychologique liée à cette affection, qui est soit réfractaire aux traitements, soit insupportable selon la personne lorsqu'elle a choisi de ne pas recevoir ou d'arrêter de recevoir un traitement.
- ❍ E. Être apte à manifester sa volonté de façon libre et éclairée.

Prise en charge de l'adénocarcinome de l'ampoule de Vater

Vincent HAUTEFEUILLE

Service d'Hépato-gastroentérologie et Cancérologie Digestive, 1 place du Pr Christian-Cabrol CHU Amiens Picardie – 80054 AMIENS (France)

hautefeuille.vincent@chu-amiens.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie, les caractéristiques histo-moléculaires et la classification TNM
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes localisées
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes métastatiques

LIENS D'INTÉRÊTS

AdAcAp ; Amgen ; Deciphera ; Esteve ; Ipsen ; Merck ; Novartis ; Pierre Fabre ; Servier.

MOTS-CLÉS

Adénocarcinome de l'ampoule ; Chirurgie ; Chimiothérapie.

ABRÉVIATIONS

ADKa : adénocarcinome de l'ampoule
BP : biliopancréatique
dMMR : deficient mismatch repair
DPC : duodénopancréatectomie céphalique
EE : écho-endoscopie
INT : intestinal
MSI : instabilité microsatellite
TDM : tomodensitométrie
mSG : médiane de survie globale
mSSR : médiane de survie sans récidive

Introduction

Les adénocarcinomes de l'ampoule de Vater (ADKa) sont des tumeurs rares dont la prise en charge est complexe, de par leur localisation anatomique et la confluence de 3 *epithelia* différents (duodénal, biliaire et pancréatique) et de la difficulté de parfois séparer les ADKa des lésions duodénales périampullaires, biliaires ou pancréatiques.

Il ne sera abordé dans ce chapitre que les lésions carcinomateuses, les lésions bénignes (adénomes), neuroendocrines ou GIST ne seront pas traitées ici.

Terminologie

Le terme d'ampullome ne doit plus être utilisé car source d'imprécisions entre les lésions bénignes et les lésions dégénérées. Ainsi, de la même manière qu'on ne parle pas de « polypome colique » bénin ou dégénéré mais d'adénome et d'adénocarcinome colique, les termes **d'adénome ampullaire et d'adénocarcinome ampullaire doivent s'imposer**, comme le propose le TNCD [1].

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

Épidémiologie

En France, les données du registre bourguignon montraient que les ADKa étaient diagnostiqués à un âge médian de 71 ans avec un taux d'incidence annuel de 0,83 pour 100 000 personnes pour les hommes contre 0,75 pour les femmes [2].

Les ADKa peuvent être sporadiques ou syndromiques : la polypose adénomateuse familiale (associant de multiples adénomes coliques et parfois des adénocarcinomes, des adénomes duodénaux, une polypose glandulokystique fundique +/- adénomateuse antrale) est le syndrome de prédisposition le plus fréquent avec des adénomes ampullaires souvent infracentimétriques et peu évolutifs mais qui peuvent évoluer au-delà d'un centimètre en adénocarcinome et qui justifient une surveillance régulière. Dans de plus rares cas, on peut retrouver des ADKa dans les polyposes de phénotype atténué et le syndrome de Lynch.

Caractéristiques histo-moléculaires des ADKa

Au plan histologique, la détermination du sous type histologique n'est pas toujours aisée. On distingue les sous-types suivants : intestinal (INT) représentant 29,5 % des ADKa, biliopancréatique (BP) avec 40,5 % des patients, les 30,0 % restants étant les phénotypes mixte (8,6 %) et indéterminés (21,4 %). En pratique, seule l'identification du sous type INT semble d'intérêt et les sous-types biliopancréatique, mixte et indéterminés peuvent être regroupés car de pronostic assez similaire en termes de récidive. Dans la cohorte française de la FFCD qui a inclus 389 patients, la médiane de survie sans récidive (mSSR) du type INT n'était pas atteinte alors qu'elle était de 36,9 mois pour le groupe non-INT (p< 0,002) [3].

Comme souvent en anatomopathologie, la morphologie de l'adénocarcinome est fondamentale et facilite le diagnostic de sous-type INT lorsque l'adénocarcinome est lieberkühnien. Quand la morphologie n'est pas informative, le pathologiste peut s'aider de l'immunohistochimie (notamment des cytokératine 7 et 20, de CDX2 +/- de MUC1 si disponible) pour caractériser l'ADKa. Il semble utile de rechercher une instabilité microsatellite par immunohistochimie (déficience d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 du système de réparation MMR pour les mésappariements de l'ADN) et/ou biologie moléculaire (phénotype MSI-High), présente dans 2-18 % des ADKa, particulièrement dans le sous-groupe INT car le taux d'ADKa dMMR/MSI y semble plus élevé, de l'ordre de 20 %.

La différenciation est également un facteur pronostic majeur et doit systématiquement être précisée : les mSSR étaient de 43,8 mois pour le sous-groupe bien différencié, 27,8 mois pour le sous-groupe moyennement différencié et de seulement 7,6 mois pour le sous-groupe peu différencié au sein de la population de patients inclus dans la cohorte de la FFCD [3].

Classification TNM des ADKa

La classification TNM des ADKa a été modifiée en 2017 et il faut utiliser la 8e version de la classification AJCC. Elle est détaillée dans le tableau 1a, de même que les stades découlant de la classification TNM (tableau 1b). Elle permet notamment de s'affranchir de la classification asiatique d0/d1/d2 qui ne doit plus être utilisée.

En synthèse, un ADKa ayant un développement uniquement muqueux sera classé : pT1a (anciennement sm- ou d0), un ADKa avec envahissement de la sous-muqueuse (anciennement sm+ ou d1) sera classé pT1b. Les stades T2 et T3 sont classiques pour les cancers du tube digestif, le stade T4 étant comme dans les adénocarcinomes pancréatiques réservé aux contacts vasculaires qui pourraient contre-indiquer une chirurgie et qui nécessite donc l'avis d'une équipe chirurgicale habituée à discuter la résécabilité.

Tableau 1a : Classification TNM-UICC-AJCC (8e édition 2017) des cancers de l'ampoule

T		Critères
Tx		Non évaluable
T0		Pas de tumeur primitive
Tis		Carcinome *in situ* / dysplasie de haut grade
	T1a	Tumeur limitée à l'ampoule de Vater ou au sphincter d'Oddi
	T1b	Tumeur dépassant le sphincter d'Oddi (invasion péri-sphinctérienne) et/ou envahissant la sous-muqueuse du duodénum
T2		Tumeur envahissant la musculeuse (*muscularis propria*) du duodénum
T3		Tumeur envahissant le pancréas
	T3a	Envahissement ≤ 5 mm dans le pancréas
	T3b	Envahissement > 5 mm dans le pancréas, ou envahissant le tissu péri-pancréatique ou la séreuse duodénale mais sans extension à l'axe cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure
T4		Atteinte du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune
N		
Nx		Non évaluable
N0		Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1		1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2		≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M		
M0		Pas de métastase à distance
M1		Métastase(s) à distance

Tableau 1b : Stades pronostiques de l'AJCC (8e édition 2017) des cancers de l'ampoule

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b-T2	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIIA	T1a-T1b-T2-T3	N1	M0
IIIB	Tout T	N2	M0
	T4	Tout N	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Bilan pré-thérapeutique

La pierre angulaire du bilan préopératoire repose sur la recherche de contacts vasculaires ou l'envahissement d'organes adjacents; la recherche de métastases ainsi que sur le bilan d'opérabilité .

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est indispensable avant toute discussion thérapeutique. Elle permettra d'éliminer des lésions secondaires à distance

et de déterminer des contre-indications vasculaires (tronc porte, vaisseaux mésentériques, artère hépatique, variantes anatomiques) ainsi que la présence d'un ligament arqué nécessitant une prise en charge spécifique. La chirurgie pour l'ADKa étant habituellement une duodénopancréatectomie céphalique (DPC), une IRM hépatique à la recherche de métastases hépatiques est également recommandée à l'instar des cancers du pancréas.

La place de l'écho-endoscopie (EE) préopératoire n'est pas claire. Alors qu'elle est indispensable dans la prise en charge des adénomes ou dans les rares cas de discussion d'ampullectomie endoscopique pour ADKa, ses performances pour le diagnostic du stade T et plus encore du stade N ne sont pas très bonnes hors centre « expert ». En effet, les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative pour le stade T1 *vs.* autres dans la cohorte FFCD était de 68 %, 87 %, 53 % et 93 %, respectivement, avec une précision de 84 %. Pour prédire le pT2 *vs.* les autres stades, les valeurs étaient de 58 %, 75 %, 56 % et 75 %, avec une précision de 68 %. Pour le stade N, la concordance des examens morphologiques semble encore moins bonne pour l'écho-endoscopie comme pour le scanner, de 64 % et 68 % respectivement, et ces examens ont une spécificité assez médiocre (38 % pour l'écho-endoscopie et 39 % pour la tomodensitométrie [4]. Lorsqu'on couple les deux modalités pour l'évaluation du statut N, les résultats ne sont pas meilleurs avec une concordance de 65 % et un coefficient kappa de 0,30 (IC 95 % : 0,19-0,40). En synthèse, les grosses adénopathies sont bien identifiées par les examens d'imagerie, mais il existe de petites métastases ganglionnaires mal identifiées par l'imagerie conventionnelle et finalement seule la chirurgie permettra un staging correct de l'envahissement ganglionnaire.

Enfin, la coloscopie n'est pas systématique et doit bien sûr être proposée lorsqu'une forme familiale est suspectée (atteinte digestive haute évocatrice de PAF, âge jeune, phénotype dMMR/MSI) ou lorsqu'il y a une indication habituelle de coloscopie (antécédent familial de polype ou de cancer du côlon, signe d'alarme colique habituel), les études sur la co-occurrence de polypes coliques en cas d'adénome ou d'ADKa étant discordantes. Deux études européennes ne semblent néanmoins pas identifier de sur-risque colique dans cette situation.

Prise en charge thérapeutique des formes localisées

Traitement de la tumeur primitive

Le traitement de référence des ADKa localisés est la chirurgie. Dès le stade pT1b, le risque ganglionnaire augmente de l'ordre de 25 % [5] et impose donc une DPC.

Les choses semblent moins claires pour les ADKa pT1a. Le dogme était jusqu'alors de considérer le risque ganglionnaire de ces cancers comme quasi nul. De nouvelles données issues de la cohorte de la FFCD semblent faire vaciller cette affirmation. En effet, le groupe pT1a (n=24) présentait un risque ganglionnaire de 13 % (données non publiées). Il semble donc licite de discuter aussi une DPC pour ces patients afin de pouvoir faire un curage ganglionnaire de qualité. Une analyse plus poussée de ces ADKa pT1a à la recherche de facteurs associés à un envahissement N+ est prévue dans la cohorte (ADKa peu différencié, phénotype BP, présence d'un budding, etc.). Ainsi, la place d'une ampullectomie endoscopique (qui va être rediscutée dans le groupe de travail du TNCD du chapitre « Tumeurs de l'ampoule ») pourrait être réservée aux patients non opérables sans critère histologique défavorable et pour lequel la balance bénéfice-risque en comparaison à la DPC est défavorable.

Chimiothérapie adjuvante

Après la chirurgie, la question de la chimiothérapie adjuvante se pose. Les données disponibles pour répondre à cette question sont majoritairement rétrospectives et de qualité moyenne. Il semble se détacher tout de même un bénéfice pour les ADKa de mauvais pronostic. Les facteurs à considérer sont la différenciation tumorale (notamment les formes peu différenciées), le statut T (principalement les tumeurs T3 ou T4) et le statut N (notamment les ADKa N+). Les deux seules études prospectives randomisées sont difficiles d'interprétation car elles n'incluaient pas que des ADKa. ESPAC3 a inclus 428 patients avec adénocarcinome périampullaire dont 297 ADKa et retrouvait une médiane de survie globale (mSG) de 40,6 mois dans le bras surveillance, 57,8 mois dans le bras 5FU bolus J1-J5, et 70,8 mois dans le bras gemcitabine avec un HR significatif à 0,7 pour la gemcitabine *vs.* surveillance (IC 95 % 0,51-0,97, p= 0,03) et une tendance non significative pour le 5FU avec un HR à 0,79 [6]. L'étude ASCOT a, elle, comparé le S1 (une fluoropyrimidine orale uniquement disponible en Asie) *vs.* surveillance et l'analyse du sous-groupe des 73 ADKa retrouvait une tendance non significative pour la survie globale (HR= 0,49, p= NS) et la survie sans récidive (HR= 0,69, p= NS) en faveur du S-1 [7]. Pour ces raisons, une monochimiothérapie adjuvante a été proposée en référence dans le TNCD. Néanmoins, le TNCD propose en option de réaliser une polychimiothérapie, qui semble plus efficace, mais sur des données rétrospectives.

Récemment, la cohorte prospective non randomisée de la FFCD a analysé les facteurs associés à la récidive. En analyse multivariée, un ADKa de stade III correspondant à un ADKa pT4 ou pN+ (HR= 2,86 avec un IC 95 % : [1,89;4,17], p<0,0001), un ADKa de morphologie peu différenciée (HR= 2,51 avec un IC 95 % : [1,42;4,43], p= 0,002) et un phénotype non intestinal (HR= 1,58 avec un IC 95 % : [1,00;2,49], p= 0,052) étaient associés à une survie sans récidive plus courte [3].

Sur ces critères, un score pronostique simple a été défini, résumé dans le tableau 2. Les données de survies sont représentées dans la figure 1 : les ADKa à bas risque (score 0-2) avaient une mSSR non atteinte, les ADKa à risque intermédiaire (score 3-5) une mSSR de 73,1 mois et les ADKa à haut risque (score 6-7) une mSSR de 13,1 mois.

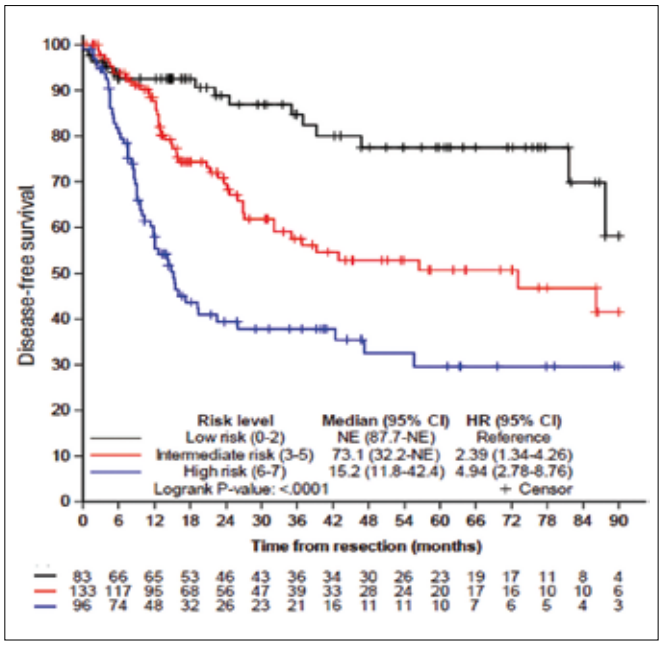
Là encore, la chimiothérapie semble surtout utile pour les ADKa à haut risque et peut être discutée pour les formes à risque intermédiaire (figure 2).

Dans la version du TNCD actuellement en ligne (2023), la chimiothérapie n'était pas recommandée pour les ADKa pT1-T2N0. Pour les ADKa à plus haut risque, c'est-à-dire les ADKa pT3-T4 ou les pN+ ou les formes peu différenciées ou R1, une polychimiothérapie est proposée. Le schéma de chimiothérapie d'une durée de 6 mois est choisi empiriquement au vu de l'absence de preuves formelles : il est

Tableau 2 : Score pronostic issu de la cohorte FFCD AC proposé par Roth *et al.*

Variables		Coefficient of variable in multivariable analysis mDFS (n=312)	Score weighting
Tumor stage	Stage I-II	Ref	0
	Stage III	2.507	3
Tumor grade	Low	Ref	0
	Intermediate	1.275	1
	High	2.281	2
Tumor subtype	Intestinal	Ref	0
	Non-intestinal	2.057	2

Figure 1 : Survie sans récidive par groupe de risque après chirurgie



proposé un FOLFOX pour les formes INT et un mFOLFIRINOX pour les formes non-INT. À noter que l'essai FFCD PRODIGE 98 – AMPIRINOX est ouvert et comparera une monochimiothérapie (capécitabine ou gemcitabine au choix de l'investigateur) à une polychimiothérapie (mFOLFIRINOX) pour les ADKa ≥ pT2N0.

Prise en charge thérapeutique des formes métastatiques

Le niveau de preuve est encore plus faible dans les formes métastatiques. Deux petites séries prospectives publiées par Overman *et al* en 2009 avait inclus 25 patients dont 12 ADKa et montrait avec un schéma CAPOX (capécitabine 750 mg/m²/12h J1-J14 + oxaliplatine 130 mg/m² à J1, J21=J1) un taux de réponse objective de l'ordre de 40 %. Une deuxième petite cohorte du même auteur [8-9] rapporte un taux de réponse objective de 43 % avec adjonction de bevacizumab.

Au vu du très faible niveau de preuve, aucun régime de chimiothérapie n'est donc suffisamment étudié en 1re ligne métastatique pour être recommandé. Néanmoins, comme stipulé dans le TNCD, on peut raisonnablement proposer comme option une chimiothérapie à base de 5FU +/- oxaliplatine +/- irinotecan pour les ADKa de phénotype INT et une chimiothérapie de type FOLFIRINOX ou GEMCIS ou gemcitabine en cas de phénotype non-INT. Au-delà de la deuxième ligne, il n'y a pas de référence également. La présence d'une instabilité microsatellite peut faire discuter une immunothérapie au vu des données d'efficacité dans les adénocarcinomes digestifs non colorectaux [10], surtout présente dans les ADKa de phénotype INT. D'autres altérations moléculaires (tableau 3) peuvent être recherchées, même si le screening moléculaire avec séquençage en NGS des ADKa ne retrouve que peu d'altérations moléculaires ciblables : environ 10-15 % d'amplification de *Her2*, 47 % de mutation *RAS* mais très peu de mutation *RAS* p.G12C, des mutations *BRAF* mais qui ne sont pas p.V600E…

En synthèse, le choix du régime de chimiothérapie est assez empirique. L'analyse de la cohorte prospective « Adénocarcinome ampullaire » de la FFCD aidera à préciser l'efficacité de ces traitements en 1re et 2e ligne et pourrait permettre, faute de données randomisées, de mieux choisir le régime de chimiothérapie. Les résultats de cette étude seront présentés lors des JFHOD 2026 (Vo Quang E *et al* – CO151 – Session Nouveautés thérapeutiques dans le cancer du pancréas et des voies biliaires) [12].

Figure 2 : Impact de la chimiothérapie adjuvante sur la récidive par sous-groupe de risque du score FFCD AC

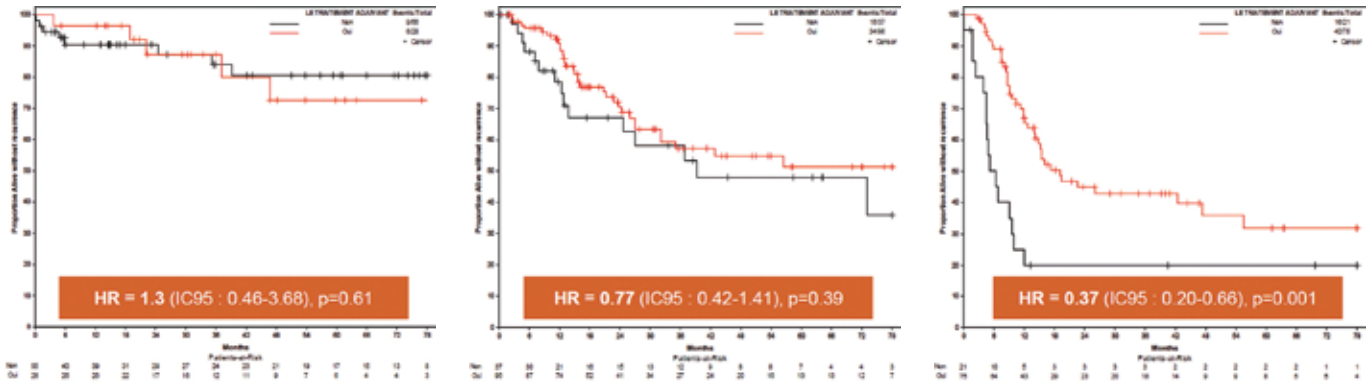


Tableau 3 : Altérations moléculaires des adénocarcinomes de l'ampoule de Vater

Altération moléculaire	Publication	n	Détail
Her2	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	1 Her2 3+ et amplification ERBB2, et 4 Her2 2+
	Wong W – Cancer 2019	44	11%
	Hechtman JF – Mod Pathol 2015	32	amplification de Her2 chez 13%
	Yachida S – Cancer Cell 2016	172	12% (surtout ADKa INT)
	Gingras MC – Cancer Cell 2016	98	environ 5%
FGFR	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	1 mutation FGFR2
	Wong W – Cancer 2019	45	5% (une fusion, une mutation)
NTRK	Wong W – Cancer 2019	44	1 fusion
RAS	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	47% (dont 1 G12C)
	Wong W – Cancer 2019	45	53%
	Hechtman JF – Mod Pathol 2015	32	47%
	Yachida S – Cancer Cell 2016	60	48%
BRAF	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	8% (aucune V600E)
	Wong W – Cancer 2019	44	11%
BRCA	Wong W – Cancer 2019	44	11%
	Pinto P – PloS One 2016		14%

Conclusion

La prise en charge des adénocarcinomes de l'ampoule est complexe car elle regroupe des tumeurs très hétérogènes. La détermination des caractéristiques histologiques (notamment morphotype INT *vs*. non-INT, différenciation) est difficile mais semble de plus en plus indispensable pour stratifier le risque de récidive et discuter la chimiothérapie. Le choix du schéma adéquat devrait être plus facile à l'issue de l'étude FFCD PRODIGE 98 – AMPIRINOX. Vu la rareté de ces cancers, il semble impératif de proposer à un patient opéré d'un ADKa l'inclusion dans cet essai randomisé. Enfin, de nouvelles études sur les protocoles de chimiothérapie en situation métastatique semblent également indispensables.

Références

1. Hautefeuille V, Turpin A, Williet N, Napoléon B, Dupré A, Huguet F, *et al*. Ampullary tumors: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, ACHBT, AFC, SFRO, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFP, SFR). Dig Liver Dis 2024;56:1452–1460
2. Rostain F, Hamza S, Drouillard A, Faivre J, Bouvier AM, Lepage C. Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater. World J Gastroenterol 2014;29:10144-50
3. Roth G, Pellat A, Piessen G, Le Malicot K, Schwartz L, Gallois C, *et al.* A simple prognostic score to predict recurrence after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma: results from the French prospective FFCD-AC cohort. ESMO Op 2024;12:103988
4. Pellat A, Manfredi S, Truant S, Roth G, Le Malicot K, Bouché O, *et al*. Gastrointest Endosc 2025 (in press)
5. Kim SJ, An S, Kang HJ, Kim JY, Yang MA, Lee JH, *et al*. Validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for ampulla of Vater cancer – Surgery 2018;163:1071-1079
6. Neoptolemos J, Moore M, Cox T, Valle J, Palmer D, McDonald A, *et al*. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA 2012;308:147-56
7. Nakashi K, Ikeda M, Konishi M, *et al.* Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:195–203
8. Overman M *et al.* Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol 2009;27:2598-603
9. Overman M *et al.* Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, openlabel, phase 2 study. Cancer 2017;123:1011–1017
10. Perkins G, Svrcek M, Bouchet-Doumencq C, Voron T, Colussi O, Debove C, *et al.* Can we classify ampullary tumours better? Clinical, pathological and molecular features. Results of an AGEO study– Br J Cancer 2019;120:697-702
11. Moreau M, Alouani E, Flecchia C, Falcoz A, Gallois C, Auclin E, *et al*. A multicenter study evaluating efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-colorectal digestive cancers with microsatellite instability. Eur J Cancer 2024;202:114033
12. Vo Quang E, Hautefeuille V, Bouché O, Le Malicot K, Tougeron D, Piessen G, *et al*. Caractéristiques et facteurs pronostiques des adénocarcinomes ampullaires métastatiques : résultats sur 108 patients issus de la cohorte multicentrique FFCD AC– CO151 – JFHOD 2026, Paris

5

Les cinq points forts

- Le terme d'ampullome est à bannir, au profit de ceux d'adénome et d'adénocarcinome de l'ampoule.
- Le bilan préthérapeutique (échoendoscopie, scanner) ne permet pas d'identifier correctement l'envahissement ganglionnaire.
- En sus des stades T et N, la différenciation, le phénotype (intestinal ou non intestinal) sont des éléments importants et doivent être précisés dans le compte rendu d'anatomopathologie.
- La chimiothérapie adjuvante semble surtout utile pour les formes de plus mauvais pronostic.
- Au stade métastatique, aucun traitement ne peut être privilégié, néanmoins une bi-chimiothérapie à base de sels de platine semble une option raisonnable.

Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Louis de MESTIER

Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, Hôpital Beaujon (APHP Nord), Université Paris-Cité, 100 boulevard du Général-Leclerc 92110 CLICHY (France)

louis.demestier@aphp.fr

OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

- Connaître le bilan pré-thérapeutique et la classification anatomo-pathologique selon l'OMS
- Connaître la prise en charge du syndrome carcinoïde
- Connaître les indications du traitement chirurgical
- Connaître les différents traitements systémiques et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊT

AAA/Novartis ; Astellas ; Boehringer-Ingelheim ; Esteve ; Ipsen ; Mayoly ; Servier ; Viatris.

MOTS-CLÉS

tumeurs neuroendocrines ; syndrome carcinoïde ; intestin grêle.

ABRÉVIATIONS

5HIAA : acide 5-hydroxy-indolacétique
CgA : chromogranine A
CNE : carcinome neuroendocrine
EIAH : embolisation intraartérielle hépatique
G : grade tumoral
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RIV : radiothérapie interne vectorisée
SSP : survie sans progression
SST : somatostatine
TEP/TDM : tomographie par émission de positrons couplée au scanner
TNE : tumeur(s) neuroendocrine(s)
TNEG : TNE de l'intestin grêle

Introduction

Les néoplasies neuroendocrines du tube digestif, auparavant appelées « tumeurs carcinoïdes », regroupent des tumeurs partageant des caractéristiques anatomo-pathologiques et pronostiques. Elles se divisent en tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées et carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés (1). Les TNE de l'intestin grêle (TNEG) proviennent de l'intestin moyen embryologique (« *midgut* ») et sont presque toujours bien différenciées, les carcinomes étant rarissimes dans cette localisation.

Les TNEG se développent à partir des cellules *enterochromaffin-like* du système endocrinien diffus situé dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Elles sont caractérisées par leur aptitude à produire des peptides hormonaux dont la sérotonine, dont l'hypersécrétion peut aboutir à un syndrome carcinoïde. Plus de la moitié des TNEG est associée à des métastases. Les progrès récents des techniques d'imagerie, en particulier de médecine nucléaire, ont représenté une avancée notable pour la caractérisation ainsi que le bilan d'extension de ces tumeurs. Si la chirurgie demeure la pierre angulaire du traitement des TNEG, l'éventail thérapeutique s'est récemment enrichi de traitements systémiques ayant prouvé leur efficacité antitumorale dans les formes métastatiques, bien que la séquence thérapeutique optimale reste à définir. Chaque cas doit être discuté en RCP experte dans le cadre du réseau RENATEN. Cette revue vise à exposer les aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des TNEG en s'appuyant sur les recommandations françaises et européennes les plus récentes (2-4).

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

Épidémiologie des TNEG

Les TNEG représentent moins de 1 % de toutes les tumeurs digestives et sont les formes les plus fréquentes des TNE du système digestif. Leur incidence est comprise entre 1,2 et 1,5 cas/100 000/an (5,6). En comparaison, l'incidence des TNE du pancréas et de l'appendice est d'environ 1 cas/100 000 an et celle des TNE de l'estomac et du rectum est d'environ 0,5 cas/100 000/an. L'incidence annuelle des TNEG a connu une augmentation constante au cours des dernières décennies, puisque celle-ci était d'environ 0,2-0,5 cas/100 000/an dans les années 1990 (5,6). Cette évolution résulte de divers facteurs, notamment de l'accroissement du nombre d'examens d'imagerie, de l'amélioration de la sensibilité des techniques de radiologie et de médecine nucléaire, d'une meilleure connaissance des TNE ainsi que d'une déclaration plus systématique dans les registres.

Le *sex-ratio* des TNEG est équilibré. Aucun facteur de risque spécifique n'a été déterminé à ce jour, bien que le risque de développer une TNEG serait augmenté en cas de tabagisme et/ou d'antécédents personnels/familiaux de cancers colorectal ou mammaire (7). La recherche d'une prédisposition génétique n'est actuellement pas recommandée pour les TNEG, mais les formes familiales existent, concerneraient 3-4 % des patients et semblent caractérisées notamment par l'existence de TNEG multiples.

Diagnostic anatomo-pathologique et classifications

Le diagnostic anatomo-pathologique de TNEG repose sur la différenciation morphologique neuroendocrine des cellules tumorales et l'expression d'au moins deux marqueurs immunohistochimiques (généralement, la chromogranine A [CgA], la synaptophysine et/ou INSM1) (1). La classification 2022 des néoplasies neuroendocrines selon l'OMS repose sur la différenciation histologique et le grade, évalué par l'index mitotique et/ou l'index Ki-67 (pourcentage de cellules tumorales marquées par l'anticorps MIB1 sur 2 000 cellules dans les hotspots) (1) (tableau 1). Ces éléments sont essentiels à l'évaluation pronostique des TNEG (8).

Les « tumeurs neuroendocrines » sont par définition bien différenciées et sont composées de cellules monomorphes, de taille moyenne et à cytoplasme abondant. Leur noyau est généralement ovoïde et contient une chromatine « poivre et sel » et de petits nucléoles bien visibles. Ces cellules bien limitées sont généralement organisées en travées ou en foyers, avec peu de figures mitotiques, et entourées d'un stroma hypervascularisé. En règle générale, les TNEG sont le plus souvent G1, et seules environ 20 % d'entre elles ont un index Ki-67> 10 % ; les formes G3 sont très rares (5 % environ) et plus agressives (8,9). À l'inverse, les « carcinomes neuroendocrines » (CNE) sont par définition peu différenciées et peuvent être à petites ou à grandes cellules, présentent de nombreuses atypies cyto-nucléaires, des plages de nécrose et de nombreuses figures mitotiques. Ces formes, particulièrement agressives, sont rarissimes dans l'intestin grêle.

Les TNEG doivent également être classées selon leur stade *Tumor-Nodes-Metastases* (TNM) (tableau 2). Cette classification présente un intérêt pronostique majeur et permet une homogénéisation de la prise de décision thérapeutique.

Tableau 2 : Classification TNM des TNEG selon la 8e édition de l'UICC (2017)

TX	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et taille≤ 1 cm
T2	Envahit la musculeuse ou taille> 1 cm
T3	Envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
NX	Statut non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Métastases ganglionnaires régionales< 12 ganglions
N2	Masse mésentérique> 2 cm et/ou> 12 ganglions métastatiques
Mx	Statut non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1a	Métastases hépatiques
M1b	Métastases extra-hépatiques
M1c	Métastases hépatiques et extra-hépatiques

Tableau 1 : Classification 2022 des néoplasies neuroendocrines digestives d'après l'OMS (1)

	Différenciation	Index Ki-67	Index mitotique (mitoses pour 10 grands champs soit 2mm²)
TNE grade 1 (G1)	Bien différenciée	< 3 %	< 2
TNE grade 2 (G2)		3-20 %	2-20
TNE grade 3 (G3)		> 20 %	> 20
CNE	Peu différenciée		
MiNEN	Néoplasie mixte neuroendocrine – non-neuroendocrine		

CNE : carcinome neuroendocrine ; TNE : tumeur neuroendocrine

Manifestations cliniques des TNEG

Symptômes liés aux localisations tumorales

Le diagnostic des TNEG est généralement fortuit car la plupart d'entre elles sont de petite taille, de croissance lente et initialement asymptomatiques, ce qui explique un retard diagnostique de 5 ans en moyenne (10). Les symptômes liés aux tumeurs primitives sont souvent aspécifiques comme des troubles du transit, des douleurs abdominales (40 %), voire un syndrome subocclusif (20 %) ou plus rarement (5 %) un saignement digestif (9). Cela explique en partie le taux élevé (environ 50 %) de patients ayant des métastases à distance au moment du diagnostic initial. Ces métastases synchrones concernent le plus souvent le foie (75-85 %), les ganglions à distance (30-40 %), le péritoine (20-25 %) et/ou les os (10-15 %), et peuvent être symptomatiques par leur volume (douleurs) et/ou leur localisation (par exemple, obstruction digestive) (8,9).

Syndrome carcinoïde

Environ 25-40 % des TNEG métastatiques sont dites fonctionnelles, c'est-à-dire associées à un syndrome carcinoïde (3). Le syndrome carcinoïde est l'ensemble des symptômes liés à l'hypersécrétion de sérotonine principalement, ainsi que d'histamine, dopamine, prostaglandines et tachykinines. Excrêtée dans la circulation portale par la TNEG primitive, la dégradation hépatique de la sérotonine entraine son élimination sanguine puis urinaire sous la forme d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA). Le syndrome carcinoïde survient donc presque exclusivement si des métastases hépatiques sécrètent ces substances vasoactives directement dans la circulation systémique.

Les flushs (80-90 %) et la diarrhée (70-80 %) sont les deux principaux signes cliniques associés au syndrome carcinoïde. Les flushs sont des bouffées vasomotrices provoquées par divers facteurs tels que l'émotion, l'effort physique, l'alimentation ou la consommation d'alcool ; parfois spontanées. Leur durée est généralement de quelques minutes, mais ils sont parfois plus prolongés, voire peuvent devenir permanents. Ils se présentent sous forme d'érythème, voire de coloration violacée, avec un aspect en « carte de géographie » alternant zones rouges et blanches. Certains flushs peuvent provoquer un prurit et apparaissent principalement sur le visage, le cou et le tronc ; ils peuvent s'accompagner d'une vasodilatation conjonctivale et d'un larmoiement, mais sans hypersudation associée. Les patients présentant des flushs chroniques développent fréquemment des télangiectasies faciales (25 %) similaires à celles observées dans la rosacée. Enfin, ces flushs peuvent s'accompagner, de manière simultanée ou pas, d'un bronchospasme (15 %).

La diarrhée est surtout motrice (avec une part sécrétoire), impérieuse et généralement postprandiale, volontiers associée à un inconfort ou des douleurs abdominales. Toute diarrhée survenant dans l'évolution d'une TNEG n'est pas forcément liée à un syndrome carcinoïde, mais peut être causée par une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique de l'intestin grêle ou peut être la conséquence d'une résection iléocolique droite.

Une cardiopathie carcinoïde survient chez 30 % à 50 % des patients atteints de syndrome carcinoïde, et marque souvent un tournant péjoratif dans l'évolution de la maladie (3). Elle s'explique par une fibrose destructrice de l'endocarde et des valves cardiaques, essentiellement du cœur droit, consécutive à une exposition prolongée à la sérotonine sécrétée par les métastases hépatiques. La cardiopathie carcinoïde se manifeste donc le plus souvent par une insuffisance (ou régurgitation) tricuspidienne et/ou une sténose de la valve pulmonaire. À un stade plus tardif, un dysfonctionnement ventriculaire droit peut apparaître, et parfois une atteinte des valves gauches (notamment en cas de foramen ovale perméable et/ou de métastases pulmonaires). La cardiopathie carcinoïde peut parfois se développer alors que le syndrome carcinoïde peut être modéré, voire infraclinique mais prolongé. Ainsi, il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque par un cardiologue spécialisé dans la recherche de la cardiopathie carcinoïde, tous les 2 ans chez tout patient atteint de TNEG métastatique, ou tous les ans en cas de syndrome carcinoïde et/ou de taux élevé de 5HIAA urinaire (2,3).

La crise carcinoïde correspond à l'exacerbation aiguë du syndrome carcinoïde. Elle peut entraîner des flushs sévères, une bronchoconstriction, des troubles du comportement, des troubles du rythme cardiaque et des changements importants de la pression artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus cardiovasculaire. La crise carcinoïde est causée par un relargage aigu et massif de peptides hormonaux vasoactifs par la tumeur, le plus souvent provoquée par un traitement des lésions tumorales, en particulier les traitements locorégionaux notamment des métastases hépatiques, et est favorisée par toute anesthésie générale. La prévention repose sur l'administration péri-opératoire d'octréotide et d'antihistaminiques, et la non-utilisation des médicaments favorisant un relargage de catécholamines.

Manifestations biologiques des TNEG

La CgA est le marqueur plasmatique général des TNE. Néanmoins, les variations inter- et intra-individuelles sont importantes et les faux positifs sont fréquents, notamment en cas de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, de gastrite de toute cause (Infection à H.*Pylori*, maladie de Biermer) et/ou d'insuffisance rénale sévère (11). Un taux élevé de CgA devrait être systématiquement validé par une gastrinémie et une créatininémie normales. Le taux de CgA est corrélé au volume tumoral ; un taux élevé au diagnostic initial est donc un facteur pronostique péjoratif. Ainsi, sa sensibilité diagnostique est faible (10 %-40 %) pour les TNEG localisées contre 70 %-100 % au stade métastatique (11). Sa sensibilité est également plus élevée en cas de TNEG fonctionnelle. Le dosage répété de la CgA au cours du suivi n'a pas démontré son utilité en comparaison à l'imagerie, mais l'évolution du taux de CgA pouvant refléter celle de la masse tumorale, une élévation semble prédire une rechute ou une progression.

Le 5HIAA est le produit d'élimination de la sérotonine (dont le dosage plasmatique n'a pas d'intérêt en routine) et est donc spécifique des TNEG en comparaison aux autres localisations de TNE. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire (> 50 µmol/24 h) pour le diagnostic de TNEG sont respectivement d'environ 70 % et 90 % (3,12). Ses perfor-

mances sont meilleures en présence de métastases et/ou d'un syndrome carcinoïde. Des taux élevés de 5HIAA (à partir de 220 µmol/24 h) sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde. Néanmoins, ce marqueur présente une variabilité inter- et intra-individuelle élevée et de nombreux faux positifs existent, notamment alimentaires. Pour minimiser ces biais, son recueil est réalisé sur 3 jours et doit être précédé d'un régime contraignant pauvre en tryptophane et sérotonine (2).

Bilan d'extension

Imagerie conventionnelle

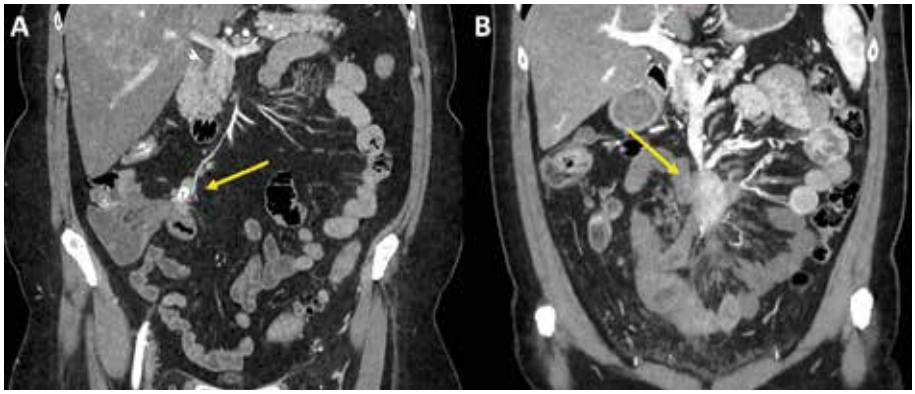
Le scanner et l'IRM sont utilisés en routine pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des TNEG (2). Les TNEG étant hypervascularisées, le scanner thoraco-abdominopelvien doit être réalisé avec acquisitions aux temps artériel tardif puis portal. Les TNEG sont fréquemment associées à des métastases ganglionnaires (souvent calcifiées) localisées le long des vaisseaux mésentériques avec mésentérite rétractile en relation avec une fibrose causée par la sécrétion de sérotonine, réalisant un « complexe mésentérique » (**figure 1**). Une ischémie veineuse grêlique peut être associée. Le scanner est également incontournable pour évaluer la présence de métastases, notamment hépatiques qui sont le plus souvent hyperdenses à la phase artérielle et hypodenses à la phase portale (13). L'envahissement tumoral hépatique peut être évalué de manière reproductible selon une échelle semi-quantitative (0-10 %, 11-25 %, 26-50 % et >50 %).

L'IRM est indispensable au bilan d'extension hépatique, en particulier lorsque les métastases paraissent résécables (2,4). En effet, elle est plus performante que le scanner et l'imagerie des récepteurs de la somatostatine pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques. Les séquences les plus performantes sont les séquences de diffusion, la séquence T1 avec injection de gadolinium et acquisition au temps artériel et la séquence T2-FSE (**Figure 2**) (14).

Imagerie nucléaire

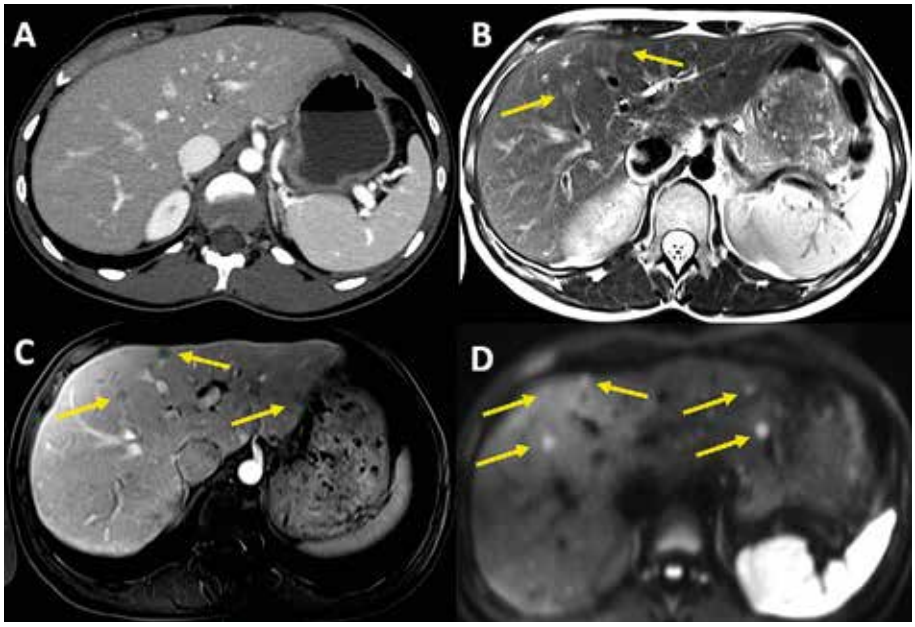
La quasi-totalité des TNEG expriment des récepteurs de la somatostatine (SST), qui sont visualisables après injection intraveineuse d'un analogue de la SST couplé à un isotope radioactif. La tomographie par émission de positrons (TEP) couplée au scanner (TDM) utilisant un analogue de la SST marqué au ^{68}Gallium (en France, le ^{68}Ga-DOTATOC) permet donc de réaliser une cartographie « corps entier » des récepteurs à la SST. La TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC possède une sensibilité d'environ 90 % pour la détection des TNEG et des métastases associées (15), ce qui est bien supérieur à la sensibilité de la scintigraphie à l'^{111}Indium-pentetreotide (Octréoscan®) (70 % environ) qui était utilisée auparavant (**figure 3A**). Elle est donc recommandée dans le

Figure 1 : Aspect scanographique des métastases ganglionnaires mésentériques associées aux TNEG



Coupes coronales de scanners abdominopelviens avec injection précoce de produit de contraste artériel. (A) amas ganglionnaire de petite taille, calcifié, avec minime rétraction mésentérique adjacente, le long de l'artère iléo-cæco-appendiculaire et loin du tronc de l'artère mésentérique, donc résécable à visée curative. (B) volumineux complexe ganglionnaire engainant le tronc des vaisseaux mésentériques supérieurs et les premières branches jéjunales, associée à une mésentérite rétractile compliquée d'une ischémie veineuse de quelques branches iléales, donc non résécable à visée curative.

Figure 2 : Scanner et IRM hépatique dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEG



(A) Scanner avec injection de contraste au temps artériel, et IRM pondérée en T2 (B), en T1 avec injection de gadolinium au temps artériel (C) et en séquence de diffusion (D), montrant – dans cet ordre – un nombre croissant de métastases hépatiques bilobaires.

bilan d'extension de toute TNEG (2,4). Une expression forte des récepteurs à la SST est associée à un pronostic plus favorable et prédit une bonne efficacité de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) notamment lorsque la fixation tumorale est supérieure à celle du foie non tumoral. La spécificité de la TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC est supérieure à 90 %. Les quelques faux positifs incluent les méningiomes, mélanomes, cystadénomes séreux, les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose) et les rates accessoires.

La TEP/TDM à la ^{18}fluoro-dihydroxy-phénylalanine (^{18}FDOPA) mesure l'activité des transporteurs des acides aminés et des enzymes décarboxylases, qui est élevée (et spécifique) dans les TNEG. Ses performances diagnostiques pour la détection des lésions primitives et métastatiques de TNEG sont très élevées (90-95 %), et supérieures à celles de l'imagerie morphologique (**figure 3B**). De plus, la TEP/TDM à la ^{18}FDOPA a une sensibilité plus élevée que la TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC à l'échelle lésionnelle (16). La TEP/TDM à la ^{18}FDOPA ne donne pas d'information théranostique mais sa précision la rend très utile en vue de réaliser un bilan d'extension précis, notamment avant une intervention thérapeutique lourde – en particulier chirurgicale (2).

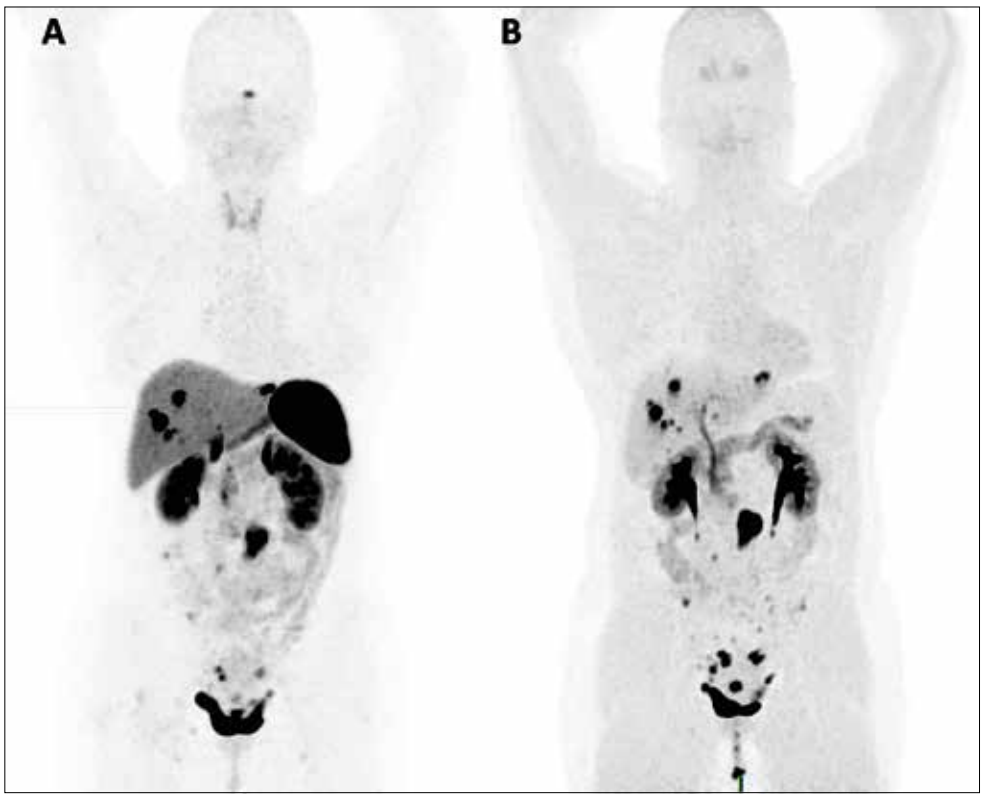
La TEP/TDM au ^{18}fluoro-déoxyglucose (^{18}FDG) est spécifique du métabolisme de toute maladie tumorale agressive, et apporte surtout une information pronostique. Elle représente donc l'imagerie nucléaire de référence pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (dont les formes grêliques sont rarissimes). La TEP/TDM au ^{18}FDG peut également être utile chez les patients ayant une TNEG sans fixation en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC, qui sont rares mais peuvent s'observer en cas d'index de prolifération élevé (G3 généralement).

Principaux facteurs pronostiques des TNEG

Les principaux facteurs pronostiques des TNEG incluent (8,9,17) :

- La classification histologique selon l'OMS décrite ci-dessus (tableau 1), selon le degré de différenciation et l'index de prolifération, qui sont des facteurs pronostiques majeurs.
- Le stade tumoral selon la classification TNM (Tableau 2). Environ 10-20 %, 30-40 % et 40-60 % des TNEG sont diagnostiquées respectivement à un stade localisé, localement avancé et métastatique. Les taux de survie à 5 ans respectifs sont 90-100 %, 70-90 % et 60-75 %.
- Le volume métastatique, évaluable par le pourcentage d'envahissement hépatique, l'existence de métastases extra-hépatiques (en particulier une carcinose péritonéale et/ou des métastases osseuses) et le nombre de sites métastatiques.
- De manière concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (CgA plasmatique, 5HIAA urinaire) sont associés à un plus mauvais pronostic.
- L'existence d'un syndrome carcinoïde est associée à un pronostic défavorable, en particulier lorsqu'il se complique d'une cardiopathie carcinoïde, qui est directement responsable ou associée à environ 20 % des décès en lien avec les TNEG.
- La pente évolutive, c'est-à-dire la rapidité de progression morphologique de la maladie, spontanément ou sous traitement.
- Enfin, le sexe masculin, l'âge avancé, la présence de symptômes, une fixation faible en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC et/ou une fixation intense en TEP/TDM au ^{18}FDG sont des facteurs de mauvais pronostic, bien que peu confirmés prospectivement.

Figure 3 : Examens d'imagerie nucléaire du bilan d'extension des TNEG



TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC (A) et TEP/TDM à la ^{18}FDOPA (B) chez une patiente de 51 ans ayant une TNEG classée G2 (Ki-67 7 %), associée à des métastases ganglionnaires mésentériques, hépatiques, péritonéales et ovariennes. Les deux examens montrent un nombre similaire d'organes métastatiques mais la TEP/TDM à la ^{18}FDOPA montre un plus grand nombre de lésions, notamment grâce à un bruit de fond moins important en particulier au niveau hépatique.

Traitement du syndrome carcinoïde

Le traitement des symptômes liés au syndrome carcinoïde est prioritaire et doit être débuté dès le diagnostic suspecté (2-4). Ce traitement repose principalement sur les analogues de la SST, qui sont efficaces à visée antisécrétoire. Il existe deux analogues de la SST à libération prolongée (LP) : l'octréotide (une injection intramusculaire de 10, 20 ou le plus souvent 30 mg tous les 28 jours) et le lanréotide (une injection sous-cutanée profonde de 60, 90 ou le plus souvent 120 mg tous les 28 jours) (3,18). Ces deux traitements permettent d'obtenir de manière similaire un soulagement rapide de la diarrhée (60-70 %), des flushs (70-80 %) et une réduction des marqueurs biochimiques (40-50 %). Les effets secondaires sont bénins, incluant principalement une insuffisance pancréatique exocrine (30-40 %), un déséquilibre du diabète et de possibles complications lithiasiques biliaires. L'existence d'une souffrance ischémique intestinale (généralement secondaire à une mésentérite rétractile sévère), est la principale situation de précaution voire de restriction d'utilisation des analogues de la SST car ceux-ci peuvent parfois aggraver l'ischémie digestive en raison d'une diminution de la perfusion viscérale.

En cas de syndrome carcinoïde sévère, l'octréotide à libération immédiate (50, 100 ou 200 µg) est utilisé pour contrôler rapidement les symptômes. Le syndrome carcinoïde peut être ou devenir réfractaire aux analogues de la SST chez environ 30 % des patients. Après avoir éliminé un problème d'observance, d'autres causes de diarrhée doivent être écartées, notamment une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique intestinal, une conséquence mécanique et/ou fonctionnelle d'une résection iléocolique droite, et une diarrhée liée à l'insuffisance pancréatique exocrine secondaire aux analogues de la SST. Les analogues de la SST peuvent alors être administrés à doses augmentées et/ou rapprochées (3,18). Le télotristat est un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase, diminue la synthèse périphérique de la sérotonine et peut entraîner une amélioration de la diarrhée et une diminution du taux urinaire de 5HIAA, sans toutefois diminuer le nombre de flushs. Cependant, il n'est pas disponible en France. Enfin, l'interféron alpha peut également être utilisé en cas de syndrome carcinoïde réfractaire.

Traitement de la tumeur primitive et des adénopathies régionales

Le traitement de référence des TNEG non métastatiques est la résection chirurgicale de la tumeur primitive (multiples dans 20-30 % des cas) associé à un curage mésentérique (2,4). Cette résection, à visée curative lorsque toute la maladie peut être réséquée, doit préserver au maximum la longueur de l'intestin grêle, voire quand cela est possible la valvule iléo-cæcale afin de limiter les séquelles de la chirurgie.

Toute la cavité abdominale doit être explorée à la recherche de métastases à distance, en particulier le parenchyme hépatique et le péritoine avec exploration des ovaires. La palpation manuelle de tout l'intestin grêle pour détecter les TNEG multiples (20-30 %) est un temps indispensable de l'intervention. Un curage ganglionnaire mésentérique doit être systématiquement effectué quelle que soit la taille de la tumeur primitive car des métastases ganglionnaires sont présentes dans plus de 80 % des cas (2,19). Le curage doit permettre l'analyse d'au moins 8 ganglions lymphatiques pour améliorer le pronostic et pour correctement identifier les tumeurs N+. Un angioscanner abdomino-pelvien de qualité permettant de visualiser les rapports entre la masse mésentérique et les vaisseaux mésentériques doit être réalisé en préopératoire pour prédire les difficultés de résection de la masse mésentérique (19). Le curage mésentérique est faisable si au moins 3 branches artérielles à visée jéjunales sont libres d'envahissement tumoral. Une telle intervention doit être réalisée en centre expert.

En cas de complication aiguë en rapport avec une TNEG ou une masse mésentérique nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence, le geste chirurgical doit se concentrer sur le problème immédiat (occlusion intestinale, ischémie mésentérique). Afin d'éviter une ré-opération ultérieure difficile, il convient de réaliser une résection limitée de la zone intestinale malade, avec ou sans rétablissement de la continuité et sans dissection intrapéritonéale étendue. Un bilan d'extension précis en vue d'une potentielle réintervention carcinologique à froid sera réalisé en postopératoire.

En cas de maladie métastatique, la chirurgie des TNEG et des lésions mésentériques associées doit être systématiquement envisagée en cas de symptômes en rapport avec ces lésions (occlusion, ischémie mésentérique, douleur). En l'absence de symptômes et si la masse mésentérique est résécable, la résection chirurgicale doit également être discutée en RCP experte selon l'état général du patient et le projet thérapeutique (2). L'impact de cette stratégie sur la survie reste débattu bien qu'un effet bénéfique ait été rapporté. La résection ayant notamment pour but de limiter le risque de chirurgie en urgence, elle paraît donc particulièrement justifiable en cas masse mésentérique jugée « menaçante ».

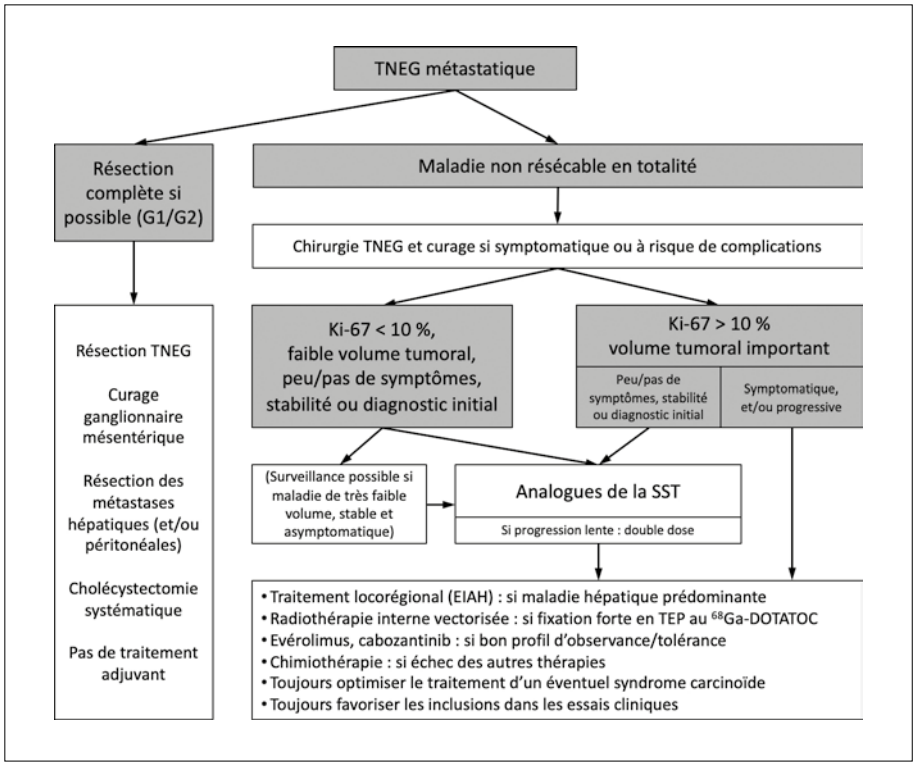
Une cholécystectomie doit être systématiquement associée en cas de chirurgie digestive chez les patients atteints de TNEG métastatique ou à risque de récidive métastatique, en raison des risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associé aux analogues de la SST et de cholécystite ischémique liée à l'embolisation intra-artérielle hépatique.

Traitement de la maladie métastatique

Stratégie globale de prise en charge

Les patients ayant une TNEG métastatique peuvent avoir une survie très prolongée (taux de survie globale à 5 ans d'environ 70 %). Du fait de la rareté de cette situation, le nombre d'essais randomisés et donc le niveau de preuves scientifiques est globalement faible. Les différents traitements disponibles ont été peu ou pas comparés entre eux prospectivement, et les séquences thérapeutiques optimales ne sont pas bien définies. Du fait de la survie généralement prolongée des patients, la stratégie doit chercher à éviter une toxicité séquellaire des traitements, qui risque d'altérer la qualité de vie et d'empêcher des traitements ultérieurs. Les décisions thérapeutiques reposent majoritairement sur

Figure 4 : Proposition d'algorithme de traitement des patients atteints de TNG métastatique



des critères pronostiques évalués individuellement plutôt que sur des critères prédictifs d'efficacité. Tous les dossiers de TNEG doivent donc être discutés au cas par cas dans le cadre de RCP expertes du réseau RENATEN (https://www.reseau-gte.org/renaten/). La **figure 4** propose un algorithme de traitement adapté des recommandations françaises et européennes (2,4).

Traitement chirurgical des métastases

La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire, par micro-ondes ou radiofréquence) de toutes les métastases visibles doit toujours être discutée, éventuellement en combinant différentes modalités, lorsque celle-ci semble réalisable chez un patient n'ayant pas de métastases extra-hépatiques prédominantes et une croissance tumorale lente (2,20). Le taux de survie sans récidive à 5 ans est de 91 % en cas de résection complète des métastases hépatiques, contre 76 % en cas de résection incomplète. Bien que la résécabilité soit compromise en cas d'envahissement hépatique> 50 %, l'atteinte bilobaire n'est pas une contre-indication. Dans cette situation, une chirurgie en deux temps peut être envisagée en centre expert et permet d'obtenir des taux de survie globale d'environ 90 % (2,20). La morbidité et la mortalité des procédures extensives et le volume hépatique restant anticipé doivent être mises en balance avec le risque presque inévitable de récidive métastatique à long terme.

En cas de carcinose péritonéale diffuse, une résection chirurgicale initialement prévue ne doit pas être réalisée (sauf en situation d'urgence), afin de pouvoir conserver la possibilité ultérieure d'une chirurgie péritonéale en centre expert. La cytoréduction chirurgicale complète de la carcinose péritonéale doit être envisagée lorsque celle-ci paraît possible, car elle semble être associée à un bénéfice de survie (21). L'ajout d'une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique est en revanche associée à une morbidité bien plus élevée sans bénéfice de survie, et n'est pas recommandé.

Une transplantation hépatique peut être discutée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki-67 bas (< 10 %, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, chez des patients jeunes (< 60 ans), sans hépatomégalie initiale (et avec un envahissement hépatique< 50 %), chez qui la TNEG a été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique (2).

Analogues de la somatostatine à visée antitumorale

Les analogues de la SST ont une action antiproliférative sur les TNEG par des mécanismes directs sur la signalisation et le métabolisme cellulaire, et indirects sur le microenvironnement tumoral [18]. L'étude de phase III PROMID a démontré que l'octréotide LP prolongeait la survie sans progression (SSP) en comparaison à un placebo chez des patients atteints de TNEG avancées de bas grade avec faible envahissement hépatique (médiane 14,3 mois *versus* 6 mois, p< 001) (22). L'étude de phase III CLARINET a confirmé ces résultats avec le lanréotide, en étendant la population cible aux TNE avec Ki-67< 10 % et/ou à envahissement hépatique< 50 % (médiane 32,8 mois, *vs*. 18 mois dans le groupe placebo, p< 001) (23). Ces études ont permis de positionner les analogues de la SST comme le traitement de première ligne en cas de TNEG métastatique sans facteur pronostique péjoratif (progression faible ou nulle, volume tumoral faible, Ki-67 faible, symptômes absents ou contrôlés). Alternativement, une surveillance active peut être envisagée en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.

En cas de stabilisation prolongée sous analogues de la SST à dose standard en première ligne, leur dose peut être augmentée, en rapprochant l'intervalle des injections à 14 jours, sans toxicité exacerbée, notamment en cas d'index Ki-67< 10 % (24). Cette stratégie permet de retarder l'utilisation des autres traitements – certes plus efficaces mais également plus toxiques, élément important chez les patients atteints de TNEG métastatique dont la survie est généralement prolongée.

Embolisation intra-artérielle hépatique

Les métastases hépatiques des TNEG ont une vascularisation riche et essentiellement artérielle, alors que le foie non tumoral est essentiellement vascularisé par la veine porte. Ainsi, l'embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH) peut induire une ischémie tumorale tout en préservant le foie sain. L'EIAH est recommandée si la maladie hépatique est prédominante, en cas de progression tumorale ou d'emblée en cas

de facteurs pronostiques péjoratifs comme des symptômes spécifiques, et/ou un syndrome carcinoïde difficile à contrôler (2,4,25). L'EIAH permet d'obtenir une réponse tumorale dans environ 40 % des cas avec une SSP médiane comprise entre 12 et 18 mois ; plusieurs traitements successifs pouvant être réalisés.

Les contre-indications à l'EIAH sont l'anastomose ou l'endoprothèse biliaire, la dilatation des voies biliaires et la thrombose portale complète. À l'inverse, elle n'est pas strictement contre-indiquée en présence de métastases extra-hépatiques non prédominantes, non progressives et asymptomatiques. Pour réduire la morbidité, le volume du foie doit être segmenté en 2-3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune.

La chimio-embolisation ne semblant pas plus efficace que l'EIAH seule pour les métastases de TNEG, cette dernière peut donc être préférée dans ce contexte (25). La radiothérapie intra-artérielle hépatique sélective à l'Yttrium 90 n'est pas disponible en routine en France et n'est actuellement pas remboursée dans l'indication des TNEG. Néanmoins, les données d'études rétrospectives suggèrent une efficacité au moins équivalente à celle de l'embolisation et possiblement une meilleure tolérance à court terme. Elle pourrait être intéressante en cas de métastases hépatiques regroupées en masse limitée à une partie du foie (2,25).

Radiothérapie interne vectorisée (RIV) au ^{177}Lu-DOTATATE

La RIV consiste en l'injection intraveineuse d'un peptide couplé à une particule radioactive et capable de reconnaître une cible spécifique. Le premier traitement de RIV autorisé et remboursé dans les TNEG est le ^{177}Lu-DOTATATE, qui consiste en un analogue de l'octréotide radiomarqué au ^{177}Lutétium. La fixation du ^{177}Lu-DOTATATE sur les récepteurs de la SST et l'internalisation dans les cellules tumorales entraîne leur destruction par les particules radioactives. L'utilisation du ^{177}Lu-DOTATATE ne peut s'envisager qu'en cas d'expression forte des récepteurs de la SST, correspondant à une fixation des localisations tumorales supérieure à celle du foie non tumoral en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC. Bien que la tolérance soit généralement excellente, la RIV peut entraîner une toxicité à long terme sur la moelle osseuse avec un risque d'hématotoxicité, et un risque faible mais réel d'hémopathie maligne secondaire.

L'étude de phase III NETTER-1 a démontré que le ^{177}Lu-DOTATATE (4 perfusions espacées de 2 mois chacune, associé à octréotide 30 mg tous les 28 jours) prolongeait la SSP en comparaison à l'octréotide double dose (60 mg tous les 28 jours) (SSP médiane 28,4 mois *vs*. 8,5 mois ; HR 0,21 ; p< 0,0001), chez des patients ayant une TNEG métastatique et progressive sous analogues de la SST simple dose (26). La RIV au ^{177}Lu-DOTATATE est donc un traitement de référence après échec des analogues de la SST, en cas d'expression forte et homogène des récepteurs de la somatostatine, notamment en cas de métastases extra-hépatiques significatives.

La RIV peut également être envisagée en première ligne thérapeutique, en cas de volume tumoral important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés et/ou de TNEG de grade 2 ou 3, en association avec les analogues de la SST. En effet, dans cette indication l'étude NETTER-2 a montré que le ^{177}Lu-DOTATATE (+ octréotide 30 mg/28 jours) prolongeait la SSP en comparaison à l'octréotide 60 mg/28 jours (SSP médiane 22,8 mois *vs*. 8,5 mois ; p< 0,0001) (27).

Thérapies ciblées orales

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR, protéine-clé de la régulation de la prolifération et le métabolisme des cellules tumorales. Dans l'étude de phase III RADIANT-4, l'évérolimus prolongeait la SSP en comparaison au placebo (médiane 11,0 mois *vs*. 3,9 mois, HR 0,48, p< 0,00001), chez des patients ayant une TNE non pancréatique (TNEG 31 %, pulmonaire 31 %, côlon-rectum 16 %) non fonctionnelle, progressive et ayant reçu au maximum une ligne de traitement systémique antérieur (28). Ainsi, l'évérolimus est indiqué dans les TNEG métastatiques progressives, notamment en cas de maladie extra-hépatique et/ou de négativité de l'expression des récepteurs à la somatostatine. Son profil de tolérance est néanmoins particulier, et son utilisation doit faire appel à certaines précautions spécifiques (29).

Le cabozantinib est un inhibiteur oral de protéines kinases impliquées dans l'angiogenèse (VEGF) et la prolifération (MET, AXL, RET) tumorale. Dans l'étude de phase III CABINET, le cabozantinib permettait de prolonger la SSP en comparaison au placebo (SSP médiane 8,4 *vs*. 3,9 mois, HR 0,38, p< 0,001), chez 203 patients ayant une TNE extra-pancréatique (TNEG 57 %) métastatique, surtout G2-G3 (70 %) et prétraitée (2 lignes thérapeutiques antérieures en moyenne), avec des effets secondaires fréquents et parfois significatifs mais le plus souvent gérables (30).

Chimiothérapie systémique

Les TNEG étant des tumeurs très peu chimio-sensibles, la chimiothérapie ne peut pas être recommandée en première intention, mais peut être utilisée comme traitement ultérieur après échec des autres options, notamment en cas de maladie rapidement progressive et/ou symptomatique. Alors que la chimiothérapie alkylante (à base de streptozotocine, témozolomide ou dacarbazine) est une référence dans les TNE pancréatiques, son efficacité est faible dans les TNEG probablement du fait d'une forte expression des enzymes de réparation des lésions de l'ADN induites par les alkylants (O^6-méthylguanine-DNA méthyltransferase ou MGMT). Les meilleurs taux de réponse obtenus avec la chimiothérapie dans les TNEG concernent les associations de la capécitabine ou du FOLFOX au bévacizumab, anti-angiogénique (31,32).

Surveillance post-thérapeutique des TNEG

L'objectif de la surveillance des TNEG opérées à visée curative est de détecter précocement la récidive qui est généralement métastatique (ganglionnaire, hépatique ou péritonéale), afin de pouvoir proposer précocement un traitement efficace. Les TNEG étant habituellement de croissance lente, le patient opéré doit être informé de la possibilité de récidive tardive, et de la nécessité d'une surveillance prolongée pendant au moins 10 ans. Les modalités de suivi dépendent des facteurs pronostiques, comme le stade tumoral, le grade, l'index Ki-67 et le statut ganglionnaire. Il est recommandé de refaire un

examen clinique, un dosage des marqueurs biochimiques et une imagerie morphologique (scanner, ou préférentiellement IRM car plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques) dans les 3 à 6 mois suivant la chirurgie, associée à l'imagerie nucléaire initialement positive (idéalement TEP/TDM à la 18FDOPA, sinon au ^{68}Ga-DOTATOC), puis une imagerie morphologique tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 1 à 2 ans (2).

La surveillance des patients avec maladie en place traitée par traitement antitumoral dépend également des caractéristiques pronostiques tumorales et de l'efficacité du traitement. En fonction de ces critères, la surveillance est adaptée au cas par cas, en à un rythme généralement compris entre tous les 3 mois et tous les 6 mois. La réalisation systématique d'examens de médecine nucléaire n'a jamais démontré son utilité et ne permet pas de se passer d'examens réguliers d'imagerie radiologique (scanner, IRM) ; les TEP/TDM doivent donc être réservées à la confirmation d'une suspicion de progression ou de récidive équivoque en imagerie.

Références

1. Rindi G, Mete O, Uccella S, *et al*. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Endocr Pathol 2022;33:115–54. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2.
2. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, *et al*. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Dig Liver Dis 2020;52:473–92. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.02.011.
3. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, *et al*. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. J Neuroendocrinology 2022:e13146. https://doi.org/doi.org/10.1111/jne.13146.
4. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, *et al*. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinology 2024;36:e13423. https://doi.org/10.1111/jne.13423.
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al*. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncology 2017;3:1335–42. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589.
6. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, *et al*. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. Lancet Reg Health Eur 2022;23:100510. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100510.
7. Rinzivillo M, Capurso G, Campana D, *et al*. Risk and Protective Factors for Small Intestine Neuroendocrine Tumors: A Prospective Case-Control Study. Neuroendocrinology 2016;103:531–7. https://doi.org/10.1159/000440884.
8. Nuñez-Valdovinos B, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, *et al*. Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). The Oncol 2018;23:422–32. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0364.
9. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:755–73. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.002.
10. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. BMC Cancer 2018;18:1122. https://doi.org/10.1186/s12885-018-5057-3.
11. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2011;40:111–34. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.001.
12. de Mestier L, Savagner F, Brixi H, *et al*. Plasmatic and Urinary 5-Hydroxyindolacetic Acid Measurements in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors: A GTE Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021;106:e1673–82. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa924.
13. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, *et al*. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. European Journal of Radiology 2017;89:156–62. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.007.
14. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, *et al*. High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. Radiology 2013;268:390–9. https://doi.org/10.1148/radiol.13121628.
15. Singh S, Poon R, Wong R, Metser U. 68Ga PET Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Nucl Med 2018;43:802–10. https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002276.
16. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, *et al*. Intraindividual comparison of 18 F-FDOPA and 68 Ga-DOTATOC PET/CT detection rate for metastatic assessment in patients with ileal neuroendocrine tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2021;94:66–73. https://doi.org/10.1111/cen.14312.
17. Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, Svejda B, Lawrence B, Kidd M. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ('carcinoid') survival. Neuroendocrinology 2010;92:143–57. https://doi.org/10.1159/000319784.
18. de Mestier L, Hentic O, Brixi H, Ruszniewski P, Cadiot G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive 2014;21:835–44. https://doi.org/10.1684/hpg.2014.1090.
19. Lardière-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, *et al*. Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. Neuroendocrinology 2015. https://doi.org/10.1159/000441423.
20. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, *et al*. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. Lancet Oncol 2014;15:e8-21. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
21. de Mestier L, Lardière-Deguelte S, Brixi H, *et al*. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 2015;101:105–11. https://doi.org/10.1159/000371817.
22. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, *et al*. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. JCO 2009;27:4656–63. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510.
23. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, *et al*. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158.
24. Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, *et al*. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. European Journal of Cancer 2021;157:403–14. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.056.
25. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. Rev Endocr Metab Disord 2017;18:459–71. https://doi.org/10.1007/s11154-017-9431-2.

26. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al.* Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427.

27. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, *et al.* [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. The Lancet 2024;403:2807–17. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3.

28. Yao JC, Fazio N, Singh S, *et al.* Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2016;387:968–77. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X.

29. Hentic O, de Mestier L. Évérolimus et sunitinib dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives : utilisation en pratique. Hépato Gastro 2017;24:22–38. https://doi.org/10.1684/hpg.2017.1545.

30. Chan JA, Geyer S, Zemla T, *et al*. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2025;392:653–65. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403991.

31. Lacombe C, Perrier M, Hentic O, *et al.* FOLFOX-bevacizumab chemotherapy in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Neuroendocrinol 2023;35:e13227. https://doi.org/10.1111/jne.13227.

32. Mitry E, Walter T, Baudin E, *et al.* Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. Eur J Cancer 2014;50:3107–15. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.001.

5

Les cinq points forts

- Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (TNEG) ont une incidence d'environ 1,5/100 000. Leur classification anatomo-pathologique repose sur la différenciation cellulaire et le grade de l'OMS déterminé à partir de l'index de prolifération (Ki-67).
- Le syndrome carcinoïde concerne environ 30 % des patients et associe classiquement diarrhée, flushs vasomoteurs et 5HIAA urinaire élevé. Sa principale complication au long cours est la cardiopathie carcinoïde. Son traitement repose sur les analogues de la somatostatine (SST).
- Le bilan pré-thérapeutique inclut un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une IRM hépatique avec séquences de diffusion, une TEP/TDM à la 18FDOPA et si une radiothérapie interne vectorisée (RIV) est envisagée, une TEP/TDM au 68Ga-DOTATOC.
- La résection chirurgicale de la TNEG associée à un curage ganglionnaire mésentérique est le traitement de référence des formes non métastatiques. Elle peut être également envisagée dans les formes métastatiques en cas de lésion primitive symptomatique ou menaçante.
- Pour les TNEG métastatiques non résécables, les analogues de la SST sont le traitement de référence de première ligne. En cas de progression et/ou de facteurs de mauvais pronostic, les principales options incluent la RIV, l'embolisation intra-artérielle hépatique, l'évérolimus et le cabozantinib. La chimiothérapie est généralement peu efficace.

Épidémiologie des cancers digestifs : mythes et réalité !

Arnaud ALVES

Registre des Tumeurs digestives du Calvados. Unité INSERM UMR 1086 ANTICIPE, Université Caen Normandie ; Service de Chirurgie Viscérale et Digestive, CHU CAEN ; avenue de la côte de Nacre - 14000 CAEN (France)

alves-a@chu-caen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'évolution de l'épidémiologie des principaux cancers digestifs depuis 1970
- Connaître les projections épidémiologiques pour 2050
- Connaître les principaux facteurs de risque expliquant ces évolutions
- Connaître les évolutions par catégorie (<50 ans, 50-75 ans, >75 ans) et de sexe

LIEN D'INTÉRÊTS

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

MOTS-CLÉS

Cancers digestifs ; Registre des cancers ; Incidence.

ABRÉVIATIONS

Réseau français des registres de cancers (FRANCIM) ;
Cancer de l'œsophage (CO) ;
Cancer de l'estomac (CE) ;
Cancer du foie (CF) ;
Virus de l'hépatite B (VHB) ;
Virus de l'hépatite C (VHC) ;
Cancer des voies biliaires (CVB) ;
Cancer du pancréas (CP) ;
Cancer colorectal (CCR) ;
Cancer de l'Anus (CA) ;
Carcinome hépatocellulaire (CHC) ;
Human papilloma virus (HPV) ;
Réseau français des registres de cancers (FRANCIM)

Introduction

Malgré les progrès réalisés durant les dernières décennies en matière de prévention et de prise en charge diagnostique et thérapeutique, les cancers restent un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde (1). La France n'échappe pas à ce constat avec plus de 433 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2023 (2). Pour mémoire, il y a 30 ans, on dénombrait près de 240 000 nouveaux cas de cancers, responsables de 143 000 décès en 1995 (3).

Pour bien comprendre le poids du cancer sur l'état de santé de la population, il est indispensable de disposer d'indicateurs clés : l'incidence, la mortalité, la survie et la prévalence. La surveillance épidémiologique, par l'actualisation régulière de ces indicateurs, contribue à l'orientation, au suivi et à l'évaluation des politiques de santé publique dans le domaine de la lutte contre les cancers. Ces données sont fournies par les registres de cancer en population, fédérés par le Réseau français des registres de cancers (FRANCIM).

Les objectifs du présent manuscrit sont de :

- Décrire l'évolution de l'épidémiologie des principaux cancers digestifs depuis 1970 (œsophage, estomac, foie et voies biliaires, pancréas, colon, rectum et anus) ;
- Décrire les principaux facteurs de risque expliquant ces évolutions ;
- Décrire les évolutions par catégorie d'âge (< 50 ans ; 50-75 ans, et> 76 ans), et de sexe ;
- Décrire les projections épidémiologiques pour 2050.

Avant de présenter les différents résultats, nous vous proposons de faire un bref rappel sur les registres de cancer en population et sur les indicateurs et outils méthodologiques utilisés. Puis nous présenterons pour chaque localisation de cancer digestif, les différentes évolutions et projections.

Un peu d'histoire…

Le plus ancien registre de cancer, celui du Connecticut, a été créé en 1936. En Europe, le premier registre, celui du Danemark, a commencé à fonctionner en 1942. En France, le premier registre français de cancer a été créé il y a maintenant 50 ans dans le Bas-Rhin. Sont apparus ensuite entre 1975 et 1978 les registres de la Côte-d'Or, du Doubs, du Calvados et de l'Isère. Depuis 1991, les registres se sont regroupés en un réseau FRANCIM comprenant lors de sa constitution 16 registres de qualité scientifique reconnue dont 8 registres généraux (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Essonne, Haut-Rhin, Isère, Martinique et Tarn) et 8 registres spécialisés (cancers digestifs de Bourgogne, du Calvados et de la Haute-Garonne ; cancers de l'enfant de Lorraine et de Paca-Corse ; cancers gynécologiques de Côte-D'Or ; VADS Nord-Pas de Calais). Il y a 30 ans, l'arrêté du 6 novembre 1995, donnait la première définition officielle d'un registre : « un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif des données nominatives intéressant un ou plusieurs évènements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant des compétences appropriées ». À ce jour, 31 registres de cancers (22 généraux et 9 spécialisés), répartis sur 24 départements assurent la surveillance de tous les cancers de l'adulte et de l'enfant, couvrant plus d'un cinquième de la population.

Les registres de cancers en population : une source d'information essentielle

Ils représentent un outil essentiel et indispensable dans la surveillance épidémiologique des cancers, par l'enregistrement exhaustif et continu, de tous les nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez des patients domiciliés dans une aire géographique délimitée (en général le département), quel que soit le lieu de prise en charge. Ainsi, les registres de cancer participent aux missions de santé publique et de recherche :

(i) assurer une surveillance à partir de données de qualité ;

(ii) produire des indicateurs décrivant l'impact des cancers (incidence, prévalence, mortalité, …) ;

(iii) participer à la détection des foyers de surincidence

(iv) coordonner et favoriser des projets de recherche.

Trois registres en France, couvrant les départements du Calvados, du Finistère, de la Côte d'Or et de la Saône-et-Loire, sont spécialisés dans l'enregistrement et le traitement des données des cancers digestifs.

L'ensemble des registres généraux et spécialisés couvre actuellement 21 à 24 % de la population selon la localisation des cancers. Chaque registre est régulièrement évalué par le Comité d'Évaluation des Registres. À ce jour, le réseau FRANCIM regroupe l'ensemble des registres de cancer français, métropolitains et ultra-marins, généraux et spécialisés, et permet d'harmoniser des méthodes de collecte, de codage et d'analyse des données. La veille des données est organisée sur le plan national dans le cadre d'un accord partenarial réunissant FRANCIM, l'agence Santé Publique France, l'Institut national du Cancer et le service de biostatistique et de bio-informatique des Hospices civils de Lyon. Ce réseau entretient des liens étroits avec le Centre International de Recherche sur le Cancer de l'OMS, l'European Network of Cancer Registries, le Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement des cancers dans les pays de langue latine et participe à plusieurs actions concertées européennes.

Compte tenu d'un délai incompressible pour assurer l'exhaustivité et la consolidation des données, ces dernières ne sont disponibles qu'avec un délai de deux à trois années.

Tous les cinq ans, sont réalisées des études approfondies de l'incidence, de la mortalité et de survie des différentes localisations cancéreuses. Pour conclure, comme le souligne le Centre international de recherche sur le cancer, les registres de cancers, par leur mission d'intérêt public, constituent la pierre angulaire de la planification de la lutte contre le cancer.

Indicateurs et outils méthodologiques

Afin de faciliter la compréhension et l'interprétation des données dans ce manuscrit, quelques clés de lecture vous sont proposées.

Indicateurs

Quatre indicateurs épidémiologiques sont essentiels pour la surveillance des cancers : l'incidence, la mortalité, la survie et la prévalence.

L'incidence d'un cancer correspond au nombre de nouveaux cas de ce cancer survenant dans une population donnée au cours d'une période donnée, en général l'année. Le taux d'incidence représente le nombre de nouveaux cas rapportés à la population dont sont issus les cas pendant cette même période. Il est souvent calculé en divisant le nombre de cas survenus dans l'année par la taille de la population observée en milieu d'année. Il s'exprime en nombre de personnes pour 100 000 personnes-années.

La mortalité d'un cancer correspond au nombre de décès de ce cancer dans une population survenant pendant une période donnée, en général l'année. Le taux de mortalité représente le nombre de décès rapporté à la population

totale moyenne sur une période donnée dans un territoire. Il est souvent calculé en divisant le nombre de décès survenus dans l'année par la taille de la population observée en milieu d'année. Il s'exprime en nombre de personnes pour 100 000 personnes-années. Les données de mortalité, disponibles au niveau national, émanent du CépiDc de l'INSERM.

La prévalence d'un cancer est un indicateur épidémiologique complémentaire de l'incidence et de la mortalité et correspond au nombre de personnes en vie et ayant eu un diagnostic de ce cancer, au cours de leur vie. On distingue la prévalence complète qui dénombre les personnes ayant eu un diagnostic de cancer et toujours vivantes quel que soit le délai depuis le diagnostic, de la prévalence partielle, qui se limite aux groupes de patients dont le diagnostic a été porté dans une période assez récente.

La survie désigne la proportion de patients encore en vie à un moment donné après le diagnostic. Il est important de distinguer la survie observée, qui prend en compte toutes les causes de décès, de la survie nette, qui correspond à la survie observée si le cancer était la seule cause de décès.

La standardisation est utilisée afin de comparer les données d'incidence, de survie ou de mortalité d'une année à une autre, ou d'un territoire à un autre. L'objectif de ce calcul est de neutraliser l'influence des facteurs démographiques (notamment l'âge et le sexe) afin d'éclairer les disparités réelles de santé. Ces taux d'incidence, de survie ou de mortalité calculés selon l'âge sont exprimés pour 100 000 années-personnes. Ainsi, l'augmentation du taux d'incidence (ou de mortalité) standardisé d'un cancer sur une période reflète directement une hausse du risque d'être atteint (ou de décéder) de ce cancer pendant cette période.

Les variations annuelles moyennes sont calculées afin de connaître l'évolution d'une variable sur une période donnée en tenant compte de l'effet cumulatif des changements d'une année sur l'autre. Ainsi, lorsque la variation annuelle moyenne du taux standardisé d'incidence est de + 2 % par an sur une période donnée, cela signifie que le taux d'incidence standardisé sur la population a augmenté en moyenne de 2 % par an.

Outils méthodologiques

Jusqu'à 1990, l'incidence nationale des cancers était estimée en utilisant la mortalité comme corrélat de l'incidence. Le principe de cette méthode était de corriger l'éventuel écart de niveau d'incidence entre la zone couverte par les registres et la France, en supposant que cet écart était le même pour l'incidence que pour la mortalité. Il était admis que moyennant certaines hypothèses, il existait une relation stable entre l'incidence et la mortalité et que cette relation était identique dans les différentes zones du territoire national. Cette relation établie à partir des départements couverts par les registres était extrapolée aux régions non couvertes par un registre de cancer. Trois raisons expliquent ce changement de méthode : la « zone géographique couverte par les registres de cancer » est actuellement plus proche de la France en termes d'incidence ; la faible corrélation entre l'incidence et la mortalité pour certains cancers ; et l'impossibilité d'estimer l'incidence des sous-types histologiques de cancers (ces derniers n'étant pas repérables dans les données de mortalité). C'est pourquoi, l'incidence en France dès 1990 a été estimée à partir d'une analyse des seules données d'incidence observées dans les départements avec registre. Par conséquent, les tendances d'incidence ont pris en compte les sous-types de cancers selon leur topographie anatomique (côlon *versus* rectum *versus* anus) et selon leur type histologique (carcinome épidermoïde *versus* adénocarcinome). Ont également été précisées les évolutions de l'incidence et de la mortalité en fonction de l'âge au diagnostic. Ils sont présentés désormais par âge, classe d'âge ou tous âges (taux bruts et taux standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale ou européenne). L'évolution du nombre de cas (ou de décès) à partir de 1990 a été décomposée en parts attribuables à l'évolution des facteurs démographiques (vieillissement et accroissement de la population) et en parts attribuables à l'évolution du risque de cancer lui-même.

Cancers de l'œsophage

Dans le monde, le cancer de l'œsophage (CO) se situe au 7e rang en termes d'incidence (604 000 nouveaux cas) et au 6e rang en termes de mortalité globale (544 000 décès) selon les données de GLOBOCAN de 2020 ; plus de 2/3 des cas survenant chez les hommes (4). Le CO est diversement répandu à travers le monde : les taux d'incidence les plus élevés s'observant dans les régions les moins développées (Asie de l'Est, Afrique du Sud et Afrique de l'Est). En Europe, l'incidence du CO est plus élevée dans le Nord et l'Ouest du continent.

Évolution depuis les années 1970

Fait marquant en France, on a observé une diminution de l'incidence du CO depuis plusieurs années. Selon le rapport FRANCIM publié en 1995 (3), couvrant l'évolution depuis 1975, le nombre de nouveaux cas de CO était estimé à 4 823 patients. À cette époque, la France présentait le taux d'incidence le plus élevé de CO pour l'homme en Europe, 15,1 pour 100 000 et un taux moyen chez la femme de 1,6 pour 100 000. Le sexe-ratio≥ 15 rapporté par les registres des cancers français était très supérieur à ceux observés en Suisse (4 à 9) et au Royaume-Uni (1 à 2). Il existait également à l'époque, des variations d'incidence entre les départements couverts par les registres, avec un net gradient Nord-Sud. Ainsi, les plus forts taux d'incidence étaient enregistrés dans le Nord notamment dans le Calvados, avec un taux de 31,8 pour 100 000 hommes. Vingt ans plus tard, le rapport publié par FRANCIM en 2018 (5), couvrant l'évolution depuis 1990, estimait le nombre de nouveaux cas de CO à 5 445 patients : incidence de 9,9 et de 2,2 pour 100 000 respectivement chez les hommes et les femmes (6).

Principaux facteurs de risque

Deux sous-types principaux histologiques caractérisent le CO, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome avec leurs facteurs de risque propres : la consommation d'alcool et du tabac pour le carcinome épidermoïde ; l'obésité, le reflux gastroœsophagien et la diminution de la prévalence de l'infection à Helicobacter Pylori, pour l'adénocarcinome. Si le carcinome épidermoïde reste majoritaire dans le monde avec 512 000 nouveaux cas, on observe depuis plusieurs décennies une augmentation de la prévalence de l'adénocarcinome

représentant 86 000 nouveaux cas (7). L'évolution inverse des deux sous-types histologiques du CO depuis les années 1970 est en lien avec la modification de l'exposition à ces facteurs de risque. Ainsi, la baisse conjointe et régulière de la consommation d'alcool et de ses modalités, et de celle du tabac, expliquent la baisse d'incidence des carcinomes épidermoïdes principalement chez l'homme. Parallèlement, l'augmentation concomitante de l'incidence de l'adénocarcinome, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, est liée principalement à l'épidémie d'obésité, favorisant elle-même la recrudescence de reflux gastro-œsophagien et sa transformation en métaplasie intestinale (œsophage de Barrett) (8).

En France, la répartition des deux types histologiques du CO s'est inversée entre deux périodes (1990-1994) et (2010-2015). Chez l'homme, la part du carcinome épidermoïde a chuté de 30 % tandis que celle de l'adénocarcinome a été multipliée par plus de 3. Chez la femme, les tendances sont plus discrètes, les chiffres respectifs étant de 69,7 % à 68,8 % pour le carcinome épidermoïde et de 20,8 % *versus* 23,5 % pour l'adénocarcinome. Cette baisse a été également décrite dans les pays européens, en Australie et aux États-Unis (9). Dans un avenir proche, il est prédit que l'adénocarcinome surpasse le carcinome épidermoïde dans de nombreux pays à revenu élevé.

Évolution par âge et par sexe

Le CO reste un cancer à prédominance masculine (sexe-ratio de 4,5 en 2018). Toutefois, l'incidence a diminué de manière constante chez l'homme (- 2,7 % chaque année, passant de 14,7 pour 100 000 hommes en 1990 à 6,8 pour 100 000 hommes en 2018). À l'inverse, l'incidence est légèrement croissante chez la femme (+ 0,9 % chaque année, passant de 1,2 pour 100 000 femmes en 1990 à 1,5 pour 100 000 femmes en 2018). Le CO reste un cancer du 3e âge avec une médiane respective à 67 ans chez l'homme et à 70 ans chez la femme. Si le risque d'être atteint d'un CO entre 0 et 74 ans diminue progressivement chez l'homme selon la cohorte de naissance (passant de 2,2 % pour la cohorte de 1920 à 0,9 % pour celle de 1950), le risque varie peu en revanche chez la femme. On retrouve également ces différences selon le type histologique. Au cours de la période 2010-2015, les carcinomes épidermoïdes représentaient 63,8 % des cas chez les hommes de 50 à 74 ans et 78,6 % chez les femmes de la même classe d'âge. En revanche, chez les moins de 50 ans, les carcinomes épidermoïdes représentaient 57,1 % des cas chez les hommes et 81,8 % chez les femmes de la même classe d'âge.

Projections

Selon les estimations de GLOBOCAN, 957 000 nouveaux cas de CO devraient survenir en 2040 dont 84 % de carcinomes épidermoïdes et 16 % d'adénocarcinomes, soit une augmentation de 58,4 % par rapport à 2020 (7). Toutefois, si les taux d'incidence devaient diminuer de 1 % par an en raison de changements dans la prévalence des facteurs de risque, les cas prévus pour l'année 2040 pourraient être réduits à 780 000 dans le monde entier. Des projections d'incidence dans 12 pays occidentaux jusqu'en 2030 prévoient une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes qui surpassera l'incidence des carcinomes épidermoïdes dans les années à venir, en particulier chez les hommes (10).

Cancers de l'estomac

Évolution depuis les années 1970

Il y a six décennies, le cancer de l'estomac (CE) était l'un des cancers les plus couramment diagnostiqués dans le monde. Actuellement, il se situe au 5e rang en termes d'incidence (1 100 000 nouveaux cas) et au 4e rang en termes de mortalité (769 000), selon les données GLOBOCAN de 2020 (4). Depuis les années 1970, l'incidence du CE n'a fait que baisser dans la plupart des régions du monde, à l'exception de l'Asie orientale (Japon, Corée, ...) (11). La France ne fait pas exception avec une diminution régulière de son incidence. Entre 1975 et 1995, selon les données du rapport FRANCIM (3), le taux d'incidence est passé respectivement de 25 à 17 pour 100 000 hommes et de 11 à 7 pour 100 000 femmes. En 2018, le nombre de nouveaux cas de CE estimés était de 4 657, dont 65 % chez l'homme soit une incidence de 6,3 et de 2,7 pour 100 000 (6).

Principaux facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque du CE ont été identifiés incluant de manière non exhaustive le mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool, type d'alimentation), l'environnement (rayonnement ionisant, niveau d'hygiène), les expositions professionnelles, la défavorisation socioéconomique (faible revenu, niveau d'éducation, ...), les mutations génétiques (mutation du gène de la E-Cadhérine, syndrome de Lynch, polypose colorectale) et les antécédents familiaux. L'infection à Helicobacter pylori demeure le principal facteur de risque multipliant par 6 le risque de CE. Une baisse de la prévalence de l'infection à Helicobacter pylori (de près de 16 % dans le monde entre 1980 et 2022) associée à une amélioration des conditions d'hygiène, de conservation des aliments liées à la réfrigération lors du transport et du stockage des aliments (diminution des salaisons et de l'utilisation de fumoir) dans les dernières décennies sont à l'origine d'une diminution de l'incidence du CE. Toutefois, la prévalence des souches du gène A associé à la cytotoxine de type est-asiatique dans la bactérie Helicobacter Pylori pourrait expliquer la sur-incidence géographique. À ce jour, il n'existe pas de programme de dépistage du CE, en dehors du Japon et de la République de Corée, pays où l'incidence du CE est parmi les plus élevées au monde.

Évolution par âge et par sexe

Le CE touche préférentiellement les hommes (sexe-ratio de 2). Entre 1990 et 2018, les taux d'incidence ont diminué aussi bien chez l'homme (- 2,3 % en moyenne par an) que chez la femme (- 1,9 % en moyenne par an). En détail, les taux d'incidence sont passés de 12,2 pour 100 000 hommes en 1990 à 6,3 pour 100 000 hommes en 2018 ; les chiffres correspondants chez la femme étaient de 4,6 en 1990 contre 2,7 en 2018. Les tendances par âge montrent une diminution de l'incidence qui touche tous les âges : elle est plus importante chez les hommes de 80 ans (- 2,8 % par an) et plus faible chez les hommes de 50 ans (- 1,6 % par an). Cette diminution de l'incidence intéresse surtout les femmes de 60 ans et plus, puis s'accentue à 80 ans (-3 ,3 %). En revanche, chez les femmes de 40 et 50 ans, les taux d'incidence restent stables. Ainsi, le risque d'être atteint d'un CE entre 0 et 74 ans diminue chez l'homme et chez la femme

selon la cohorte de naissance, passant respectivement pour la cohorte née en 1920 et celle née en 1950 de 1,6 % à 0,8 % chez les hommes et de 0,6 % à 0,3 % chez les femmes. Toutefois, des rapports récents émanant de pays à faible incidence (Royaume-Uni et États-Unis) suggèrent une augmentation des taux d'incidence des CE chez les adultes de moins de 50 ans (12). La dysbiose du microbiome gastrique associée aux modes de vie modernes ainsi qu'à la pandémie de l'obésité pourraient expliquer ces constatations.

Perspectives

Les estimations de GLOBOCAN prévoient d'ici 2040, une augmentation du nombre de nouveaux cas de CE de 1 090 000 à 1 770 000 en 2040, soit 62 %, si les taux d'incidence restaient stables. Avec une diminution de ces taux de 2 %, le nombre estimé de nouveaux cas atteindrait 1,18 million. Ces prévisions sont à interpréter avec prudence en raison de l'absence de distinction des deux sous-types de CE (cardia et non-cardia). En effet, les CE de la jonction œsogastrique sont assimilés par les cliniciens aux adénocarcinomes de l'œsophage dont ils partagent les mêmes facteurs de risque.

Cancer du foie

Évolution depuis les années 1970

Selon les estimations de GLOBOCAN, le cancer du foie (CF) est classé au 6e rang en termes d'incidence (905 700 nouveaux cas) et au 3e rang en termes de mortalité (830 200 décès) en 2020 (13). On distingue les carcinomes hépato-cellulaires (CHC) qui représentent 80 à 85 % des cas et les cholangiocarcinomes intrahépatiques (CIH) (10 à 15 % des cas). Dans le rapport FRANCIM traitant des années 1975 à 1995, le CF n'était pas étudié. C'est pourquoi, nous ne disposons que des données couvrant la période 1990 à 2018 (5). En 2018, le nombre de nouveaux cas estimés de CF était de 10 580, dont 77 % chez l'homme. Le CF représentait 13 % des cancers digestifs : le 2e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3e cancer le plus fréquent chez la femme. L'incidence du CF était en augmentation dans les deux sexes sur toute la période d'étude, prédominant chez l'homme (sexe-ratio 4,3). Toutefois, les données disponibles ne permettaient pas de distinguer les données selon les sous-types histologiques (6). Dans le monde, le nombre de nouveaux cas de CF a augmenté de 26 % entre 2010 et 2021 avec des taux d'incidence standardisés de 12,5 cas pour 100 000 chez l'homme et 2,9 cas pour 100 000 chez la femme (sexe-ratio de 4,3). Toutefois, sa répartition est assez hétérogène dans le monde, plus de la moitié des cas estimés survenant en Asie de l'Est (54,3 %).

Facteurs de risque

L'évolution de l'incidence des CF peut s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques du foie liées à l'alcool, aux virus des hépatites B et C, aux maladies métaboliques, et par l'amélioration de la prise en charge de la cirrhose. En effet, l'augmentation de l'âge moyen au diagnostic suggère que les malades atteints de cirrhose décèdent moins de défaillance hépatique et sont donc plus susceptibles de développer un cancer du foie ultérieurement.

Les facteurs impliqués dans la carcinogenèse hépatique sont l'inflammation chronique liée à l'alcool, aux virus des hépatites, et au syndrome métabolique dont la part est croissante dans la plupart des pays. En 2021, l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) représentait 39 % des cas incidents dans le monde, suivi par l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), l'alcool (19 %), le syndrome métabolique (8 %) et les autres causes (4 %) (14).

Dans les régions à faible endémie pour le VHB et le VHC, l'incidence du CF continue d'augmenter au fil du temps, liée à la prédominance des affections associées au syndrome métabolique telles que le diabète de type 2, l'obésité, et la stéatose hépatique non alcoolique devenues des causes importantes du CHC. Cependant en Europe et en Amérique du Nord, une consommation excessive d'alcool est associée à environ un cas sur 5 de CF en 2020.

Le facteur de risque du CIH est la cholangite sclérosante primitive, maladie auto-immune, qui multiplie le risque par 22 et la cirrhose dans les pays occidentaux (15). Les autres facteurs de risque incluent la maladie de Caroli (maladie génétique rare, pour les localisations intra-hépatiques) dans les pays occidentaux. En Asie, l'infection par les douves hépatiques parasitaires (Opisthorchis viverrini et Clonorchis sinensis) représente un risque important (OR 27).

Évolution par âge et par sexe

En France, l'incidence a augmenté en moyenne de 1,6 % par an chez l'homme entre 1990 et 2018, dont le taux est passé de 8,0 pour 100 000 en 1990 à 12,5 pour 100 000 en 2018. Un ralentissement est toutefois observé sur la période récente 2010-2018, avec une variation annuelle moyenne de 0,4 %. Chez la femme, l'incidence est en augmentation sur toute la période d'étude, augmentant en moyenne de + 3,5 % par an entre 1990 et 2018, dont le taux passe de 1,1 pour 100 000 en 1990, à 2,9 pour 100 000 en 2018 (2).

En 2018, les âges médians au diagnostic étaient respectivement de 69 ans chez l'homme et de 73 chez la femme. Le risque d'être atteint d'un CF entre 0 et 74 ans augmente chez l'homme et chez la femme selon la cohorte de naissance, passant respectivement pour la cohorte née en 1920 et celle née en 1950 de 0,9 % à 1,5 % chez les hommes et de 0,1 % à 0,3 % chez les femmes. Les tendances par âge montrent une augmentation de l'incidence qui touche principalement les hommes à partir de 50 ans avec une augmentation annuelle moyenne maximale de + 2,7 % à 80 ans. L'incidence diminue en revanche chez les sujets plus jeunes à partir de 2005 pour les hommes de 40 ans. Chez la femme, l'augmentation de l'incidence du CF est constante sur toute la période d'étude, quelle que soit la classe d'âge, avec des variations annuelles moyennes de + 3,5 % à + 4,3 % pour les femmes de 60 ans et plus entre 1990 et 2018. On remarque qu'elle est plus prononcée que chez l'homme, sans toutefois d'explication claire.

Projections

Selon les projections démographiques avec le vieillissement de la population, le nombre de nouveaux cas de CF devrait augmenter de 55,0 % entre 2020 et 2040, avec 1,4 million de nouveaux cas prévus pour 2040 (13). Toutefois, l'impact des changements dans l'exposition aux facteurs de risque où les programmes nationaux de santé n'ont pas été pris en

compte dans ces estimations. Il est probable que la répartition des causes de CF change avec l'émergence du syndrome métabolique. Ainsi, l'OMS a fixé un objectif de réduction des infections par le VHB de 90 % et de réduction des décès liés au VHB et au VHC de 65 % d'ici 2030. Une étude de modélisation a estimé que 1,5 million de décès dus au CHC pourraient être évités entre 2015 et 2030 si on augmentait la couverture de la vaccination :

(i) néonatale contre le VHB à 80 % de nouveau-nés ;

(ii) la couverture vaccinale infantile à 90 % des nourrissons ;

et (iii) l'utilisation d'antiviraux péripartum à 80 % des mères positives au VHB (16).

Cancer de la vésicule et des voies biliaires

Les CVB sont subdivisés selon leur localisation anatomique sur l'arbre biliaire. On distingue ainsi les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, péri-hilaires et extra-hépatiques ou distaux (15). Dans ce chapitre, nous n'aborderons que les cancers des voies biliaires extra-hépatiques et ceux de la vésicule ; les cholangiocarcinomes intra-hépatiques ayant été traités dans le chapitre sur les cancers du foie. Il est actuellement difficile de déterminer avec précision l'incidence des CVB. Parmi les difficultés, les classifications internationales (CIM et ICDO) classaient historiquement les cholangiocarcinomes péri-hilaires comme cholangiocarcinomes intra-hépatiques ; par ailleurs, les cancers de l'ampoule de Vater sont inclus ou non en fonction des séries. C'est pourquoi des codes spécifiques pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, hilaires, distaux et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire sont apparus dans la nouvelle classification CIM-11 et les modifications de l'ICDO devraient permettre à l'avenir d'harmoniser les futures données épidémiologiques.

Évolution depuis les années 1970

Tout comme le CF, on ne dispose en France que de données d'incidence à partir des années 1990 (5). Ainsi, le nombre de nouveaux cas estimés de cancers de la vésicule et des voies biliaires extrahépatiques en 2018 était de 2 965, dont 52 % chez l'homme. L'incidence était de 2,1 pour 100 000 chez l'homme en progression de 1,1 % durant la période d'étude et 1,4 pour 100 000 chez la femme en diminution de 1,2 %, conduisant à une inversion du sex-ratio au cours du temps passant de 0,8 à 1,5.

Principaux facteurs de risque

En Occident, les principaux facteurs de risque communs de ces cancers sont la maladie lithiasique, en particulier pour le cancer de la vésicule biliaire, l'obésité et le diabète (17). Les rôles du tabac, de l'alcool ou des antécédents hormonaux et reproductifs chez les femmes ont également été évoqués. La diffusion de la cholécystectomie (ablation de la vésicule biliaire) par laparoscopie est citée comme à l'origine de la diminution d'incidence du cancer de la vésicule biliaire notamment chez la femme. Son importance est à pondérer, l'ablation de la vésicule biliaire ne concernant que les 10 % des patients porteurs de lithiases symptomatiques. Parallèlement, les effets de l'augmentation de prévalence de l'obésité et du diabète seraient à l'origine de la progression des CVB extrahépatiques.

Les autres facteurs de risque spécifiques des CVB incluent les kystes du cholédoque (avec un risque variant de 6 à 30 %) et la maladie de Caroli (maladie génétique rare, dont l'odds-ratio est de 97 pour les localisations extra-hépatiques) dans les pays occidentaux. En Asie, l'infection par les douves hépatiques parasitaires (Opisthorchis viverrini et Clonorchis sinensis) représente un risque important (OR 27) pour les CVB.

Évolution par âge et par sexe

Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans varie peu chez l'homme (de 0,2 % à 0,3 %) comme chez la femme (de 0,3 % à 0,2 %) selon la cohorte de naissance. En France, en 2018, l'incidence était de 2,1 pour 100 000 chez l'homme (progression de 1,1 % durant la période 1990-2018) et 1,4 pour 100 000 chez la femme (diminution de 1,2 %, conduisant à une inversion du sex-ratio au cours du temps passant de 0,8 à 1,5) (6). Chez l'homme, le taux d'incidence des cholangiocarcinomes a progressé de manière régulière sur toute la période d'étude, augmentant en moyenne de 1,1 % par an quelle que soit la période d'observation (1990-2018 et 2010-2018), et passant de 1,6 en 1990 à 2,1 en 2018. Chez la femme, le taux d'incidence a décru sur toute la période d'étude en moyenne de 1,2 % par an (2,0 en 1990 *vs*. 1,4 en 2018) et de 1,0 % par an sur la période récente 2010-2018. Des modifications d'incidence des cholangiocarcinomes selon le sexe ont également été décrites dans la littérature. Même si à l'échelle européenne les taux restaient stables tant chez les hommes que chez les femmes, plusieurs études ont montré des résultats parfois divergents sur l'évolution de l'incidence. Ainsi, si l'incidence a chuté chez les hommes en Autriche mais aussi en Suède, aucune diminution n'était observée au Danemark ou en Angleterre. Chez les femmes, une diminution de l'incidence des cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques était décrite en Suède et au Danemark. En Autriche cette diminution concernait uniquement les cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques, les cancers de l'ampoule de Vater ayant quant à eux une incidence stable. En Angleterre et aux États-Unis l'évolution de ces cancers était identique à celle observée chez les hommes.

L'âge médian au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme, avec une forte progression des taux d'incidence à partir de l'âge de 50 ans dans les deux sexes mais plus marquée chez les hommes. La courbe transversale de l'âge montre une forte progression des taux d'incidence à partir de l'âge de 50 ans dans les deux sexes mais plus marquée chez les hommes, pour atteindre une valeur maximale de 44,1 pour 100 000 chez les hommes âgés de 95 ans et plus, et de 32,2 pour 100 000 chez les femmes âgées de 90 à 94 ans.

Projections

Les projections à long terme montrent une augmentation du nombre total de cas et de décès liés aux cancers de la vésicule et des voies biliaires, malgré une diminution de l'incidence standardisée par âge, principalement due au vieillissement de la population (18,19).

Cancer du pancréas

Évolution depuis les années 1970

Selon le dernier rapport GLOBOCAN, le cancer du pancréas (CP) représente l'un des cancers avec le plus mauvais pronostic, se classant comme la 6e cause de mortalité par cancer avec 467 409 décès en 2022 (20). En termes d'incidence, on estime à 510 922, le nombre de nouveaux cas de CP en 2022.

En France, entre 1975 et 1995, l'incidence du CP est demeurée stable pour les deux sexes (3). En 1995, on estimait à 3 197 le nombre de nouveaux cas, dont 57 % chez les hommes. À cette période, la France affichait des taux d'incidence relativement faibles par rapport à d'autres pays européens, avec des taux standardisés de 6,5 pour 100 000 hommes et de 3,4 pour 100 000 femmes. En 2018, le dernier rapport FRANCIM estimait à 14 184 le nombre de nouveaux cas de CP en France (6). L'incidence du CP a fortement augmenté sur toute la période d'étude (1990-2018), de façon plus marquée chez la femme que chez l'homme. Dans le monde, l'incidence du CP a également augmenté, le nombre de cas passant d'environ 207 905 en 1990 à 508 533 en 2021 et le taux standardisé selon l'âge passant de 5,47 à 5,96 pour 100 000 (21). Cette tendance a été confirmée récemment, la France figurant parmi les pays avec des taux standardisés les plus élevés (2).

L'augmentation des taux d'incidence devraient se poursuivre avec le vieillissement de la population et l'amélioration de l'accès aux soins de santé. Toutefois, les estimations des registres à travers le monde ne mettent pas en évidence une augmentation de l'incidence du CP aussi importante que celle observée en France. Les progrès des techniques diagnostiques auraient dû entraîner une tendance identique dans les autres pays industrialisés. L'hypothèse d'un artefact lié à une amélioration de l'enregistrement des cas par les registres ne peut expliquer totalement cette tendance car elle persiste si l'on ne prend en considération que les plus anciens registres français disposant d'une longue routine d'identification des cas. Cette augmentation d'incidence atypique en France n'a pas d'explications claires, et sa pente augmente de façon plus modérée au cours de la période la plus récente, surtout chez la femme.

Facteurs de risque

En dehors de la faible proportion de CP survenant dans un contexte de prédisposition génétique et/ou familiale (5 à 10 % des cas), le tabagisme, l'obésité, la pancréatite et une glycémie à jeun élevée représentent les principaux facteurs de risque de CP. La consommation excessive d'alcool, de viande rouge, une augmentation de la graisse abdominale, et les expositions professionnelles aux radiations X et γ et au Thorium-232 sont également fortement suspectées de jouer un rôle dans la survenue du CP. Il apparaît crucial de s'attaquer à ces facteurs de risque par des interventions de santé publique et des modifications du mode de vie pour réduire l'incidence et la mortalité du CP. Les régions à revenu élevé, telles que l'Amérique du Nord et l'Asie-Pacifique, enregistrent les taux d'incidence selon l'âge les plus élevés, ce qui reflète probablement l'impact cumulatif de facteurs de risque modifiables tels qu'un IMC élevé, le diabète et la prévalence du tabagisme, aux côtés de systèmes de santé avancés qui facilitent la détection précoce et l'enregistrement complet des cas. Des études épidémiologiques sont nécessaires pour mieux expliquer ces tendances.

Évolution par âge et par sexe

Le risque d'être atteint du CP entre 0 et 74 ans a pratiquement doublé chez l'homme et triplé chez la femme, passant respectivement de 0,7 % pour la cohorte née en 1920 à 1,3 % pour la cohorte née en 1950 chez l'homme et de 0,3 % à 0,8 % chez la femme.

Selon le rapport FRANCIM, l'incidence du CP a augmenté, en moyenne de 2,7%, chez l'homme sur toute la période entre 1990 et 2018, passant de 5,2 pour 100 000 en 1990 contre 11,0 en 2018. Chez la femme, l'augmentation en moyenne de l'incidence était de 3,8 % sur la même période, passant de 2,7 pour 100 000 en 1990 contre 7,7 en 2018 (6). Cette tendance a également été observée dans le monde sur la période 1990-2021. Pour les hommes, le nombre de cas est passé d'environ 110 396 en 1990 à 273 617 en 2021, avec un taux standardisé selon l'âge passant de 6,30 à 6,96 pour 100 000 habitants. Pour les femmes, le nombre de cas est passé d'environ 97 510 en 1990 à 234 916 en 2021, avec un taux ajusté selon l'âge passant de 4,71 à 5,05 pour 100 000 habitants (20).

En France, les tendances par âge montrent une augmentation qui touche préférentiellement les hommes les plus âgés (2,0 % par an chez les hommes de 50 ans et 3,4 % par an chez les hommes de 80 ans sur la période 1990-2018). Chez les femmes, cette augmentation est observée quel que soit l'âge, avec une variation de 3,8 % par an entre 1990 et 2018.

Il est à noter qu'une augmentation du CP a été observée chez les patients âgés de 15 à 34 ans aux USA (22). Toutefois, l'incidence la plus élevée du CP était observée chez les patients âgés de 55 ans et plus.

Projections

Les projections indiquent une augmentation de 95,4 % des nouveaux cas de CP d'ici 2050, atteignant potentiellement un total de 998 663 nouveaux cas dans le monde. L'augmentation des cas de CP pourrait être attribuée à plusieurs facteurs, notamment l'amélioration des capacités diagnostiques, les changements de mode de vie et le vieillissement de la population.

Cancer colorectal

Dans le monde, le cancer colorectal (CCR) représente le 3e cancer le plus fréquent en termes d'incidence (1 800 000 nouveaux cas en 2018) et le 2e en termes de mortalité avec plus de 880 000 décès en 2018. On prédit pour 2022, plus de 1,9 million de nouveaux cas de cancer colorectal selon les estimations de GLOBOCAN (4). Il existe une grande variation géographique dans l'incidence du CCR entre les différents pays du monde, probablement liée comme nous le reverrons au statut socio-économique, aux expositions environnementales, aux régimes alimentaires, au mode de vie et aux pratiques de dépistage. La France reste un pays à risque élevé de CCR, avec des taux d'incidence voisins de ceux des autres pays d'Europe occidentale, mais plus faibles que ceux de

l'Australie, du Japon et de la Nouvelle-Zélande, du Canada et de la Côte Ouest des États-Unis.

Évolution depuis les années 1970

En 1995, selon de rapport FRANCIM (3), le nombre estimé de nouveaux cas de CCR était de 33 405. Si les taux d'incidence sont restés plutôt stables entre 1975 et 1985, une augmentation de l'incidence du CCR notamment du côlon droit était enregistrée à partir de 1985. À l'époque, les taux d'incidence en France étaient comparables à ceux enregistrés dans les pays du nord de l'Europe mais plus élevés que ceux enregistrés dans les pays du sud. En 2018, le nombre de nouveaux-cas de CCR était estimé à 43 336 en France (6). Pour la période 1990-2018, des données par localisation étaient disponibles permettant de décrire précisément les évolutions d'incidence.

Cancer du côlon

Le nombre de nouveaux cas de cancer du côlon en France était estimé à 27 814. Chez l'homme, il était observé une diminution de son incidence : le taux d'incidence standardisé passant de 22,6 pour 100 000 en 1990 à 20,7 pour 100 000 en 2018 (- 0,3 % par an). Chez la femme, l'incidence est restée stable ; le taux d'incidence standardisé passant de 15,1 pour 100 000 en 1990 à 14,8 pour 100 000 en 2018. Les tendances par âge montraient une évolution similaire avec une baisse de l'incidence qui touchait tous les âges entre 1990 et 2018 respectivement de - 0,1 % à - 0,7 % chez les hommes et - 0,2 % et - 0,5 % chez les femmes. Ainsi, le risque d'être atteint d'un cancer du côlon entre 0 et 74 ans diminuait pour les générations nées après 1935 que ce soit chez les hommes (de 2,6 % à 2,3 %) ou chez les femmes (de 1,7 % à 1,5 %).

Cancer du rectum

Chez l'homme, il était également observé une diminution de l'incidence du cancer du rectum ; le taux d'incidence standardisé passant de 17,0 pour 100 000 cas en 1990 à 12,7 pour 100 000 en 2018. Chez la femme, des résultats similaires étaient observés ; le taux d'incidence standardisé passant de 8,1 cas pour 100 000 en 1990 à 6,9 pour 100 000 en 2018. Les tendances par âge montraient une diminution de l'incidence dans tous les âges, à l'exception des femmes de 40 ans. Le risque d'être atteint d'un cancer du rectum entre 0 et 74 ans diminuait pour les cohortes nées en 1920 et en 1950 respectivement, chez l'homme de façon constante (2 % à 1,5 %), et de façon moindre chez la femme (de 1 % à 0,8 %).

Principaux facteurs de risque

Les cancers du côlon et du rectum partagent les mêmes facteurs de risque, classés en 3 niveaux :

Niveau 1 (80 % des patients) : risque moyen, incluant les personnes âgées de 50 à 74 ans sans antécédents personnels ou familiaux de CCR ou d'adénome, asymptomatiques et sans facteurs de risque spécifiques

Niveau 2 (15 à 20 %) : risque élevé, incluant les personnes présentant des antécédents personnels ou familiaux de CCR ou d'adénome ou ayant des facteurs de risque spécifiques (maladie inflammatoire du côlon évoluant depuis plus de 10 ans). Leur risque serait 4 à 10 fois plus élevé que les personnes avec un risque moyen.

Niveau 3 (≤ 5 %) : risque très élevé, incluant les personnes ayant des antécédents médicaux évocateurs d'une forme de CCR héréditaire : une polypose adénomateuse familiale, pathologie caractérisée par la présence de nombreux adénomes dans le tube digestif et principalement liée à des mutations des gènes APC ou MUTYH ; et le syndrome de Lynch, un cancer colorectal héréditaire non polyposique lié à des mutations des gènes MMR.

Le risque de CCR augmente avec l'âge, et au-delà de 50 ans, il est considéré comme suffisamment élevé pour que ce cancer fasse l'objet d'un programme de dépistage organisé dans la population, chez les patients de niveau 1. La mise en œuvre de programmes de dépistage a été suggérée comme jouant un rôle clé dans la tendance à la baisse de l'incidence du CCR. En effet, si le dépistage en population peut entraîner une augmentation à court terme de l'incidence, il s'ensuit une réduction à long terme de l'incidence.

Au-delà des facteurs génétiques, des antécédents familiaux, la responsabilité du mode de vie et de l'environnement dans le développement du CCR est reconnue. Vers les années 1950, un changement mondial a commencé dans le régime alimentaire en faveur d'une consommation accrue de viande transformée, de fast-foods, d'huiles comestibles, de céréales raffinées, de sirop de maïs à haute teneur en fructose et de sucre. La prévalence mondiale de l'obésité chez les enfants et les adolescents a plus que quintuplé au cours des dernières décennies, parallèlement à une réduction de l'activité physique. Tous ces éléments, ainsi que l'intoxication tabagique et la consommation d'alcool, sont autant de facteurs évoqués pour expliquer la tendance actuelle à l'augmentation de l'incidence du CCR chez les sujets jeunes (< 50 ans).

Si à l'heure actuelle, il n'est pas observé en France d'augmentation de l'incidence du CCR chez les adultes jeunes (< 50 ans), à l'échelle mondiale, les cas incidents du CCR chez les sujets de moins de 50 ans ont plus que doublé, passant de 107 310 en 1990 à 211 890 en 2021 (23). Ainsi les CCR chez les sujets de moins de 50 ans représenteraient 10 % de tous les nouveaux cas de CCR dans le monde. En Europe, une étude, issue des registres nationaux de 20 pays européens (24), a observé entre 1990 et 2016, une augmentation de l'incidence du CCR de 7,9 %, 4,9 % et 1,6 % respectivement chez les personnes âgées de 20 à 29 ans, 30 à 39 ans et 40 à 49 ans. Une des hypothèses repose sur l'effet de cohorte de naissance à savoir une exposition à des facteurs environnementaux et de mode de vie communs au début de la vie et à l'âge adulte. Ces changements pourraient être liés à des expositions qui interviennent aux premiers stades de la cancérogénicité et ont des effets tout au long du cycle de vie, y compris l'apparition plus précoce de facteurs de risque bien établis ou de nouveaux facteurs de risque émergents qui sont devenus de plus en plus fréquents au fil du temps (25,26). Ainsi, selon une analyse âge-période-cohorte, les personnes nées en 1990 avaient un risque cinq fois plus élevé aux États-Unis et au Canada et jusqu'à sept fois plus élevé en Angleterre et en Australie de développer un CCR par rapport à celles nées en 1960. Les auteurs estimaient qu'un doublement de l'incidence du CCR chez les sujets de moins de 50 ans serait observé tous les 15 ans dans les deux sexes, si cette tendance persistait. Toutefois, aucune cause spécifique de cette tendance n'a été identifiée à ce jour. À l'avenir, il serait intéressant d'investir dans le suivi à long terme, dès

les premières années de la vie et sur plusieurs générations, grâce aux cohortes de grossesse et aux registres basés sur la population. L'évaluation de l'exposition doit également être améliorée à l'aide d'approches plus larges, telles que celles basées sur l'exposome, afin d'évaluer les effets de ces expositions sur CRC.

Évolution par âge et par sexe

Au cours de la période 1988-1992, la probabilité pour un homme français d'avoir un CCR au cours de sa vie était évaluée à 5,7 % (soit un homme sur 17) ; celle de la femme, à 5 % (soit une femme sur 20). Au cours de cette période, le taux d'incidence du CCR a diminué en moyenne de 0,6 % par an chez l'homme, passant de 40,0 cas en 1990 à 34,0 en 2018. Cette tendance à la baisse est également observée sur la période 2010-2018 (1,4 % par an). À l'inverse, le taux d'incidence du CCR est resté stable depuis 1990 chez la femme.

Sur la période 1975-1995, les taux d'incidence spécifiques par tranche d'âge ont évolué de la même manière dans les deux sexes. Ainsi l'incidence augmentait très rapidement au-delà de 50 ans pour atteindre des taux voisins de 450 pour 100 000 hommes à 80-84 ans et de 310 pour 100 000 femmes de même âge.

De 1990 à 2018 les taux d'incidence augmentaient selon l'âge, à partir de 50 ans dans les deux sexes, pour atteindre une valeur maximale de 503,8 pour 100 000 chez les hommes entre 85 et 89 ans et de 320,3 pour 100 000 chez les femmes entre 90 et 94 ans. Au cours de cette période, les tendances par âge montraient une baisse chez les hommes plus importante à partir de 60 ans (- 0,7 % par an) alors que la baisse n'était que de 0,4 % chez les hommes de 50 ans. Chez les femmes, il était observé une légère augmentation avant 50 ans, avec des variations de + 0,9 % par an avant 40 ans et + 0,2 % par an avant 50 ans. Selon la cohorte de naissance, le risque d'être atteint d'un CCR diminuait de façon constante chez l'homme (de 4,6 % à 3,8 %), et de façon moindre chez la femme, passant de 2,7 % à 2,4 % pour les cohortes nées respectivement en 1920 et en 1950.

Projections

Selon GLOBOCAN, les estimations prévoient une augmentation de 131 % en 2070 par rapport à 2018 du nombre de nouveaux cas de CCR (9,1 millions nouveaux cas) compte tenu des changements démographiques et de l'incidence croissante (27). Concernant le CCR chez les sujets de moins de 50 ans, l'incidence devrait plus que doubler d'ici 2030 (28). Par conséquent, près de 11 % des cancers du côlon et 23 % des cancers du rectum risque de se développer chez les personnes de moins de 50 ans d'ici 2030. Si cette tendance devait se confirmer, il pourrait être nécessaire de revoir les lignes directrices sur le dépistage organisé comme cela s'est produit aux États-Unis en 2018 et en Australie en 2024.

Cancer de l'anus

Évolution depuis les années 1970

Le cancer de l'anus (CA) est un cancer rare à l'échelle mondiale. Selon les données GLOBOCAN (4), il se situe au 30e rang en termes d'incidence avec 50 865 nouveaux cas et au 29e rang en termes de mortalité. L'augmentation de l'incidence chez la femme, telle que nous l'observons en France, est également constatée dans les autres pays occidentaux (29). Elles ne montrent pas de disparités géographiques majeures. L'incidence du CA a augmenté en France après la mise en place des traitements antiviraux, chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

On estime à 2 011 le nombre de nouveaux cas de CA en France, dont 76 % chez la femme (5).

Principaux facteurs de risque

Les CA sont principalement des carcinomes épidermoïdes. L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est le principal facteur de risque établi. La recherche d'ADN du HPV était positive dans près de 90 % des cancers anaux au Danemark et en Suède au début des années 1990 et dans 97 % dans une étude française en 2009. Dans une récente étude de population danoise, seule l'incidence des cancers de l'anus liés à la présence d'HPV (les formes épidermoïdes) augmentait au cours du temps, tandis que celle des formes non associées à HPV restait stable ou diminuait, en particulier chez les hommes. La vaccination contre les infections à HPV est proposée depuis 2007 en France.

L'immunosuppression et le tabac sont d'autres facteurs de risque évoqués. Le lien entre le tabac concernerait davantage les fumeurs actifs et les femmes en période de préménopause, suggérant une possible interaction hormonale ou un lien avec une plus grande activité sexuelle. Chez les patients homosexuels infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, il existe une association entre immunodéficience liée au VIH, infection à HPV et développement du cancer de l'anus. Les dysplasies anales et les infections à HPV sont plus fréquentes chez des patients infectés par le VIH.

Évolution par âge et sexe

L'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme (5). Chez la femme, l'incidence des CA augmente sur toute la période d'étude. Le taux d'incidence s'accroît en moyenne de + 3,4 % par an entre 1990 et 2018 (0,9 pour 100 000 en 1990 contre 2,4 en 2018), et de façon plus marquée à partir de 2005 ; la variation annuelle moyenne est de + 5,7 % sur la période 2010-2018. Une lecture attentive a permis d'observer un risque nettement plus élevé pour les cohortes les plus récentes. Ainsi la cohorte 1940 a un taux à 50 ans de 1,5, alors que la cohorte de 1968 a un taux de 6,5 au même âge. Cette augmentation semble concerner les cohortes nées après 1940. En revanche, les cohortes antérieures à 1940 présentent des taux similaires entre elles.

Chez l'homme, l'incidence des CA est restée stable entre 1990 et 2005 puis a légèrement augmenté. La variation annuelle moyenne est de + 1,5 % sur la période 1990-2018 et de + 3,3 % sur la période récente 2010-2018.

L'évolution par cohorte chez les femmes pourrait être compatible avec une étiologie liée à l'HPV. La prévalence des HPV à haut risque oncogène (types 16 et 18) dans le col de l'utérus était plus importante en 2009 chez les femmes jeunes, avec un pic à 32 % chez les moins de 20 ans, qu'entre 35 et 65 ans, où le taux d'infection variait entre 10 et 20 %. Les infections virales à HPV seraient responsables en France d'environ 1,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers en 2015.

Au total ce cancer rare est en nette augmentation chez les femmes sous l'effet de l'augmentation du risque dans les cohortes nées après 1940. Chez les hommes, l'incidence est trop faible pour que les variations apparaissent de façon claire, même si une augmentation est visible. Ces modalités évolutives sont compatibles avec une étiologie liée à l'HPV.

Limites

Comme indiqué en introduction, nous ne disposons pas encore des données d'incidence observée en 2020 pour effectuer cette évaluation de l'évolution de l'incidence des cancers digestifs. Par conséquent, nous ne sommes actuellement pas en mesure d'estimer les effets de la crise sanitaire sur l'incidence des cancers digestifs. Une étude sur l'incidence des cancers des années 2020 et 2021 sera prochainement disponible.

Concernant les données dans le monde, les estimations dépendent de la disponibilité et de la qualité des données sources dans chaque pays. Il existe donc des incertitudes pour les pays sans bon fonctionnement des registres de cancers basés sur la population.

Selon l'ancienneté des données, la distribution des cancers digestifs par localisation et sous-type histologique n'était pas disponible. Ainsi, l'enregistrement de toutes les tumeurs neuroendocrines n'est disponible dans les registres de cancer en France que depuis la classification OMS de 2011. Il sera intéressant à l'avenir d'apprécier l'évolution de l'incidence de ce sous-type-histologique.

Enfin, il faut rappeler que la couverture des registres de cancer en France ne concerne qu'un cinquième de la population.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Véronique Bouvier (Registre des Tumeurs Digestives du Calvados) pour son soutien et son expertise tout au long de la conception et de la rédaction de ce manuscrit. Je tiens également à remercier tous les membres des registres de cancer et du réseau FRANCIM, dont sont issues les principales données de ce manuscrit.

Références

1. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, *et al.* The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. Int J Cancer. 2025 Apr;156(7):1336–46.
2. Lapôtre-Ledoux B. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 / Main cancers incidence in metropolitan France in 2023 and trends since 1990.
3. Menogoz F, Cherie-Challine L. Le cancer en France : Incidence et Mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995. Réseau FRANCIM. Paris (Fra): La documentation Française; 1998. 182 p.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
5. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al*. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France; 2019. 372 p.
6. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, *et al*. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. BMC Cancer. 2021 Dec;21(1):726.
7. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, *et al*. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. Gastroenterology. 2022 Sep;163(3):649-658.e2.
8. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. Gastroenterol Clin North Am. 2014 Mar;43(1):161–73.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al*. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018 Nov;103:356–87.
10. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. Am J Gastroenterol. 2017 Aug;112(8):1247–55.
11. Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. Gut. 2020 May;69(5):823–9.
12. Shah SC, McKinley M, Gupta S, Peek RM, Martinez ME, Gomez SL. Population-Based Analysis of Differences in Gastric Cancer Incidence Among Races and Ethnicities in Individuals Age 50 Years and Older. Gastroenterology. 2020 Nov;159(5):1705-1714.e2.
13. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, *et al*. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1598–606.
14. Tan EY, Danpanichkul P, Yong JN, Yu Z, Tan DJH, Lim WH, *et al.* Liver cancer in 2021: Global Burden of Disease study. J Hepatol. 2025 May;82(5):851–60.
15. Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 2025 Feb;51(2):107064.
16. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, *et al*. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2016 Dec;16(12):1399–408.
17. Piñeros M, Vignat J, Colombet M, Laversanne M, Ferreccio C, Heise K, *et al.* Global variations in gallbladder cancer incidence: What do recorded data and national estimates tell us? Int J Cancer. 2025 Apr;156(7):1358–68.
18. Dai F, Luo H, Cai Y, Dai Y. Global burden, temporal trends, and health workforce correlations of gallbladder and biliary tract cancer: a comprehensive analysis from 1990 to 2021 with projections to 2046. BMC Gastroenterol. 2025 Aug 18;25(1):596.
19. Guo H, Zhang D, Li Z, Liu S, Wang R. Global burden of gallbladder cancer in 2022 and predictions to 2042. Dig Liver Dis. 2025 Jun;57(6):1294–300.
20. Li T, Lin C, Wang W. Global, regional, and national burden of pancreatic cancer from 1990 to 2021, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. BMC Cancer. 2025 Feb 3;25(1):189.
21. Yu W, Zhou D, Meng F, Wang J, Wang B, Qiang J, *et al*. The global, regional burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2021. BMC Cancer. 2025 Jan 31;25(1):186.

22. Bussetty A, Shen J, Benias PC, Ma M, Stewart M, Trindade AJ. Incidence of Pancreas and Colorectal Adenocarcinoma in the US. JAMA Netw Open. 2025 Apr 14;8(4):e254682.

23. Li X, Xiao X, Wu Z, Li A, Wang W, Lin R. Global, regional, and national burden of early-onset colorectal cancer and projection to 2050: An analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. Public Health. 2025 Jan;238:245–53.

24. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, *et al*. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut. 2019 Oct;68(10):1820–6.

25. Downham L, Laversanne M, Perdomo S, Filho AM, Bray F, Brennan P. Increase of early-onset colorectal cancer: a cohort effect. JNCI J Natl Cancer Inst. 2025 Aug 23;djaf238.

26. Chen J, Yang W. Comparing cohort and period trends of early-onset colorectal cancer: a global analysis. JNCI Cancer Spectr. 2024 Jul 1;8(4):pkae052.

27. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Oct;18(10):663–72.

28. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2022 Apr 21;386(16):1547–58.

29. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol. 2016 Oct 27;dyw276.

5

Les cinq points forts

- L'incidence des cancers de l'œsophage et de l'estomac est en diminution, en raison d'une meilleure connaissance et maîtrise des facteurs de risque. Toutefois, l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage est en augmentation contrairement à celle du carcinome épidermoïde.
- L'incidence des cancers du foie est en augmentation plus constante et plus prononcée chez la femme que chez l'homme.
- L'incidence de l'adénocarcinome du pancréas a doublé chez l'homme et triplé chez la femme en France.
- L'incidence du cancer colo-rectal a tendance à se stabiliser en France, notamment après 50 ans. Toutefois, des données internationales suggèrent une augmentation préoccupante de son incidence chez les sujets de moins de 50 ans, données actuellement non observées en France.
- La modification de l'exposition aux facteurs de risque peut en partie expliquer ces constatations, notamment la réduction de la consommation alcoolo-tabagique, le changement de mode de vie avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique.

NOTES

Aspirine et prévention du cancer colorectal

Pierre MICHEL

Service d'Hépato-Gastroentérologie et oncologie digestive, CHU de Rouen, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN (France)
pierre.Michel@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes d'action de l'aspirine impliqués dans la prévention de la carcinogénèse colique
- Connaître la place de l'aspirine dans la prévention primaire et secondaire du cancer colorectal
- Connaître la place de l'aspirine en traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal
- Connaître les indications dans les cas particuliers de syndromes de prédisposition génétique au cancer colorectal

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Aspirine ; Prévention ; Colorectal cancer, PIK3CA.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

L'acide acétylsalicylique a été préparé pour la première fois en 1839. L'objectif était de produire un dérivé de la salicine connu depuis des siècles (extrait de saule) pour ses vertus antidouleurs et antipyrétiques. Le brevet et la marque « aspirine » ont été déposés par le laboratoire Bayer dès 1899. Les premières utilisations de l'aspirine en France datent de 1908. Les utilisations majeures au cours du XXe siècle ont été fondées sur les caractéristiques antipyrétiques, anti-inflammatoires et anti-agrégant plaquettaires (1). L'aspirine pourrait également avoir un intérêt dans la prévention primaire ou secondaire du cancer colorectal (CCR). Des données de la littérature suggèrent depuis de nombreuses années un potentiel effet bénéfique de l'aspirine à différents stades de la carcinogénèse colorectale (2).

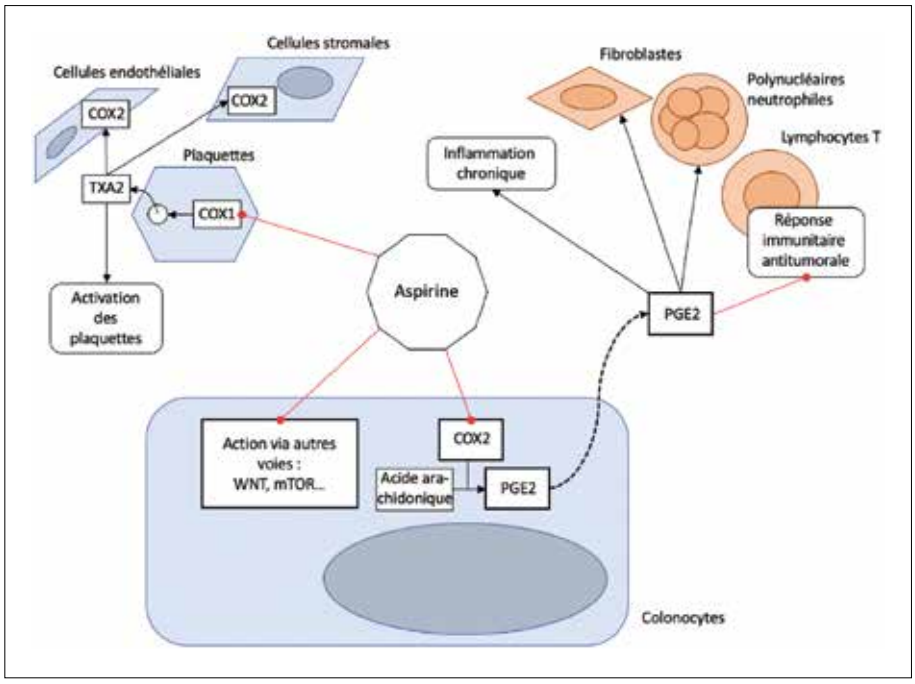
Ce traitement peu coûteux est disponible dans la grande majorité des pays, et dispose d'un profil de tolérance acceptable au long cours, il est déjà largement prescrit dans le cadre de la prévention de nombreuses maladies cardiovasculaires. La mise en évidence d'une efficacité de l'aspirine en situation de prévention du CCR aurait donc des conséquences bénéfiques applicables à un grand nombre de patients à travers le monde.

Mécanismes d'action de l'aspirine (figure 1)

L'action de l'aspirine sur la cancérogénèse colorectale semble être multifactorielle, et est encore incomplètement élucidée. Plusieurs mécanismes sont déjà identifiés (2). L'aspirine agit directement sur le colonocyte à travers plusieurs voies de signalisation, et notamment par inhibition de la synthèse de prostaglandines impliquées dans la cancérogénèse. Les prostaglandines sont des lipides de la famille des prostanoides dont la biosynthèse débute par la transformation de l'acide arachidonique par la cyclooxygenase (COX). Parmi les cinq prostanoides produites, deux sont particulièrement importantes dans la cancérogénèse colique, la thromboxane A2 (TXA2) et surtout la prostaglandine E2 (PGE2). L'action de l'aspirine inhibe la COX de manière irréversible contrairement aux AINS. L'aspirine à faible dose inhibe la COX 1 produite de manière ubiquitaire et dont les actions principales sont l'agrégation plaquettaire et la protection gastrique. L'aspirine à dose élevée inhibe la COX 2, produite en réponse à une agression inflammatoire ou tumorale. La prostaglandine la plus impliquée dans la cancérogénèse est la PGE2 en stimulant la prolifération et la migration cellulaire. La PGE2 agit également par interaction avec plusieurs voies intracellulaires dont la voie WNT classiquement impliquée dans la cancérogénèse

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

Figure 1 : mécanisme d'action de l'aspirine sur la carcinogénèse colorectale



COX1 = Cyclo-oxygénase-1, COX-2 = Cyclo-oxygénase-2, PGE2 = Prostaglandines E2, TAX2 = Thromboxane A2.

L'aspirine joue une action directe sur la cellule épithéliale colique *via* l'inhibition de la synthèse de PGE2 par inhibition de la COX2. Cette diminution de PGE2 limite l'inflammation chronique et l'activation des cellules immunitaires. L'aspirine agit également sur la dégénérescence de la cellule colique à travers d'autres voies de signalisation, notamment les voies WNT et mTOR. Enfin, l'aspirine agit sur les autres cellules du micro-environnement tumoral en inhibant la COX-1 plaquettaire, limitant la libération de TXA-2, et l'activation des cellules plaquettaires, endothéliales, et stromales.

colique lorsque son inhibition naturelle est levée. Il existe plusieurs boucles d'interaction entre PGE2 et la voie WNT mais l'aspirine agit par un mécanisme de régulation négative sur la voie WNT. La PGE2 stimule la voie PIK3CA/AKT qui à son tour active l'EGFR. L'aspirine inhibe la voie PI3KCA/AKT en réduisant le taux de PGE2 et a un effet plus important dans les cellules tumorales présentant une mutation activatrice de *PI3KCA*. La PGE2 stimule l'expression de la COX 2 par activation de la voie RAS/MEK/Erk en formant une boucle d'auto-amplification. L'aspirine inhibe cette voie en augmentant la phosphorylation inhibitrice de RAF.

L'aspirine a également des actions intracellulaires indépendantes de PGE2. L'aspirine à dose élevée inhibe directement la voie NFkB, réprimant le rôle de ce facteur de transcription. De même, l'aspirine inhibe la voie mTOR par une activation directe de l'AMPK.

L'aspirine agit également sur les deux voies de l'apoptose, la voie intrinsèque en favorisant le relargage dans le cytosol de cytochrome C normalement localisé à l'intérieur de la mitochondrie, et la voie extrinsèque du TGF-β1.

L'aspirine va également agir indirectement sur les cellules du microenvironnement tumoral comme les plaquettes et les cellules du système immunitaire.

L'activation plaquettaire joue un rôle important dans les relations entre les cellules tumorales et l'environnement en produisant des facteurs de croissance et des facteurs angiogéniques comme la TXA2. L'inhibition irréversible de la COX-1 par une petite dose quotidienne d'aspirine peut jouer un rôle d'inhibition de cette relation plaquettes-cellules tumorales.

PGE2 induit le recrutement de cellules immunitaires et modifie le profil des cytokines produites localement par les lymphocytes T. L'inhibition de production de PGE 2 par l'aspirine pourrait jouer un rôle sur la tolérance immunitaire péri tumorale. Des études cliniques montrent une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire péri-tumoral chez les patients consommant régulièrement de l'aspirine a faible dose, possiblement par stimulation de l'expression de CD80 (3).

Réduction du risque de cancer colorectal, prévention primaire

Les études descriptives cas-témoins sur l'effet de la prise d'aspirine et la survenue de cancer sont très nombreuses. Deux importantes méta-analyses des études non randomisées ont été publiées (4,5). La prise d'aspirine était associée à une diminution du risque de tous les cancers digestifs et en particulier du risque de CCR, respectivement, RR= 0,79 [IC 95 % 0,74-0,85] et RR= 0,73 [IC 95 % 0,69-0,78] dans les deux études. L'effet de l'aspirine était lié à la durée d'exposition avec un effet bénéfique lorsque le traitement était au moins de 5 ans.

Les études randomisées sont anciennes et permettent des analyses à très long terme de 10 et 20 ans. Une méta-analyse de 4 études randomisées, aspirine faible dose (75-300 mg/j) *versus* placebo ou aspirine forte dose (> 500 mg/j), a rapporté l'effet à long terme (20 ans) sur l'incidence du CCR (6). Dans trois des 4 études, l'indication du traitement était la prévention secondaire de pathologies cardiovasculaires. Le résultat principal était la diminution du risque relatif à 20 ans de survenue d'un CCR de 34 %, (HR= 0,76 [IC 95 % 0,63-0,94]). L'effet était différent selon le siège de la localisation tumorale et la durée du traitement. Comme dans la méta-analyse des études non randomisées, une durée de traitement au moins égale à 5 ans augmentait l'effet bénéfique. La prise d'aspirine faible dose pendant au moins 5 ans diminuait le risque relatif de cancer du côlon droit de 65 % (HR= 0,35 [IC 95 % 0,20-0,63]) dans cette population à risque cardiovasculaire. En revanche, le risque de cancer du côlon gauche n'était pas diminué par la prise d'aspirine quelle que soit sa durée (6). La comparaison des résultats des études descriptives et des études prospectives randomisées ne montre pas de différence significative dans les conclusions avec une intensité de l'effet thérapeutique similaire (7). Dans la méta-analyse

des études randomisées, il n'y avait pas de relation entre la dose et l'effet thérapeutique, cependant, certaines études rapportent un bénéfice plus important avec des doses quotidiennes élevées (> 300 mg) (5,6,8). L'incidence du CCR à 10 et 20 ans a été étudiée en fonction de la prise d'aspirine et d'un score de mode de vie (Index de masse corporelle, consommation d'alcool et de tabac, activité physique régulière, suivi des recommandations nutritionnelles en fibre et calcium, antécédents familiaux de cancer colorectal). La population étudiée était la cohorte des infirmières et des professionnels de santé hommes américains (107 655 personnes) (9). Sur l'ensemble de la population l'incidence de survenue d'un CCR était diminuée de 0,97 % à 10 et de 1,51 % à 20 ans, dans le groupe consommant régulièrement de l'aspirine. La diminution était significativement plus forte pour les patients avec un mode de vie à risque élevé. Pour le groupe des personnes dont le mode de vie était proche des recommandations l'effet de l'aspirine était très faible (diminution d'incidence à 20 ans de 0,04 %). Sur la même population, le groupe des sujets de plus de 70 ans a été étudié, la prise régulière d'aspirine diminuait l'incidence du CCR uniquement si la prise de traitement avait débuté avant 70 ans (10). Trois études en population générale à Hong Kong, en Norvège et dans un territoire espagnol ont été récemment publiées (11,12,13). Dans la population de Hong Kong, la consommation prolongée plus de 10 ans de 80 mg/j d'aspirine diminuait le risque relatif de CCR de 63 % (HR= 0,37 [IC 95 % 0,33-0,40]). Dans l'étude norvégienne, la diminution du risque pour une prise prolongée de plus de 5 ans était plus modeste de 16 % (HR 0,84 [IC 95 % 0,80-0,88]). Le recul de suivi était plus faible dans l'étude norvégienne. Dans l'étude espagnole, la diminution du risque de CCR était également significative de 30 % (HR= 0,7 [IC 95 % 0,6-0,8]). Dans ces études de population, le nombre de patients est très important mais l'indication de la prescription d'aspirine n'est pas contrôlée. Le détail des autres prises médicamenteuses des patients inclus dans l'étude norvégienne suggérait très fortement que le groupe aspirine était composé de patients à risque cardiovasculaire (12). Dans l'étude espagnole le risque de CCR était très significativement lié au surpoids et à l'obésité (13).

Ainsi, si ces données sont convergentes pour affirmer que la prise quotidienne prolongée (> 5 ans) d'une faible dose aspirine (75 à 300 mg/j) diminue le risque de CCR chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, elles ne sont pas suffisamment robustes pour recommander la prescription en prévention primaire dans la population générale des sujets de 50 ans et plus sans risque cardiovasculaire associé (14).

De plus, la prescription d'aspirine au long cours soulève la question de l'interaction avec le dépistage organisé du CCR, basé en France sur la réalisation d'un test immunologique dans les selles (FIT) tous les 2 ans dans la population à risque moyen. Une méta analyse récente, regroupant 22 études et plus de 5 millions de patients, retrouvait une diminution des performances du FIT pour la détection de néoplasie avancée en cas de traitement par aspirine au long cours, en augmentant le nombre de faux positif (15).

L'effet de l'aspirine sur la survenue ou la récidive d'adénomes du côlon ne sera pas traité dans ce document mais est un sujet d'intérêt pour les gastroentérologues, une publication récente synthétise les données des études antérieures (16).

Aspirine en prévention primaire chez les patients à très haut risque de CCR

Les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) ou de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch) sont considérés comme présentant un risque très élevé de développer un CCR. L'intérêt de la chimio prévention par l'aspirine a été étudié dans ces populations spécifiques. Dans la PAF, l'étude CAPP1 (Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 1), qui a comparé un traitement à base de 600 mg d'aspirine à un placebo chez des patients atteints de PAF âgés de 10 à 21 ans, n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de nombre et taille de polypes colorectale (RR= 0,77, IC à 95 % [0,54-1,10]). Cependant, cet essai a montré que le traitement par aspirine réduisait significativement la taille du plus gros polype (18). L'étude J-FAPP a randomisé sur une période courte de quelques mois la prise d'aspirine faible dose ou de mesalazine ou de placebo. Le critère de jugement était l'apparition de polype de plus de 5 mm en endoscopie à 8 mois. Le résultat principal était la diminution du risque de récidive de polype de plus de 5 mm dans le groupe aspirine avec un OR de 0,43 [IC 95 % 0,19-0,97]. Cette étude japonaise sur un effectif limité et un traitement de courte durée suggère une efficacité de l'aspirine qui pourrait être utilisé dans certaines situations de PAF (18).

Chez des patients atteints du syndrome de Lynch, l'essai CAPP2 a comparé un traitement de deux ans à base d'aspirine à 600 mg à un placebo (19). Les résultats du suivi de 10 ans ont montré que l'aspirine réduisait significativement le risque de CCR (HR ajusté= 0,65 [IC 95 % 0,43-0,97]) sans augmenter le risque d'événements indésirables graves. Cependant, aucune différence n'a été observée concernant le risque d'autres cancers du spectre du syndrome de Lynch. Ainsi, une chimio prévention quotidienne avec 600 mg d'aspirine pendant au moins deux ans doit être envisagée chez les jeunes patients atteints du syndrome de Lynch. Les essais cliniques actuellement menés auprès de patients atteints du syndrome de Lynch visent à déterminer la durée optimale du traitement par aspirine, ainsi que la possibilité de réduire la posologie. L'essai de phase 3 CAPP3 (NCT02497820) compare une dose quotidienne de 600 mg à une dose de 300 mg et à une dose de 100 mg d'aspirine (critère d'évaluation principal : nombre de nouveaux cancers primaires avec déficit de réparation des mésappariements de l'ADN à 5 ans), tandis que l'essai français AAS-Lynch (NCT02813824) compare une dose quotidienne d'aspirine de 100 mg à une dose de 300 mg et à un placebo (critère d'évaluation principal : nombre de patients présentant au moins un adénome colorectal à 4 ans).

Intérêt de l'aspirine en adjuvant après résection chirurgicale, prévention secondaire

La prise quotidienne prolongée d'aspirine après la résection d'un CCR localisé pourrait réduire le risque de récidive post-opératoire. Une méta-analyse regroupant

Tableau 1 : Essais cliniques évaluant l'intérêt de l'aspirine en cas de CCR réséqué. En gras les essais publiés

Nom de l'essai	Critères d'inclusion	Effectif	Design	Critère de jugement principal	Dose d'aspirine (mg)	Durée du traitement (année)	Réf
ASCOLT NCT00565708	**CCR Dukes C ou B à haut risque**	**1587**	**Phase III randomisé contre placebo en double aveugle**	**SSR à 5 ans**	**200**	**3**	**21**
ALASCCA NCT02647099	**CCR stade II/III PIK3CA, PIK3R1 ou PTEN mutés**	**600**	**Phase III randomisée contre placebo en double aveugle**	**SSR**	**160**	**3**	**23**
SAKK 41/13 NCT02467582	**CCR stade II/ III PIK3CA mutés**	**185**	**Phase III randomisée contre placebo**	**SSR**	**100**	**3**	**22**
ASPIK NCT02945033	CCR stade II/ III PIK3CA mutés	264	Phase III randomisée contre placebo en double aveugle	SSR	100	3	24
ASAC NCT03326791	CCR stade IV avec M+ hépatiques opérés	800	Phase III randomisée contre placebo en double aveugle	SSR	160	3	26
EPISODE-III jRCTs031180009	CCR stade III	880	Phase III randomisée contre placebo	SSR	100	3	27
Add-Aspirin NCT02804815	CCR stade II/ III ou IV avec M+ hépatiques opérés	2600	Phase III randomisée testant 2 doses d'aspirine contre placebo en double aveugle dans plusieurs cancers (CRC, oesogastrique, sein, prostate)	SSR et SG	100 et 300	5	28
ASPIRIN NCT02301286	CC stade II /III	1200	Phase III randomisée contre placebo	SG à 5 ans	80	5	29

SSR survie sans récidive, SG survie globale

34 933 patients issus de 7 études de cohortes ou cas témoins évaluant l'aspirine en adjuvant retrouvait une réduction de la mortalité en faveur de l'aspirine (HR= 0,84 [IC 95 % 0,75-0,94]). Cette réduction était plus marquée chez les patients dont la tumeur présentait une mutation *PIK3CA* (HR= 0,58 [IC 95 % 0,37-0,90]), ainsi que chez les patients dont la tumeur surexprimait l'enzyme COX-2 (HR= 0,65 [IC 95 % 0,50-0,95]) (20). Les études prospectives randomisées publiées sont peu nombreuses (tableau 1). L'étude ASCOLT était une étude asiatique ayant inclus 1 550 patients opérés d'un CCR stade III ou II à haut risque, randomisés entre aspirine 200 mg par jour pendant 3 ans ou placebo. Cette étude était négative avec une survie sans récidive à 5 ans de 77,0 % [IC 95 % 73,6-80,0] dans le groupe aspirine et 74,8 % [IC95 % 71,3-77,9] dans le groupe placebo, HR 0,91 [IC 95 % 0,73-1,13] p= 0,38. Dans cette étude, il n'y avait pas d'analyse moléculaire tumorale permettant d'étudier des sous-groupes d'intérêt (21). L'étude suisse SAKK 41/13 a randomisé 112 patients opérés d'un cancer du côlon de stade III ou II à haut risque dont la tumeur présentait une mutation des exons 9 ou 20 du gène *PI3KCA*. Les bras de traitements étaient soit aspirine 100 mg par jour pendant 3 ans soit un placebo. Le critère principal de jugement était la survie sans maladie à 3 ans. Cette étude n'a pas inclus le nombre de patients prévu et manquait de puissance mais la tendance était en faveur de l'efficacité de l'aspirine avec un HR à 0,57 [IC 95 % 0,27-1,22] (22).

L'étude ALASCCA, étude scandinave, a inclus 2 980 patients après la résection d'un adénocarcinome du côlon de stade I, II ou III ou d'un adénocarcinome du rectum de stade II ou III. Une analyse moléculaire de la tumeur a mis en évidence des mutations des exons 9 et 20 de *PI3KCA* (groupe A) ou d'autres mutations de la voie PI3KCA/ PTEN (groupe B) dans 37,0 % des cas. Les patients ont été répartis en deux groupes selon le type de mutation. Les patients des groupes A et B ont été randomisés pour la prise d'aspirine 160 mg/j pendant 3 ans ou d'un placebo. Au total 626 patients avec des informations cliniques et moléculaires complètes ont été randomisés, 314 dans le groupe A et 312 dans le groupe B. Le critère principal de jugement était le taux de récidive à 3 ans. L'aspirine diminuait le risque de récidive à 3 ans dans les deux groupes A et B avec, respectivement, HR= 0,49 [IC95 % 0,24-0,98] et HR= 0,42 [IC95 % 0,21-0,83] (23). Cette étude confirme de manière prospective et randomisée que les altérations moléculaires de la voie PI3KCA/PTEN sont des facteurs prédictifs d'efficacité de l'aspirine qui diminue de moitié le risque de récidive à 3 ans chez 37 % des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon.

D'autre études randomisées évaluant l'efficacité de l'aspirine après résection d'un adénocarcinome colorectal devraient communiquer prochainement leurs résultats. Certaines études, comme l'étude française ASPIK, ont sélectionné les tumeurs portant des mutations de *PI3KCA* (24). Ces études devraient pouvoir confirmer ou non les résultats publiés.

Balance bénéfice risque : existe-t-il un sur risque hémorragique ?

Un traitement par aspirine à faible dose au long cours majore légèrement le risque d'hémorragie digestive grave.

Une méta-analyse a regroupé 61 essais avec des patients traités par aspirine à faible dose (75 à 325 mg par jour) au long cours, associé ou non à la présence d'un traitement anticoagulant, de clopidogrel, ou d'un inhibiteur de la pompe à protons. Cette méta-analyse retrouvait une réduction de la mortalité quelle qu'en soit la cause en cas de traitement par aspirine seule à faible dose au long cours (RR= 0,93 [IC 95 % 0,87-0,99]), et une légère majoration du risque d'hémorragie digestive grave (RR= 1,55 [IC 95 % 1,27-1,90]). Les risques de mortalité par hémorragie (HR= 1,22 [IC 95 % 0,78-1,89]) ou de mortalité par hémorragie digestive (HR= 0,94 [IC 95 % 0,47-1,87]) n'étaient pas significativement augmentés sous traitement par aspirine seule. Le risque hémorragique était logiquement plus important en cas d'association d'un traitement par aspirine faible dose au long cours à un traitement anticoagulant, ou à un autre traitement antiagrégant (25). Chez les patients avec un CCR opéré, l'étude ASCOLT ne retrouvait pas de majoration du risque hémorragique (21).

Conclusion

La prescription d'aspirine à faible dose au long cours en prévention primaire ou secondaire n'est pas recommandée en population générale. En prévention primaire, la prescription d'une dose faible pendant au moins 5 ans chez les sujets de moins de 70 ans à risque cardiovasculaire diminue le risque de cancer colorectal. En post-opératoire chez les patients dont la tumeur présente une mutation de la voie PI3KCA la prise d'aspirine faible dose pendant 3 ans diminue le risque de récidive de l'ordre de 50 %. Ces résultats sont à confirmer par des études en cours.

Références

1. Chast F. Histoire de l'aspirine. Biologie et Histoire 2017;337 :49-57.
2. Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? Cancer Biol Ther. 31 déc 2022;23(1):446-61.
3. De Simoni O, Scarpa M, Castagliuolo I, Stepanyan A, Angriman A, Kotsafti A, Nacci C, *et al*. IMMUNOREACT 7: Regular aspirin use is associated with immune surveillance activation in colorectal cancer. Cancer. 2024;130(13):2272-2286.
4. Qia Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wa,g C, Gong Y, *et al.* Associations between aspirin use and the risk of cancers: a metanalysis of observationna studies. BMC Cancer 2018; 18:288
5. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. Ann Oncol 2020; 31 (5): 558-548.
6. Rotwell P, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 2-year follow-up of five randomized trials. Lancet 2010; 376:1741-50.
7. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials lancet Oncol 2012;13:518-27
8. Shah D. Di Re A, Toh JWT. Aspirin chemoprevention in colorectal cancer: network meta-analysis of low, moderate, and high doses. Br J Surg.9 novembre 2023 ; 110(12):1691-1702
9. Sikavi DR, Wang K, Ma W, Drew DA, Ogino S, Giovannucci EL, *et al*. Aspirin Use and Incidence of Colorectal Cancer According to Lifestyle Risk. JAMA Oncol. 2024 ;10(10):1354-1361.
10. Guo CG, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, *et al.* Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. JAMA Oncol. 2021 ;7(3):428-435.
11. Lam A, Hao Z, Yiu K, Chan S, Chan F, Sung J, *et al*. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 20-year longitudinal cohort of 1,506,525 Hong Kong residents. Int J Cancer 2025; 156:2330-2339.
12. Nafisi S, Stoer NC, Veierod MB, Randel KR, Hoff G, Löfling L, *et al.* Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: Evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway. Am J Gastroenterol 2024;119: 1402-1411.
13. Florensa D, Mareo J, Solsona F, Galvan L, Mesas M, Pinol R, *et al.* Acetylsalicylic acid effect in colorectal cancer taking into account the role of tabacco, alcohol and excess weight. Int J Environ Res Public Health 2023; 20:4104.
14. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 26 avr 2022;327(16):1585-97.
15. Han Z, Nan X, Ma M, Zhou R, Wang P, Liu J, *et al.* Effect of aspirin, warfarin, and proton-pump inhibitors on performance of fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 7 dec 2023;23(8):4355-4368.
16. Ruan Y, Carbonell C, Brown K, Hilsden RJ, Brenner DR. Review of Network Meta-Analyses on the Efficacy of Chemopreventive Agents on Colorectal Adenomas and Cancer. Cancer Control 2025 ;32 :1073274825134481.
17. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, Elliott F, Bertario L, Dunlop MG, *et al*. A Randomized Placebo-controlled Prevention Trial of Aspirin and/or Resistant Starch in Young People with Familial Adenomatous Polyposis. Cancer Prev Res (Phila). mai 2011;4(5):655-65.
18. Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, Doyama H, Tajika M, Tanaka S, *et al*. Chemoprevention using low-dose aspirin and/or mesalazine for familial adenomatous polyposis without prior colectomy (J-FAPP Study IV): a 2x2 factorial design double-blind randomised multi-center trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6 :474-481
19. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, *et al.* Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;395(10240):1855-63.
20. Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, *et al*. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. Gut. 2015;64(9):1419-25.
21. Chia JWK, Segelov E, Deng Y, Ho GF, Wang W, Han S, *et al.* Aspirin after completion of standard adjuvant therapy for colorectal cancer (ASCOLT): an international, multicentre, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025; 10:198–209.
22. Güller U, Hayoz S, Horber D, Jochum W, De Dosso S, Koeberle D, *et al*. Adjuvant Aspirin Treatment in *PIK3CA* Mutated Colon Cancer Patients: The SAKK 41/13 - Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial ; Clin Cancer Res. 2025 August 01; 31:3142–31.
23. Martling A, Hed Myrberg I, Nilbert M, Grönberg H, Granath F, Eklund M, *et al*. Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer. N Engl J Med 2025; 393:1051-64.

24. Michel P, Boige V, Andre T, Aparicio T, Bachet JB, Dahan L, *et al*. Aspirin *versus* placebo in stage III or high-risk stage II colon cancer with PIK3CA mutation: A French randomised double-blind phase III trial (PRODIGE 50-ASPIK). Dig Liver Dis. mars 2018;50(3):305-7.

25. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal Bleeding in a Meta-Analysis. Clinical Gastroenterol and Hepatol. 1 sept 2011 ;9(9):762-768.e6.

26. Yaqub S, Atle Bjørnbeth A, Angelsen JH, Fristrup CW, Grønbech JE, Hemmingsson O, *et al*. Aspirin as secondary prevention in colorectal cancer liver metastasis (ASAC trial): study protocol for a multicentre randomized placebo-controlled trial. BMC 20 septembre 2021 ;22(1):642

27. Miyamoto K, Takashima A, Mizusawa J, Sato Y, Shimada Y, Katayama H, *et al*. Efficacy of aspirin for stage III colorectal cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial (JCOG1503C, EPISODE-III trial). Jpn J Clin Oncol 2019 Oct 1;49(10):985-990.

28. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02804815

29. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02301286?term=NCT02301286&viewType=Table&rank=1

4

Les quatre points forts

- L'aspirine a une action multifactorielle sur la cancérogénèse colorectale notamment *via* l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et la réduction de l'inflammation.
- Les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour recommander la prescription d'aspirine au long cours en prévention primaire du cancer colo-rectal (CCR) dans la population générale.
- L'aspirine semble avoir un intérêt en prévention primaire et secondaire chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch (études randomisées en cours).
- L'aspirine en adjuvant après résection d'un CCR semble réduire le risque de récidive en cas de mutation de la voie PI3KCA, soit plus d'un tiers des cas.

Droit à une aide à mourir : où va-t-on ?

Alexis BURNOD

Institut Curie - 26 rue d'Ulm - 75005 PARIS (France)
alexis.burnod@curie.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales dispositions de la loi sur l'accompagnement et les soins palliatifs
- Connaître les principales législations existantes en Europe
- Connaître les pré-requis, la procédure et les modalités de l'aide à mourir en France
- Connaître les droits du malade, le délit d'entrave et la clause de conscience

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Aide à mourir ; Euthanasie ; Suicide assisté ; Soins palliatifs ; Fin de vie.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

En ce tout début de l'année 2026, à l'heure où cet article est soumis, la commission des affaires sociales du Sénat s'apprête à étudier la proposition de loi numéro 661 relative au « droit à l'aide à mourir », adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale le 27 mai 2025 par 54 % des députés présents (305 voix pour, 199 voix contre, 57 abstentions) (1).

Ce texte prévoit, sous certaines conditions, et avec l'aide de la médecine, à la demande de personnes en situation de « souffrances réfractaires » lorsqu'elles sont atteintes d'une « affection grave et incurable en phase avancée », un droit à se voir administrer un produit létal. Autrement dit, cette proposition de loi vient légaliser l'ouverture du suicide assisté et de l'euthanasie, même si ces mots ne sont jamais notifiés, comme l'ont pu le faire certains pays.

Ce projet vise pour certains à répondre à une demande individuelle de mort provoquée comme échappatoire en cas de situation extrême ; pour d'autres, à servir de première étape pour répondre plus largement à un souhait de mort choisie accessible à tous sans condition.

Ce texte tente de comprendre le chemin législatif ayant conduit à cette proposition de loi, les tensions éthiques qu'il suscite, notre rapport au soin et l'aperçu de l'évolution sociétale dans les pays ayant passé le pas.

Ce que dit la PPL n° 661

Le droit à l'aide à mourir notifié par la proposition de loi numéro 661 consiste à autoriser et accompagner une personne qui en a exprimé la demande à recourir à une substance létale, dans les conditions définies ci-dessous afin qu'elle se l'administre ou, lorsqu'elle n'est pas physiquement en mesure d'y procéder, se la fasse administrer par un médecin ou par un infirmier. Le droit à l'aide à mourir est un acte autorisé par la loi au sens de l'article 122-4 du Code pénal. Pour accéder à l'aide à mourir, une personne doit répondre à toutes les conditions suivantes :

1° Être âgée d'au moins dix-huit ans ;

2° Être de nationalité française ou résider de façon stable et régulière en France ;

3° Être atteinte d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qui engage le pronostic vital, en phase avancée, caractérisée par l'entrée dans un processus irréversible marqué par l'aggravation de l'état de

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

santé de la personne malade qui affecte sa qualité de vie, ou en phase terminale ;

4° Présenter une souffrance physique ou psychologique constante liée à cette affection, qui est soit réfractaire aux traitements, soit insupportable selon la personne lorsque celle-ci a choisi de ne pas recevoir ou d'arrêter de recevoir un traitement. Une souffrance psychologique seule ne peut en aucun cas permettre de bénéficier de l'aide à mourir ;

5° Être apte à manifester sa volonté de façon libre et éclairée.

La personne qui souhaite accéder à l'aide à mourir en fait la demande écrite ou par tout autre mode d'expression adapté à ses capacités à un médecin en activité.

Le médecin informe la personne sur son état de santé, sur les perspectives d'évolution de celui-ci ainsi que sur les traitements et les dispositifs d'accompagnement disponibles.

Il informe la personne qu'elle peut bénéficier de l'accompagnement et des soins palliatifs et s'assure, si la personne le souhaite, qu'elle y ait accès de manière effective.

Il indique à la personne qu'elle peut renoncer, à tout moment, à sa demande et explique à la personne les conditions d'accès à l'aide à mourir et sa mise en œuvre.

Après une demande exprimée, le médecin doit répondre sous 15 jours à la personne sur la possibilité d'obtention de l'acte après une procédure nécessitant l'avis d'un autre médecin de la spécialité concernée non tenue de rencontrer le malade et d'un auxiliaire de soin. En cas de refus de pratiquer un tel acte, le médecin peut faire valoir sa clause de conscience et orienter la personne vers un professionnel acceptant de le réaliser. Une fois sa réponse donnée, le patient doit reformuler sa demande dans un délai minimal de 48 heures puis décider d'une date avec le médecin. L'acte a lieu par l'auto-administration d'un produit létal mis à disposition par le médecin ou par administration intra veineuse par celui-ci en cas d'impossibilité physique de la personne. Une commission de contrôle évalue *a posteriori*, c'est-à-dire après le décès que les conditions relatives à l'aide à mourir ont été respectées.

Enfin, il est inscrit un délit d'entrave, c'est-à-dire qu'il est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende, le fait d'empêcher ou de tenter d'empêcher de pratiquer ou de s'informer sur l'aide à mourir par tout moyen, y compris par voie électronique ou en ligne, notamment par la diffusion ou la transmission d'allégations ou d'indications de nature à induire intentionnellement en erreur, dans un but dissuasif.

Des avis divergent sur cette proposition de loi, revenons sur l'histoire des courants de pensée pour mieux les percevoir.

Historique d'un constat commun du mal mourir : deux chemins de réponse

Il y a quarante-cinq ans, sur un constat commun d'un mal mourir en France, deux chemins, deux visions sociétales et pensées voient le jour et poursuivent leur parcours.

Dans les années quatre-vingt, la médecine est en plein essor et accomplit des prouesses extraordinaires. Des transplantations cardiaques et de nouvelles chirurgies sont mises à l'honneur. On est capable d'exploits en réanimation. Mais des hommes et des femmes en fin de vie traversant des situations difficiles sont laissés dans l'indifférence. Leur sort n'intéresse pas vraiment. La lutte contre la douleur n'est pas une priorité. La médecine palliative n'existe pas, elle n'était pas enseignée, pas valorisée. Lors de la visite médicale du matin, il n'était pas rare de passer sans s'arrêter dans la chambre de la personne dont la vie arrive à son terme. On évite ainsi une confrontation ou une maladresse. On s'épargne d'être en vérité avec elle. Pour éviter de se confronter à la condition humaine, on s'interdit de voir la mort qui conclut la vie de tout être, on la défie sans cesse dans l'espoir de la maîtriser, la contrôler. Le mot d'ordre est l'action. Il faut *faire*. Il n'est pas rare de s'obstiner, de s'acharner, de tout tenter même lorsque c'est déraisonnable, ou de dégainer des traitements lourds, futiles, et parfois hors de prix. On s'acharne avec raison contre la leucémie du jeune enfant pour le faire guérir, réduisant ainsi la mortalité d'une grave maladie, un progrès salué par tous. Mais on s'acharne aussi de manière déraisonnable, en particulier sur des personnes dont la vie prend fin et pour lesquelles on sait pertinemment que des thérapeutiques futiles et parfois agressives ne font rien d'autre que d'éviter une concertation nécessaire et un dialogue sincère. La science sans conscience et la technique sans penser le soin sont aussi responsables de dégâts humains, de souffrances et d'incompréhension. Et lorsque la technique échoue à faire vivre, on la sollicite pour faire mourir. C'est une époque où l'on pratiquait des euthanasies. Celles-ci sont cachées, car interdites. Elles peuvent, sur prescriptions médicales, être réalisées par des infirmières, laissées seules sans explications ni informations sur les autres options possibles. Elles sont surtout réalisées sans se préoccuper du consentement du patient, et parfois à l'insu des familles. Cette période qui galvanisait par ses exploits, mais aussi inquiète et choque par des pratiques d'abandon de certains malades et de paternalisme exacerbé, a vu naître en réaction deux courants d'opinions radicalement différents dans leur projet, mais dont le constat était commun : celui que l'on mourrait mal.

Un premier courant de pensée réclame le droit pour chacun d'avoir une fin de vie conforme à ses conceptions personnelles de dignité et de liberté. L'écrivain Michel Lee Landa et le médecin Pierre Simon fondent en 1980 l'Association pour le droit de mourir dans la dignité (ADMD). Cette association réclame d'obtenir en France le vote d'une loi légalisant l'euthanasie et le suicide assisté (2). Elle est membre de la Fédération internationale pour le droit de mourir (3). Un de ses présidents fut le sénateur Henri Caillavet. Il fut à l'origine d'une première proposition de loi en 1978 pour légaliser ce possible droit (4). Cette demande reposait sur un concept modélisé de dignité ressentie, individuelle, au nom d'un droit à l'autonomie de chacun. Il défendait aussi l'idée qu'il y aurait aussi un âge où l'on devrait pouvoir tout arrêter pour éviter l'indignité d'un état de décrépitude, ou pour éviter aux autres un spectacle indécent. Dès lors qu'un individu considérait qu'il avait perdu sa dignité, en raison de son état général, ses pertes de capacité ou ses souffrances avec une perspective de vie réduite et peu réversible, il était normal qu'il puisse être aidé à stopper sa vie. Henri Caillavet est mort naturellement, à 99 ans, à son domicile. L'association

diffusait, en 1980, un guide de l'auto-délivrance sous forme de fascicule relatant différentes techniques pour réussir son suicide (5). Il fut rapidement interdit en raison de passages à l'acte recensés après sa lecture. Aujourd'hui, l'association dit compter 75 000 adhérents en France. Cette association exerce pour cela une action militante auprès des politiques, des médias et des personnalités du show-biz. Elle impose aux candidats à l'élection présidentielle de se positionner sur le sujet. Elle organise partout dans le pays des conférences publiques, allant à la rencontre de députés et de sénateurs, les poussant à légiférer vers un droit à l'euthanasie et au suicide assisté. Elle développe des antennes dans toute la France et recueille les témoignages de fin de vie appuyant l'idée d'un changement de loi. Elle dénonce aussi un paternalisme médical encore trop présent, ainsi que des souffrances insuffisamment prises en compte. Elle tient une ligne téléphonique d'écoute. Les témoignages se multiplient.

Durant ces vingt dernières années, l'ADMD a contribué à soutenir plus d'une quinzaine de propositions de loi suggérant de légaliser l'euthanasie et le suicide assisté, initialement, au nom de la dignité humaine, et maintenant, au nom de la liberté. Elle a édité en 2018 un texte, distribué aux parlementaires, pouvant servir de trame au législateur. Elle participe à la diffusion régulière d'une communication auprès des média et politiques et contribue à la promotion de films ou documentaires en faveur de la mort programmée. Elle est actrice influente de la proposition de loi actuelle en faveur de la mort provoquée, dont l'auteur, le député Olivier Falorni est membre d'honneur.

Un autre courant de pensée a aidé à faire naître une nouvelle discipline médicale, celle des soins palliatifs. Le concept ici défendu de dignité n'est pas variable d'un individu à l'autre, mais repose sur la Déclaration universelle des droits de l'homme du 10 décembre 1948 adoptée par l'Assemblée générale des Nations unies : « les hommes naissent libres et égaux en dignité et en droit ». Cette dignité en tant que valeur absolue à toute humanité oblige l'autre à ne pas lui faire subir des traitements dits indignes. C'est une dignité qui nous lie les uns aux autres.

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé de 2002, « les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés et ce jusqu'à la fin naturelle de la vie ».

Les soins palliatifs se résument parfois par « tout ce qu'il y a à faire quand il n'y a plus rien à faire » ou par « tout ce que l'on peut faire pour la personne malade quand il n'y a plus rien à faire contre la maladie ». Par leur introduction au juste moment d'un parcours de soin, ils peuvent aussi compléter une prise en charge de soins curatifs pour optimiser la qualité de vie de la personne. Ils ne succèdent ni ne s'opposent aux soins curatifs, ils viennent en complément, dans une logique de prise en charge globale pluridisciplinaire. C'est une médecine du non-abandon, une médecine qui, à défaut de guérir, ne cesse de prendre soin, sans chercher à prolonger la vie ni à la réduire volontairement, sans céder à la tentation de l'acharnement thérapeutique ni à celle de l'euthanasie. Le mouvement des soins palliatifs a connu son essor à la suite de la circulaire Laroque, parue en 1986, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. La première unité de soins palliatifs a été ouverte en 1987 à l'hôpital de la Cité universitaire à Paris. À ce jour, on estime qu'environ 10 000 soignants et 6 000 bénévoles travaillent auprès des personnes malades en soins palliatifs. La Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP), créée en 1989, les représente. Elle participe au développement de ces soins par son action scientifique et de recherche (6). Elle élabore des recommandations médicales et organise la formation de nombreux soignants. Elle milite pour le développement d'une culture palliative et l'accès à ces soins partout en France. Elle a, ces dernières années, développé une activité militante pour défendre une culture du soin, s'opposer au projet d'une légalisation de l'euthanasie présentée comme un ultime soin palliatif à réaliser par les soignants, et réclamé d'étendre l'offre de soins palliatifs et la lutte contre la douleur sur tout le territoire.

Les prises de position de l'ADMD et autres associations en faveur d'un droit à une aide à mourir reposent sur la revendication d'un nouveau droit, d'une nouvelle liberté et surtout d'un choix personnel sur sa propre fin de vie. Cette revendication dépasse d'ailleurs largement la question des situations de fin de vie et de critères médicaux. Je dois pouvoir au nom de ma liberté individuelle et autonomie pouvoir décider du moment et des conditions de ma mort, sans que ceux-ci me soient imposés par la médecine. C'est une liberté qui n'enlève rien à autrui et qui permettrait entre autres d'éviter un certain nombre de suicides violents en particulier chez les personnes âgées.

Elles réclament un *continuum* entre soins palliatifs et aide à mourir, demandent à ce que l'on étende l'accès aux soins palliatifs et que l'on n'oppose pas ces deux approches. Elles revendiquent l'euthanasie et le suicide assisté comme partie intégrante du soin, ultime soin palliatif. Elles présentent les législations étrangères comme pionnières et dont il faut suivre l'exemple et rappellent le nombre de 104 Français se rendant en Belgique en 2024 pour y recevoir une euthanasie. Elles reprochent une législation incomplète, une sédation qui laisserait mourir de faim et de soif, une mainmise du corps médical, des situations indignes de fin de vie, des pratiques clandestines d'euthanasie et une application insuffisante des directives anticipées.

L'argumentation de la Société française de soins palliatifs et d'une trentaine de fédérations de soignants contre cette proposition de loi repose essentiellement sur une vision plus collective.

Elles rappellent dans un argumentaire commun que donner la mort n'est pas un soin. Que la définition mondiale des soins palliatifs tient d'un accompagnement jusqu'à la fin naturelle d'une existence. Que vingt-et-un départements n'ont pas d'unité de soins palliatifs et qu'encore 500 personnes meurent chaque jour sans y avoir accès selon le rapport de la Cour des comptes. La légalisation d'un acte visant à faire mourir par défaut d'accès au soin est dénoncée. Elles pointent un texte qui n'assume jamais de parler d'euthanasie ou suicide assisté alors qu'il ne s'agit que de cela, manie les euphémismes et les slogans de liberté-égalité-fraternité

à contre sens et trompe le public en parlant de loi de fin de vie alors qu'il n'en est jamais une seule fois question dans le texte. Elles affirment que la plupart des demandes de mourir s'estompent à la prise en charge globale et de la douleur ; dénoncent des légalisations devenues portes grandes ouvertes pour des demandes y compris sociales par sentiment d'abandon sans souffrance physique et réclament que l'on considère surtout les raisons qui poussent aux demandes d'en finir pour les traiter. Elles rappellent qu'une loi adresse un message à une population et que celui-ci, sans obliger, incite à envisager une mort programmée ce qui est déjà inciter au départ des personnes vulnérables. Et qu'enfin, nous sommes tous des êtres relationnels touchés et influencés par les attitudes de ceux qui nous entourent, penser qu'une telle décision n'a pas d'impact sur un proche est un leurre. Enfin, elles s'inquiètent de la considération adressée à l'égard des personnes handicapées, malades ou âgées qui réclament davantage à bénéficier d'une meilleure condition d'existence plutôt qu'être accompagnées dans leur suicide. Elles militent pour une diffusion massive de la culture palliative et pour plus d'inclusion.

Parcours législatifs

La France est le pays ayant le plus travaillé sur le plan législatif dans le domaine de la fin de vie par des lois successives. La loi de 1999 fixe un droit à toute personne à pouvoir accéder à des soins palliatifs (7). Celle de 2002, dite loi Kouchner, permet à toute personne d'être éclairée sur des choix thérapeutiques et la possibilité de refuser un traitement après avoir été bien informée des conséquences de ce choix sans être abandonnée (8). La loi de 2005 dite Léonetti, relative aux droits des malades et à la fin de vie vient interdire l'acharnement thérapeutique et fixe une procédure collégiale pour permettre d'arrêter des soins de maintien en vie (9). Elle contribue à impliquer la personne de confiance et les directives anticipées dans la décision. C'est la loi du « droit au laisser mourir ». Elle oblige à toujours tenter de soulager la douleur au risque consenti avec le malade du possible double effet qui risque de hâter la mort en voulant soulager la souffrance. Elle confirme l'interdit de l'euthanasie. Elle est votée à l'unanimité. Elle se résume ainsi par son auteur : « je ne t'abandonnerai pas, je te soulagerai toujours, je ne pratiquerai pas d'obstination déraisonnable ». Enfin la loi dite Claeys-Léonetti de 2016 vient renforcer la place de la personne de confiance et des directives anticipées et ouvre un droit à une possible sédation profonde et continue jusqu'au décès pour des personnes en souffrance réfractaire, en fin de vie avec un pronostic à court terme (10). Elle maintient l'interdiction de l'euthanasie. Cet encadrement législatif a été de nombreuses fois salué par les soignants désireux d'être aidés dans leurs procédures décisionnelles complexes, invités à instaurer davantage de collégialité, traçabilité et surtout de recueillir l'avis de la personne concernée. Le milieu associatif désireux d'aller plus loin vers une mort programmée dénonce l'absence de cadre législatif pour les personnes non encore en fin de vie, désireuses de mourir en raison de leur situation dramatique et milite pour une ouverture à l'euthanasie et suicide assisté. Jusqu'en 2022, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) a toujours sur cette question, refusé d'inscrire une possible voie à l'euthanasie. Ce dernier avait, en 2013 par l'avis n° 121, inscrit la mort provoquée comme une voie vers laquelle il fallait se retenir d'aller (11). Le CCNE avait alors recommandé de maintenir l'interdiction faite aux médecins de provoquer délibérément la mort afin de protéger les personnes en fin de vie, jugeant qu'il serait dangereux pour la société que des médecins puissent participer à « donner la mort ».

Tournant législatif

L'avis 139 du CCNE, rendu public le 13 septembre 2022, vient marquer un tournant déterminant sur le sujet en tentant de concilier autonomie et solidarité envers la personne en fin de vie (12). Il considère en effet « qu'il existe une voie pour une application éthique d'une aide active à mourir, à certaines conditions strictes, avec lesquelles il apparaît inacceptable de transiger ». Ces garanties, selon l'avis, devraient notamment concerner : le consentement libre, éclairé et réitéré de la personne, des conditions claires sur le pronostic et la souffrance, une procédure collégiale médicale et éthique pour valider chaque demande. Le CCNE considère que sans ces conditions éthiques strictes et sans un renforcement effectif des soins palliatifs, légaliser l'aide active à mourir ne serait pas acceptable éthiquement. Huit membres sur quarante-cinq expriment un avis de réserve. Pour eux, ce texte marque une rupture majeure dans l'interdit de donner la mort. Ils dénoncent une primauté insuffisante accordée aux soins palliatifs, un risque de pression sociale sur les personnes vulnérables, l'impossibilité de garantir un consentement totalement libre, et un glissement normatif des critères.

Ce dernier avis marque le pas d'un mouvement en marche vers la proposition de loi actuelle. Le président de la République demande que l'on organise une convention citoyenne sur le sujet. Celle-ci doit répondre à la question suivante : « Le cadre d'accompagnement de la fin de vie est-il adapté aux différentes situations rencontrées ou d'éventuels changements devraient-ils être introduits ? » Telle est la question posée aux cent quatre-vingt-cinq citoyens tirés au sort pour prendre part à la convention citoyenne sur la fin de vie organisée par le CESE (Conseil économique, social et environnemental) dans une démarche démocratique.

Les membres de la convention citoyenne – prenant au sérieux leur mission et respectueux des échanges – ont voté massivement pour une légalisation de l'euthanasie et du suicide assisté (75 % pour 23 % contre). Ils se sont exprimés en faveur de la facilitation du suicide pour des adultes comme pour des enfants, pour des personnes en fin de vie comme pour celles sans pronostic engagé (et ce pour des raisons physiques ou psychologiques), et même à 22 % pour les personnes non aptes à consentir librement à un tel acte (13). S'il fut salué la participation exemplaire des citoyens de la convention, des opposants ont dénoncé une présidence du CESE connue de longue date pour être militante pour une mort programmée, une question orientée qui ne pouvait que répondre que la loi ne répondait pas à toutes les questions et un enseignement très orienté vers une légalisation de l'euthanasie. Certains membres de la convention ont exprimé publiquement leur malaise, et une quarantaine, se sentant « manipulés », ont écrit une lettre commune pour regretter la communication d'un vote trop hâtif, focalisé sur le faire-mourir (14).

Quel enseignement vu de l'étranger sur une évolution législative ?

À l'étranger, certains pays permettent uniquement un possible suicide assisté, c'est-à-dire la possibilité, par une procédure où le médecin n'intervient pas ou très peu, d'obtenir un produit létal à prendre devant un personnel d'association (Suisse) ou chez soi à tout moment (Oregon). L'euthanasie reste interdite et punie. Ces pays sont représentés par la Suisse, les États-Unis, l'Autriche et l'Allemagne. Pour des situations extrêmes où le patient ne peut s'administrer seul le produit, des dispositifs techniques sont mis en place avec des possibilité d'auto-déclenchement.

D'autres pays ont légiféré en faveur de l'euthanasie ou parfois des deux mais dans ce cas c'est quasiment exclusivement l'acte d'euthanasie qui prime. Il s'agit d'organiser un rendez-vous médical avec le patient et d'injecter avec son consentement, un produit létal pour le faire mourir. Les pays pratiquant l'euthanasie sont la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Canada, l'Espagne, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Portugal (15).

Tous les états sans exception ayant légalisé l'euthanasie ont sans cesse élargi les critères d'accès à une mort programmée et observé leur taux d'euthanasie grossir davantage chaque année. C'est par exemple le cas de la Belgique avec + 15 % d'augmentation des euthanasies en 2024 soit 22 ans après la promulgation de leur loi (16). L'évolution de la loi promulguée est toujours la même. Initialement présentée comme une loi pour des situations exceptionnelles en fin de vie chez des adultes, elle fait régulièrement l'objet d'amendements pour être élargie aux mineurs puis aux personnes non en fin de vie, aux personnes handicapées puis aux personnes suivies pour maladies psychiatriques, puis les personnes âgées sous l'appellation « polypathologies liées à l'âge ». Le taux de mort par euthanasie est de 3 % des décès en Belgique, de 4,5 % aux Pays-Bas et de 8 % au Québec où les associations pour le droit de mourir dans la dignité sont très actives. Rapporté à la France, un taux de 8 % d'euthanasie représenterait 50 000 décès par cet acte chaque année. Comparée au suicide assisté, la progression de l'euthanasie au fil du temps est nettement supérieure. Pour exemple, le Canada et la Californie avec tous deux 38 millions d'habitants ont modifié leur législation la même année 2016. Le Canada pratique l'euthanasie avec 15 300 actes en 2023, la Californie pratique le suicide assisté avec 884 actes en 2023. L'écart entre les deux pratiques montre une pratique euthanasique 17 fois supérieure au suicide assisté (15). L'offre euthanasique crée indiscutablement une demande.

En Suisse, le suicide assisté sans mobile égoïste n'est pas punissable depuis 1942. L'euthanasie y est toujours interdite. Elle est gérée par des associations auprès d'adhérents qui interviennent au domicile, à l'hôtel et maintenant dans certains hôpitaux, alors que cette pratique était jusqu'alors interdite. On observe au fil des années, un accès à la polypathologie liée à l'âge. Le premier prisonnier a pu être aidé dans son suicide en 2023.

En Oregon, le suicide assisté est accessible depuis 1994 pour des patients avec maladie incurable et pronostic inférieur à 6 mois. On délivre une ordonnance pour obtenir un kit contenant des médicaments à dose létale à ramener au domicile. 34 % des patients n'absorbent pas le produit. En 2024, le suicide assisté représente 0,9 % des décès. 83 % ont lieu au domicile pour des patients souffrant de cancer (58 %), de pathologies neurologiques (15 %). On observe 11 % de décès sur prescription antérieure à 1 an (15).

Aux Pays-Bas, il y a eu 9 958 euthanasies en 2024 après une dépénalisation en 2002 (4,5 % des décès). Depuis, l'accès a été étendu aux enfants de plus de 12 ans, aux pathologies psychiatriques (219 euthanasies en 2024), aux couples (54 euthanasies en couple en 2024). Une discussion en cours réclame un projet de loi permettant de légaliser l'euthanasie pour toute personne de plus de 75 ans sans condition médicale.

Le Comité des droits de l'homme de l'ONU a dénoncé le taux élevé d'euthanasies en particulier sur personnes atteintes de seule pathologie psychiatrique et reproché le deuxième avis médical par un simple appel téléphonique (17).

En Belgique, la dépénalisation de l'euthanasie date de 2002 pour les adultes en fin de vie d'une maladie incurable avec souffrances réfractaires. Elle est étendue aux enfants sans condition d'âge en 2014, un comité se penche sur les cas des fatigués de vivre en 2017, elle permet l'euthanasie sur directives anticipées en 2020. La commission de contrôle après 30 000 dossiers reçus n'a relevé aucune irrégularité de procédure. Il lui a cependant été reproché par le Comité européen des droits de l'homme d'être juge et partie avec des médecins contrôlant leurs propres dossiers. Les témoignages de médecins belges pratiquant l'euthanasie parlent d'un acte plutôt bien accepté par la population. Dans son audition à l'Assemblée nationale de 2021, le professeur François Damas, membre du comité d'éthique de Liège parle d'un rééquilibre médecin-patient (18). « Le patient choisit sa fin de vie, décide pour lui-même. C'est un accompagnement, ensemble, jugeant qu'il s'agit de la meilleure solution. Une majorité des demandes n'aboutit pas à l'acte. Il y a un effet anxiolytique. Il dit que son expérience est en générale positive. Elle permet de choisir le jour et l'heure et d'organiser ainsi un rite, des retrouvailles.

Le malade décide et le médecin consent. Ça n'altère pas l'image du médecin.

Le Canada dépénalise l'euthanasie en 2016 et l'étend en 2022 aux personnes en situation de handicap. Il est prévu une extension aux personnes atteintes de maladies psychiatriques en 2027. Les patients ont pour 69 % des cas un cancer, pour 13 % une maladie cardiovasculaire. Le geste est pratiqué dans 68 % des cas par un médecin généraliste. L'acte est pratiqué en fait par moins de 3 % des médecins avec certains « super-*euthanasieurs* » pratiquant plus de 250 actes par an. 30 médecins assurent en fait 40 % des actes. Il y a eu 15 000 euthanasies en 2024. Le Québec étant la région du monde avec le plus d'euthanasies totalisant 8 % des décès de l'année (19). Le 18 mars 2025, le comité des droits des personnes handicapées de l'ONU appelle à interdire l'euthanasie des personnes handicapées « le handicap n'est pas une raison pour approuver l'assistance médicale à mourir ». Il recommande de ne pas euthanasier les personnes dont le décès n'est pas raisonnablement prévisible (20).

En fait, la plupart des associations militantes en faveur d'une légalisation de l'euthanasie et du suicide assisté sont regroupées dans une même fédération internationale : *The Worlds Federation of right to Die Societies* (WFRTDS) (21). La mission

de cette fédération est de « permettre aux gens de pouvoir choisir le moment et la manière de mourir, en assurant à chacun le droit de mourir selon ses propres choix concernant la mort dans un environnement sûr et paisible, soutenu par la loi ». Pour cela, elle diffuse du matériel pédagogique sur l'autodétermination, organise des conférences, facilite l'entre aide entre associations.

« Elle agit et aide sur demande, les groupes et les individus intéressés à créer des sociétés pour le droit de mourir dans les pays où de telles sociétés n'existent pas encore. Elle soutient les demandes d'activités de publicité, y compris de désobéissance civile, dans les pays des sociétés membres. Elle aide au développement de nouvelles lois à partir d'affaires judiciaires ».

Ce qui est régulièrement dénoncé comme dérives à l'étranger lors d'extension de critères d'accès est en fait l'évolution d'un projet sociétal voulu dès le départ qui avance pas à pas après avoir entrouvert la porte législative sur une modalité d'exception.

Un sondage de *Research Co* effectué au Canada en avril 2023 et publié dans le National Post montre, parmi les 1 000 personnes interrogées, que 28 % des personnes interrogées considèrent qu'être sans domicile fixe est une condition suffisante pour pouvoir bénéficier d'une euthanasie, 27 % le pensent aussi pour le seul critère de pauvreté et 20 % souhaite l'accès possible à l'euthanasie sans condition, sur demande (22).

Rapport de la Cour des comptes

Depuis 1999 existe une loi donnant droit à toute personne à pouvoir accéder à des soins palliatifs. Ce droit donne à l'État le devoir de permettre cet accès. Pourtant, plus de vingt départements sont dépourvus d'unités spécialisées de soins palliatifs. Il existe quand même des lits identifiés dans des hôpitaux, des équipes mobiles qui interviennent dans les services et des réseaux à domicile, mais pas encore ce genre de structures faites pour recevoir l'expertise et les soins spécifiques requis pour les personnes dont les situations sont les plus complexes et à risque de demander d'en finir, faute de profiter de cet accès.

Selon le rapport de la Cour des comptes, 380 000 personnes devraient pouvoir bénéficier de soins palliatifs. Or seulement la moitié y ont accès. « L'argent consacré à ces soins a pourtant augmenté ainsi que des places de lits dédiés dans les hôpitaux, mais l'offre et la stratégie globale restent insuffisantes », précisent les juges, qui déplorent qu'« une vingtaine de départements ne sont pas dotés d'unité de soins palliatifs » et que « la culture palliative est très peu développée chez les médecins généralistes » (23).

Le coût

Dans son premier rapport de juillet 2020 sur l'aide médicale à mourir, l'administration fédérale canadienne indique que plus d'un tiers des demandeurs mentionnent le fait d'être une charge pour leur famille ou leurs proches comme motif de la demande. Le 20 octobre 2020, à l'instigation d'un sénateur, le bureau du directeur parlementaire du budget canadien estime à 149 millions de dollars l'économie réalisée par l'aide active à mourir. Cette économie a dû depuis doubler, comme le nombre d'euthanasies.

En janvier 2025, dans Les non-dits économiques et sociaux du débat sur la fin de vie, pour la Fondation pour l'innovation politique, Pascale Favre et Yves-Marie Doublet estiment à 1,4 milliard d'euros l'économie annuelle qu'une légalisation de l'euthanasie pourrait permettre en France (24).

Conclusion

La proposition de loi pour un droit à une aide à mourir intervient au bout d'un parcours législatif entamé depuis 1999 lors de l'ouverture d'un droit aux soins palliatifs. Or vingt-cinq ans plus tard, force est de constater que la moitié des personnes qui décèdent chaque année n'ont pas accès à ces soins dont elles auraient eu besoin. La légalisation d'une euthanasie et d'un suicide assisté non nommés risquent donc d'être présentés comme une alternative par défaut d'accès au soin et à une meilleure solidarité en pleine période d'une situation très critique hospitalière. Occasion de repenser collectivement les valeurs de soin que nous souhaitons porter et le message transmis à une population qui réclame davantage de considération pour vivre des conditions dignes d'existence.

Bibliographie

1. https://www.senat.fr/leg/ppl24-661.pdf
2. https://www.admd.org/action/essentiel
3. https://wfrtds.org/members/?utm_source=chatgpt.com
4. https://www.senat.fr/leg/1977-1978/i1977_1978_0301.pdf
5. https://www.lemonde.fr/archives/article/1982/06/12/l-association-pour-le-droit-de-mourir-dans-la-dignite-diffuse-un-guide-de-l-auto-delivrance_2903405_1819218.html
6. https://www.sfap.org/
7. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000212121
8. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000227015/
9. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000446240/
10. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031970253
11. https://www.ccne-ethique.fr/fr/avis/avis-121-fin-de-vie-autonomie-de-la-personne-volonte-de-mourir
12. https://www.ccne-ethique.fr/fr/avis/avis-139-questions-ethiques-relatives-aux-situations-de-fin-de-vie-autonomie-et-solidarite
13. https://conventioncitoyennesurlafindevie.lecese.fr/sites/cfv/files/Conventioncitoyenne_findevie_Rapportfinal.pdf
14. https://www.lefigaro.fr/actualite-france/malaise-et-soupcons-d-instrumentalisation-a-la-convention-citoyenne-sur-la-fin-de-vie-20230303
15. https://www.parlons-fin-de-vie.fr/panorama-des-legislations-sur-laide-a-mourir-dans-le-monde/
16. https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/cfcee-rapport-euthanasie-2024-chiffres-des-annees-2022-2023

17. https://www.ohchr.org/fr/press-releases/2009/10/human-rights-committee-starts-examination-report-netherlands-civil-and

18. https://www2.assemblee-nationale.fr/15/les-groupes-d-etudes/les-comptes-rendus/comptes-rendus-ge-fin-de-vie/audition-du-pr.-francois-damas-chef-du-service-des-soins-intensifs-et-membre-du-comite-d-ethique-du-centre-hospitalier-regional-citadelle-a-liege-responsable-de-la-consultation-sur-la-fin-de-vie

19. https://www2.assemblee-nationale.fr/15/les-groupes-d-etudes/les-comptes-rendus/comptes-rendus-ge-fin-de-vie/audition-du-pr.-francois-damas-chef-du-service-des-soins-intensifs-et-membre-du-comite-d-ethique-du-centre-hospitalier-regional-citadelle-a-liege-responsable-de-la-consultation-sur-la-fin-de-vie

20. https://ieb-eib.org/fr/euthanasie-et-suicide-assiste/canada-lonu-recommande-interdire-euthanasie-des-personnes-dont-le-deces-nest-pas-raisonnablement-previsible

21. https://wfrtds.org/

22. https://researchco.ca/2023/05/05/maid-canada-2023/

23. https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2023-10/20230705-soins-palliatifs.pdf

24. https://www.fondapol.org/etude/les-non-dits-economiques-et-sociaux-du-debat-sur-la-fin-de-vie/

5

Les cinq points forts

- À la date de rédaction de ces points forts, le projet de loi sur l'aide à mourir est en cours de discussion par les deux chambres.
- En 2025, plus de 20 départements français ne sont pas dotés d'unité de soins palliatifs.
- Le projet de loi prévoit d'autoriser « une personne qui en a exprimé la demande à recourir à une substance létale [sous certaines conditions] (...) afin qu'elle se l'administre ou, lorsqu'elle n'est pas en mesure physiquement d'y procéder, se la fasse administrer par un médecin ou par un infirmier », ce qui correspond au suicide assisté et à l'euthanasie.
- Le texte prévoit de créer également une clause de conscience pour les professionnels de santé qui ne souhaiteraient pas participer à cette procédure et qui devraient alors communiquer au patient le nom d'autres professionnels de santé.
- Le texte prévoit de définir un délit d'entrave et les sanctions afférentes pour les actions visant à empêcher ou à tenter d'empêcher par tout moyen de pratiquer ou de s'informer sur l'aide à mourir.

NOTES

ATELIERS

Helicobacter pylori en 2026 : où en sommes-nous ?

Frédéric HELUWAERT

Centre Hospitalier Annecy Genevois, 1 avenue de l'hôpital - 74370 EPAGNY METZ TESSY (France)
fheluwaert@ch-annecygenevois.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les données épidémiologiques et bactériologiques
- Connaître les situations devant conduire à sa recherche et à son éradication
- Connaître les méthodes diagnostiques de l'infection et de la sensibilité aux antibiotiques
- Connaître les modalités de traitement.

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Helicobacter Pylori ; PCR H.pylori ; Traitement orienté.

ABRÉVIATIONS

IPP : inhibiteur pompe a protons
QTB : Quadrithérapie bismuthée

Connaître les données épidémiologiques et bactériologiques

Il y a environ 60 000 ans, lorsque les premiers Homo sapiens ont quitté l'Afrique, ils étaient accompagnés de la bactérie *Helicobacter pylori*. Au cours de ces grandes migrations, *H. pylori* s'est transformé et a développé des groupes génétiques propres à chaque grande région du globe. Cette diversité permet aujourd'hui de reconstituer les anciennes routes migratoires humaines parfois avec plus de précision que grâce aux seules données génétiques humaines.

La prévalence mondiale de l'infection à *H. pylori* est estimée à 44,3 %, avec une prévalence plus élevée dans les pays en développement (50,8 %) que dans les pays développés (34,7 %). Cette infection est plus fréquente chez les hommes (56,3 %) que chez les femmes (43,7 %) et elle touche davantage les adultes (48,6 %) que les enfants (32,6 %). Parmi la population pédiatrique, la prévalence augmente avec l'âge : 26,0 % chez les 0-6 ans, 33,9 % chez les 7-12 ans, et 41,6 % chez les 13-18 ans.

La prévalence globale de l'infection à *H. pylori* a montré une diminution dans le temps, passant de 58,2 % entre 1980 et 1990 à 43,1 % entre 2011 et 2022, en particulier en Afrique. Une prévalence plus basse a également été observée chez les jeunes, dans les pays à revenu élevé ou bénéficiant d'une couverture sanitaire universelle.

L'infection à *H. pylori* chez les enfants a été associée à un niveau socio-économique plus faible, à une mère ou des frères et sœurs infectés, à l'absence d'accès à un système d'égouts ainsi qu'à la consommation d'eau non bouillie ou non traitée. Dans les pays industrialisés, la contamination est essentiellement intra familiale avec une seule souche, dans les pays en développement, les patients peuvent être contaminés par plusieurs souches distinctes.

En France, la prévalence globale est estimée à 20-30 % chez l'adulte. Elle est très faible chez l'enfant (< 10 %) mais atteint 50 % après 70 ans. Lors d'une gastroscopie, les biopsies identifient une infection à *H. pylori* chez un patient adulte sur 5 !

H. pylori est considéré par l'OMS comme un carcinogène de type 1, responsable du cancer de l'estomac (865 000 décès /an

dans le monde). Il est le principal facteur de risque des ulcères gastro-duodénaux.

En France, on estime chaque année la survenue de 90 000 ulcères (*H. pylori* ou AINS), 6 500 cas de cancer de l'estomac. 200 000 personnes infectés par *H. pylori* sont traités chaque année. Seul 1 % bénéficie d'un traitement guidé malgré les recommandations.

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

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

Dans le monde entier, la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine et à la lévofloxacine a atteint des niveaux alarmants, mais avec de très grande variabilité d'un pays à l'autre, sous tendue par l'utilisation de ces antibiotiques au sein de chaque pays.

En France, on estime le taux de résistance à la clarithromycine à 20 %, celui de la lévofloxacine à 16 %.

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

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

Connaître les situations devant conduire à sa recherche et à son éradication

H. pylori est un agent pathogène gastrique et provoque systématiquement une gastrite chronique, asymptomatique le plus souvent, sans conséquence clinique notable dans 80 % des cas, mais susceptible d'évoluer vers trois complications sévères :

- l'ulcère gastro-duodénal dans 15 % des cas ;
- l'adénocarcinome gastrique (1 % des cas) au terme d'une longue évolution de lésions pré néoplasiques (atrophie, métaplasie, dysplasie) ;
- le lymphome de MALT gastrique (< 1 % des cas).

Le consensus de Kyoto de 2015 sur *H. pylori* a défini la gastrite induite par *H. pylori* comme une maladie infectieuse, quels que soient les symptômes cliniques et les complications et recommande le traitement de tous les patients infectés par *H. pylori*. Cette proposition vient d'être repréciséе dans le consensus MAPS III où l'éradication de *H. pylori* est recommandée pour réduire le risque de cancer gastrique en cas de gastrite chronique non atrophique ou atrophique. L'éradication ne réduit pas significativement le risque de cancer en cas de métaplasie intestinale mais est conseillée pour réduire l'inflammation.

L'éradication de *H. pylori* est donc appropriée. Il apparaît pertinent de recommander l'éradication de *H. pylori* à tout patient adulte, les bénéfices associés à cette démarche étant nombreux, notamment :

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

Les stratégies de dépistage de l'infection sont différentes selon que l'on se situe dans une zone à forte ou faible incidence de cancer. Dans les zones à forte incidence, des programmes de dépistage systématique (iles Matsu, Bhoutan) ont été réalisés permettant une réduction de l'incidence du cancer gastrique, une tendance internationale (IARC/EUROHELICAN) plaide pour l'extension de telles stratégies. La France reste une zone à faible incidence et propose de cibler le dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients bénéficiant d'une exploration endoscopique, chez les patients à risque élevé de cancer gastrique, aux antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou dans certaines situations :

- Patients à risque élevé de cancer gastrique :
  - Apparenté à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ;
  - Syndrome HNPCC/lynch ;
  - Gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques ;
  - Lésions pré néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie).
- Lymphome gastrique du MALT ;
- Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non) ;
- Autres situations :
  - Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale ;

- Prévention des ulcères avant de débuter un traitement prolongé par AINS ;
- Traitement au long cours par IPP ;
- Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac (by pass) ;
- Anémie ferriprive ou carence en vitamine B12, sans cause retrouvée ;
- Maladies extradigestives : uniquement le Purpura Thrombopénique Immunologique de l'adulte.

Même si le consensus de Kyoto recommande que toute infection doive conduire à une éradication, il nous semble important de préciser mais aussi de nuancer certains aspects :

Il est raisonnable de proposer à un sujet jeune adulte une éradication pour éviter l'apparition de lésion muqueuse et la survenue potentielle de complications sévères dans 15 % des cas (ulcère gastro-duodénal, cancer gastrique).

Il est raisonnable d'identifier certaines indications formelles où l'éradication bactérienne apparait toujours justifiée :

- L'ulcère gastro-duodénal devant un risque majeur de récidive potentiellement grave ;
- La présence de lésion pré néoplasiques avancées (d'autant plus si présente à un âge jeune) ou la résection de lésions néoplasiques avec persistance de muqueuse gastrique ;
- Le lymphome de MALT ;
- L'ATCD familial de cancer gastrique, notamment chez un sujet jeune sans lésion muqueuse.

La résistance croissante de *H. pylori* aux traitements antibiotiques est devenue une préoccupation majeure en tant que principal facteur d'échec d'éradication. Elle nous incite à une sélection rigoureuse des traitements à proposer et une révision des stratégies thérapeutiques, en évaluant le bénéfice attendu à proposer une tentative d'éradication notamment chez des patients :

- En présence de souches multi résistantes (clari R lévo R) ;
- En échecs multiples de traitements ;
- Âgés ou avec comorbidités ;
- Sans aucune indication formelle (absence de lésion pré néoplasique ou d'antécédent d'ulcère) ;
- Pour lesquels une surveillance sans traitement ou une abstention thérapeutique peut se discuter.

Connaître les méthodes diagnostiques de l'infection et de la sensibilité aux antibiotiques

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* comprend deux volets :

- L'identification de la bactérie, incluant la sensibilité aux antibiotiques ;
- La détection des lésions endoscopiques et histologiques par la réalisation d'une endoscopie avec biopsies antrales et fundiques séparées.

L'identification de *H. pylori*

Il existe de nombreuses techniques non invasives pour détecter une infection à *H. pylori*, mais aucune ne permet d'identifier la résistance de la souche concernée, empêchant la mise en place d'un traitement guidé, ni d'évaluer la présence de lésions pré-néoplasiques.

Jusqu'à ce jour, seules des techniques diagnostiques invasives, qui nécessitent une endoscopie avec biopsies de la muqueuse gastrique, apportent ces renseignements.

À l'exception de la sérologie, toutes les méthodes d'identification de *H. pylori* nécessitent l'arrêt des IPP pendant 15 jours et des antibiotiques pendant un mois, faute de quoi les tests risquent d'être faussement négatifs. Il est donc essentiel de respecter ces délais pour garantir la fiabilité du diagnostic. En cas d'impossibilité d'arrêter temporairement les IPP, un traitement anti-H2 ou antiacide peut être proposé.

Les techniques non invasives :

Elles ne renseignent que sur la présence ou l'absence d'une infection. Elles ne permettent pas de guider le traitement ni d'évaluer les lésions pré-néoplasiques. Elles peuvent être intéressantes pour un dépistage et surtout pour contrôler l'éradication bactérienne. Ces techniques sont remboursées par l'Assurance Maladie.

- ***La sérologie* Helicobacter pylori**

La sérologie permet de détecter les anticorps IgG spécifiques de *H. pylori*, sans être influencée par les antibiotiques ou les IPP. Elle témoigne d'un contact antérieur avec la bactérie mais ne prouve pas une infection active, et n'est donc pas adaptée au contrôle de l'éradication puisque les anticorps peuvent persister longtemps après traitement. Jadis recommandée pour le dépistage en raison de tests performants, elle n'est plus préconisée car ces kits ne sont plus validés ni commercialisés, et les nouveaux manquent de fiabilité. Malgré sa simplicité et son faible coût, l'incertitude sur sa performance justifie de ne plus recommander la sérologie comme test de dépistage.

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

La recherche des antigènes d'*H. pylori* dans les selles utilise un anticorps monoclonal, mais le recueil des selles limite sa diffusion. Les tests ELISA présentent de meilleures performances mais sont moins pratiques à réaliser au laboratoire que l'immunochromatographie. Ces tests présentent une sensibilité et spécificité légèrement inférieures au test respiratoire, et ne sont recommandés que si ce dernier n'est pas disponible ou peu praticable (enfants, situation de handicap).

- ***Le test à l'Urée marquée***

Le test respiratoire à l'urée marquée détecte l'infection active à *H. pylori* via l'activité uréasique de la bactérie. Après ingestion d'urée marquée au ^{13}C, la présence de $^{13}CO_2$ dans l'air expiré confirme l'infection. Ce test, très reproductible, sensible et spécifique à plus de 95 %, est LE test pour contrôler l'éradication au mieux 8 semaines après la fin du traitement d'éradication, à condition d'être réalisé à distance d'une prise d'antibiotiques (4 semaines) et d'IPP (2 semaines). Les anti-H2 n'affectent pas significativement le résultat, et les anti-acides n'ont aucun impact. Un résultat négatif post-traitement atteste de l'éradication.

Les techniques invasives :

Ce sont les techniques diagnostiques les plus sensibles, les plus spécifiques et les plus contributives à l'observation endoscopique réalisée par le gastroentérologue.

L'association des techniques bactériologiques (détection moléculaire ou culture) et des examens histologiques permet d'une part la détection spécifique de la bactérie et la détermination de son profil de résistance aux principaux antibiotiques et d'autre part le dépistage des lésions pré-néoplasiques (atrophie, métaplasie intestinale, dysplasie) et néoplasiques (cancer, lymphome).

- *Les prélèvements bactériologiques*

Les prélèvements bactériologiques (antre + fundus) se font en premier lors de l'endoscopie pour éviter un transfert du fixateur qui pourrait gêner la culture, et sont placés dans un milieu adapté type Portagerm p*ylori*® pour préserver la viabilité bactérienne et l'analyse PCR avant d'être adressés rapidement au laboratoire à température comprise entre +2°C et +8°C.

La PCR en temps réel permet de détecter rapidement *H. pylori* dans les biopsies gastriques, avec une sensibilité bien supérieure à la culture et un résultat obtenu en 2 à 4 heures.

Cette méthode moléculaire, plus sensible que l'histologie ou la culture, est LA référence pour diagnostiquer la bactérie.

Ces tests identifient également les mutations responsables de la résistance à la clarithromycine, ce qui en fait l'outil de référence pour guider le traitement. La PCR *H. pylori* est remboursée depuis le 15 décembre 2022.

La culture permet de déterminer la sensibilité de la bactérie isolée à tous les antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifampicine, métronidazole). Elle est donc très contributive au traitement guidé. Sa sensibilité peut atteindre 95 % si les étapes de la phase pré-analytique sont optimales. Ses inconvénients sont liés aux exigences du transport des biopsies au laboratoire et au délai prolongé de réponse, cette bactérie ayant une croissance lente. Elle est indiquée, remboursée et réalisée par le laboratoire en cas de résistance à la clarithromycine détectée par PCR.

Elle est indispensable en cas d'échec préalable, en cas d'allergie notamment à la pénicilline, ou dans les situations qui nécessiteraient une adaptation de posologie des antibiotiques (insuffisance rénale…)

Des fiches pratiques à destination des microbiologistes sont disponibles sur le site du CNR des Campylobacter et Helicobacter ((www.cnrch.fr).

- *Les prélèvements anatomopathologiques*

Les biopsies systématiques à visée anatomopathologique sont réparties dans deux pots séparés de Formol tamponné : deux biopsies antrales (petite et grande courbure) et une de l'angulus dans un premier pot et deux biopsies fundiques (petite et grande courbure) dans un second pot.

L'examen anatomo-pathologique pour détecter l'infection par *H. pylori*, même amélioré par les techniques d'immunohistochimie est moins sensible que la PCR.

L'intérêt majeur et incontournable des prélèvements à visée anatomopathologique est d'évaluer l'intensité des lésions de gastrite avancée (atrophie, métaplasie, dysplasie, cancer, lymphome) et de pouvoir réaliser les scores OLGA et OLGIM (figure 1).

Ces biopsies sont d'autant plus importantes que les lésions sont mal évaluées en simple lumière blanche mais peuvent également être guidées par la chromo-endoscopie.

Il semble exister un « point de non-retour » dans la constitution des lésions pré-néoplasiques, possiblement lors de l'apparition des lésions de métaplasie intestinale, observées souvent à partir de 40-45 ans, rendant à partir de cet âge, une exploration endoscopique d'autant plus impérative.

En pratique, on peut distinguer les tests en :

- Test d'orientation diagnostique, ne renseignant pas sur la persistance de la bactérie : sérologie *Helicobacter pylori* qui n'est plus recommandée en dépistage ;
- Test diagnostiquant la présence actuelle de la bactérie : test respiratoire à l'Urée ^{13}C, recherche d'Ag dans les selles ou biopsies gastriques à visée bactériologique ou anatomopathologique ;

Figure 1 : Classification OLGA des lésions d'atrophie gastrique prénéoplasiques

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

* Score incluant l'orgie gastrique

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

- Test évaluant la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques et permettant un traitement guidé : biopsies à visée bactériologique déposées dans un milieu de transport type Portagerm *pylori*® : PCR (clarithromycine uniquement) et cultures (tous les antibiotiques) ;
- Test évaluant les lésions induites par l'infection : examen anatomopathologique avec multiples biopsies (minimum 5) dans des pots séparés (antre + angulus) et corps gastrique avec classifications OLGA -OLGIM.

Il est donc pertinent d'associer des biopsies à visée bactériologique, offrant une sensibilité diagnostique optimale et permettant d'orienter le traitement, aux biopsies à visée anatomopathologique, qui évaluent l'intensité et l'étendue des lésions induites ainsi que la nécessité éventuelle d'une surveillance endoscopique ultérieure.

Connaître les modalités de traitement

Les modalités de traitement varient selon les pays, en fonction de la disponibilité des outils diagnostiques, des taux de résistance des souches aux antibiotiques et des molécules accessibles.

Le traitement contre l'infection à *H. pylori* ne doit être envisagé que lorsqu'une infection active est confirmée, et non sur la seule base d'une sérologie positive.

Les protocoles recommandés associent systématiquement un IPP et deux antibiotiques pour traiter des souches sensibles à ces médicaments.

Choix et modalités d'utilisation des antibiotiques

Seuls les antibiotiques suivants sont recommandés pour l'éradication de *H. pylori* : amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, rifabutine, métronidazole et tétracycline.

En l'absence d'allergie à la pénicilline, l'amoxicilline constitue la molécule de référence dans les traitements d'éradication (en raison de l'absence de résistance de *H. pylori* à l'amoxicilline). La posologie recommandée est de 50 mg/kg/jour, répartie en trois à quatre administrations quotidiennes, sans dépasser deux grammes par prise. Ce mode d'administration est justifié par des considérations pharmacocinétiques, la diffusion de l'amoxicilline dans le mucus gastrique dépendant de sa concentration plasmatique.

Un schéma thérapeutique à base de clarithromycine d'une durée de 14 jours doit être privilégié pour les souches sensibles à cette molécule (Clari S). La posologie recommandée est de 500 mg 2 fois/jour.

Une quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours doit être privilégiée avant d'envisager un traitement à base de lévofloxacine, afin de respecter une utilisation appropriée des quinolones, compte tenu de leur rapport bénéfice/risque défavorable.

Un schéma thérapeutique à base de lévofloxacine de 14 jours ne doit être envisagée que pour une souche sensible à cette molécule. La posologie recommandée est de 500 mg 2 fois/jour.

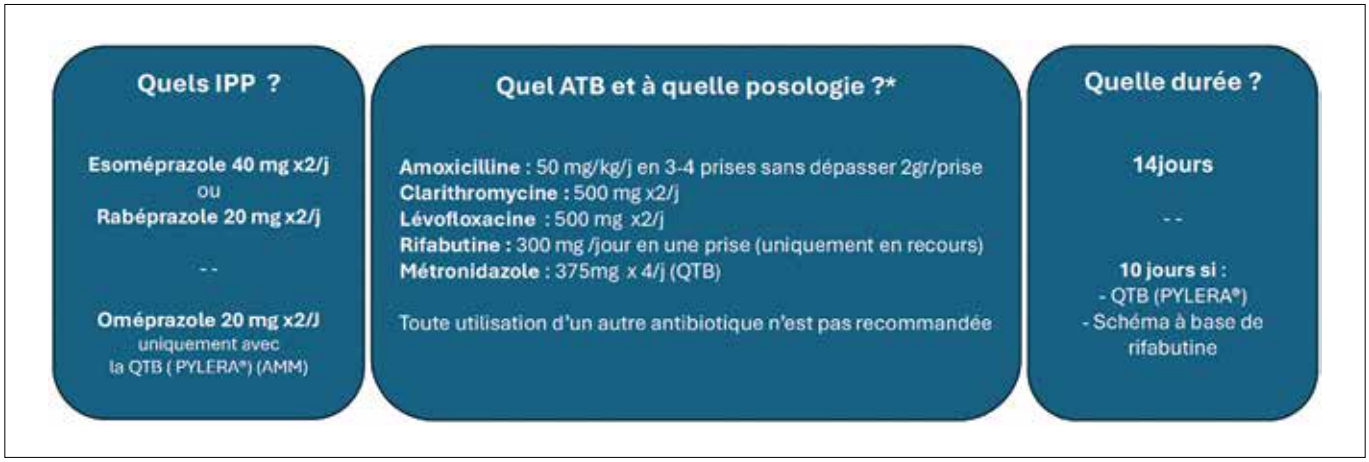
La rifabutine (qui est utilisée lorsque l'antibiogramme rend une souche rifampicine sensible) doit être réservée aux protocoles de recours, idéalement dans des indications formelles d'éradication. La posologie est de 300 mg/jour en une prise pendant 10 jours.

Choix de l'IPP

Le contrôle de l'acidité gastrique, par alcalinisation du milieu, constitue le facteur clé de l'éradication bactérienne. Lorsque le pH gastrique atteint 6, les souches d'*Helicobacter pylori* reprennent un état réplicatif qui les rend sensibles aux antibiotiques. De plus, l'alcalinisation du milieu prévient la dégradation des antibiotiques sensibles à l'acidité gastrique (tels que l'amoxicilline) et optimise la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques administrés vis-à-vis d'*H. pylori*. Ce contrôle nécessite l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) administrés en deux prises quotidiennes.

Toutefois, la puissance des différents IPP varie et dépend fortement de la capacité individuelle du patient à métaboliser le médicament, ce qui est déterminé par le polymorphisme des

Conseils pour réussir un traitement d'éradication de *H. pylori*



Remarque : ** Sous réserve de l'absence de contre indication ou d'adaptation nécessaire (interactions médicamenteuses, fonction rénale, etc.)*

Abréviations : IPP : *Inhibiteur Pompe à Protons ;* ***ATB :*** *Antibiotique ;* ***QTB :*** *Quadrithérapie bismuthée : PYLERA®*

gènes du cytochrome 2C19. Chez les métaboliseurs rapides (prédominants au sein des populations caucasiennes), des doses plus élevées d'IPP sont alors requises pour augmenter le pH gastrique. Les taux d'éradication sont plus bas avec des schémas à base d'oméprazole ou de lansoprazole, contrairement à ceux utilisant l'ésoméprazole ou le rabéprazole (moins ou non dépendant du CYP2C19).

Ces éléments justifient la préférence pour une administration biquotidienne de 40 mg d'ésoméprazole ou de 20 mg de rabéprazole.

Les modalités du traitement

Il est essentiel d'instaurer une prise en charge thérapeutique appropriée :

Un traitement efficace permet généralement d'éradiquer la bactérie de manière définitive à l'âge adulte, les recontaminations demeurant exceptionnelles. À l'inverse, un traitement inadéquat ou incomplet réduit les chances d'éradication ultérieure et favorise l'émergence de résistances aux antibiotiques.

Le traitement d'éradication ne constitue jamais une urgence, y compris en présence d'un ulcère qui est habituellement contrôlé par les IPP ; il vise essentiellement à prévenir la récidive ulcéreuse.

Avant toute initiation thérapeutique, la justification du traitement doit être établie et suppose la prise en compte des éléments suivants :

- ➜ Indication d'éradication ;
- ➜ Contexte clinique : âge, poids, comorbidités (rénales, hépatiques, cardiaques, neurologiques…), néoplasie, myasthénie ;
- ➜ Situations nécessitant une adaptation posologique (poids, fonction rénale) ;
- ➜ Situations physiologiques imposant un report du traitement (grossesse, allaitement) ;
- ➜ Traitements habituellement prescrits (contre-indications, risques d'interactions médicamenteuses, allongement du QT, etc.) ;
- ➜ Allergies autodéclarées (notamment suspicion d'allergie à l'amoxicilline, qui doit impérativement être confirmée par un allergologue).
- Tout traitement visant à éradiquer *H. pylori* doit être considéré comme une séquence incluant : le traitement d'éradication à proprement parlé (association d'antibiotique et d'IPP), la vérification de l'éradication, puis éventuellement une surveillance endoscopique en cas de lésion pré néoplasique.

Les traitements d'éradication de première intention :

En 2026, la PCR détectant *H. pylori* et sa résistance à la clarithromycine est remboursée et largement accessible sur l'ensemble du territoire. Il devient donc nécessaire d'utiliser en première intention un traitement guidé, qui offre une meilleure tolérance, observance et efficacité.

- **Si la souche est sensible à la clarithromycine : (80 % des cas)**

Une trithérapie guidée pendant 14 jours est recommandée :

- IPP (ésoméprazole 40 mg deux fois par jour ou rabéprazole 20 mg deux fois par jour) ;
- Amoxicilline 50 mg/kg/jour (en 3 à 4 prises par jour) ;
- Clarithromycine 500 mg deux fois par jour.

- **Si la souche est résistante à la clarithromycine : (20 % des cas)**

Une quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours est recommandée :

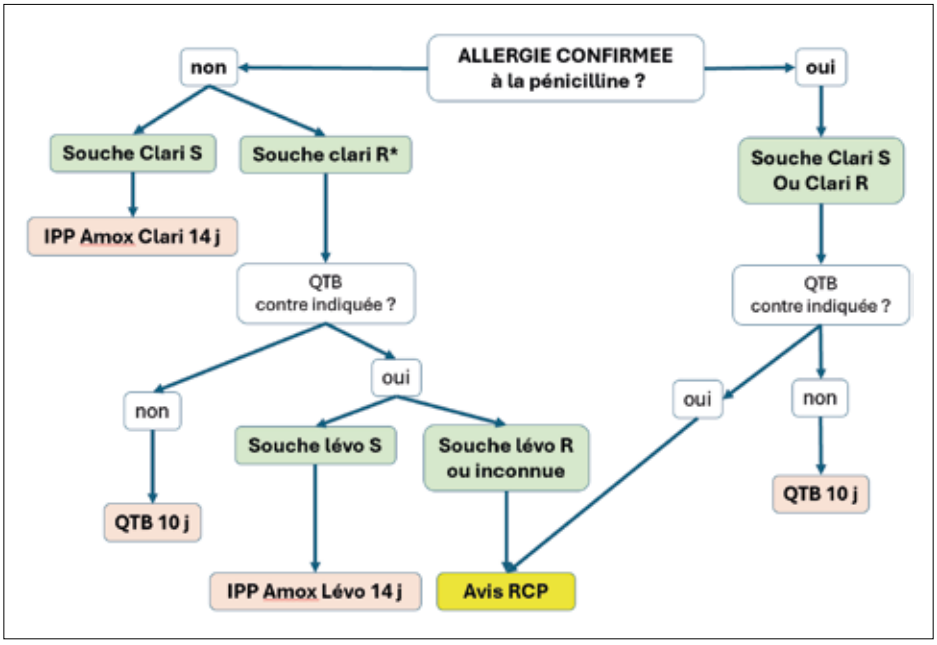
- PYLERA* (sous-citrate de bismuth 140 mg + tétracycline 125 mg + métronidazole 125 mg) : 3 gélules quatre fois par jour) ;
- Oméprazole 20 mg deux fois par jour.

- **Si la Quadrithérapie Bismuthée est contre indiquée ET que la souche est sensible à la lévofloxacine**

Une trithérapie guidée de 14 jours est recommandée :

- IPP (ésoméprazole 40 mg deux fois par jour ou rabéprazole 20 mg deux fois par jour) ;
- Amoxicilline 50 mg/kg/jour (en 3 à 4 prises) ;
- Lévofloxacine 500 mg deux fois par jour.

Traitement orienté de première ligne



Remarque : ** En cas de souche clari R, le laboratoire réalise systématiquement une culture pour préciser la sensibilité à la lévofloxacine*

Abréviation : QTB : *Quadrithérapie Bismuthée*

- **En cas de patient avec une allergie avérée à la pénicilline, quelle que soit la sensibilité à la clarithromycine ou à la lévofloxacine**

Une quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours est recommandée :

- PYLERA* (sous-citrate de bismuth 140 mg + tétracycline 125 mg + métronidazole 125 mg) : 3 gélules quatre fois par jour) ;
- Oméprazole 20 mg deux fois par jour.

Les schémas de première intention sans connaissance de la sensibilité à la clarithromycine ne doivent plus être utilisés par les gastro-entérologues. Toutefois, si un traitement est choisi, seule la quadrithérapie bismuthée de 10 jours est envisageable.

- **En cas d'échec d'une première ligne de traitement**

Les propositions de prise en charge sont précisées dans les figures suivantes

En cas de situations délicates, de nécessité d'envisager une 3e ligne de traitement, il est possible de solliciter la RCP du GEFH pour savoir si la poursuite des tentatives reste justifiée, et pour éviter la prescription de schémas inadaptés ou non recommandés. Les modalités de recours à la RCP du GEFH sont disponibles sur le site helicobacter.fr, section pratiques professionnelles ou à l'adresse mail : contactGEFH@helicobacter.fr

Le contrôle d'éradication bactérienne :

La vérification de l'éradication bactérienne est impérative et se fait idéalement par test respiratoire à l'urée marquée, au moins 8 semaines après la fin du traitement, sans prise d'IPP depuis 2 semaines ni d'antibiotiques depuis 4 semaines. Le non-respect de ces délais peut entraîner des résultats faussement négatifs.

Dans le cas où une endoscopie de contrôle (cicatrisation d'un ulcère hémorragique par exemple) aurait été réalisée sous IPP, la vérification de l'éradication devra être différée à une date ultérieure.

L'éventuelle surveillance endoscopique :

Les recommandations de suivi des lésions précancéreuse épithéliales (MAPS III) viennent d'être actualisées par un consensus de 3 sociétés européennes (ESGE, EHMSG, ESP).

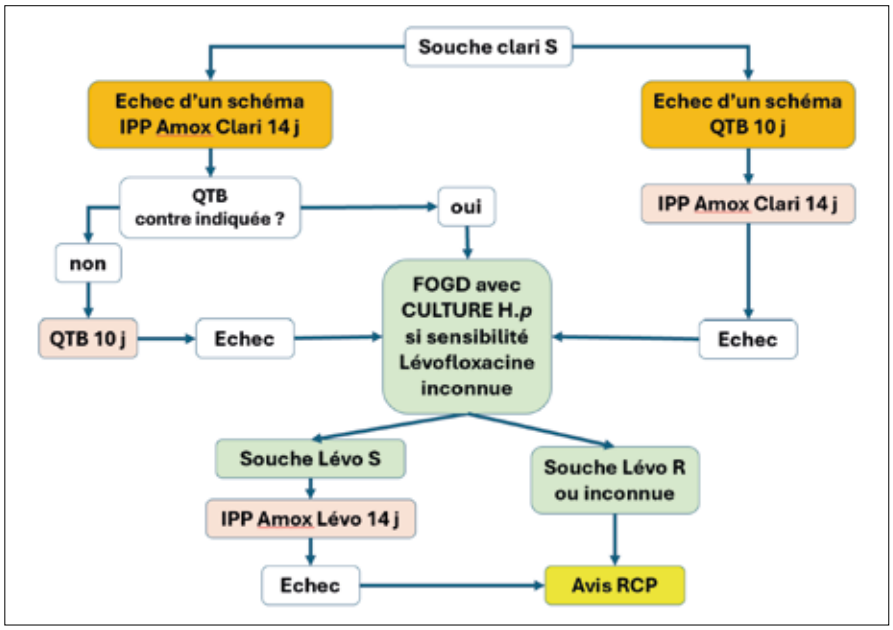
Elles reprécisent que les biopsies doivent être réalisées sur 2 sites (antre et fundus) distincts, guidées au mieux par chromo endoscopie virtuelle.

Les classifications anatomopathologiques OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) et OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) stratifient les patients avec gastrite chronique avancée. Les stades OLGA III/IV et OLGIM III/IV sur des études de suivi à long terme sont associés au développement de la dysplasie de bas grade (OR 14,49), de haut grade (OR 16,57), de cancer gastrique (OR 44,21).

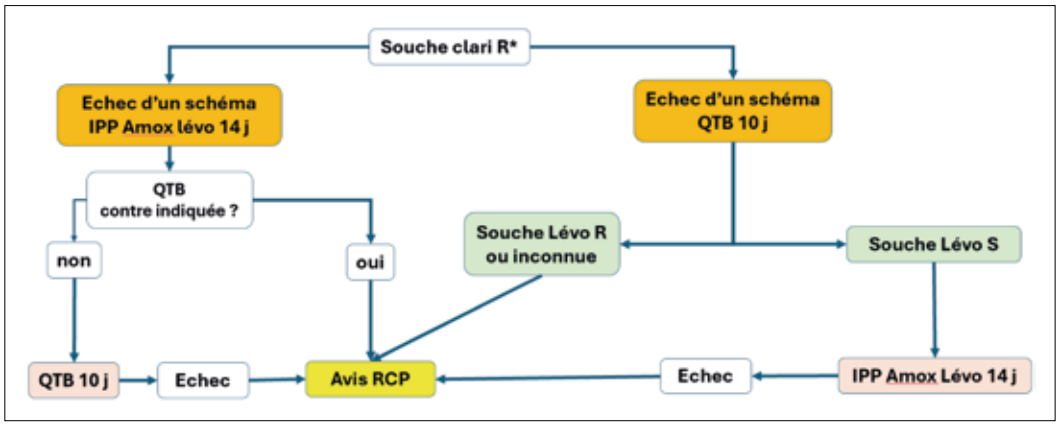
Les patients avec lésions avancées (OLGA/OLGIM III-IV) doivent bénéficier d'une endoscopie tous les 3 ans. Ce délai peut être raccourci à 1-2 ans en cas d'antécédent de cancer familial de l'estomac gastrique.

Les patients avec gastrite légère à modérée ne nécessitent pas de surveillance.

Traitement orienté de seconde ligne en cas de souche initiale Clari S



Traitement orienté de seconde ligne en cas de souche initiale Clari R



Remarque : *En cas de souche clari R, le laboratoire réalise systématiquement une culture pour préciser la sensibilité à la lévofloxacine*

Abréviation : QTB : *Quadrithérapie Bismuthée*

Conclusion

La prise en charge de l'infection à *H. pylori* demeure un défi en 2026 pour les gastro-entérologues.

Toutefois, les progrès diagnostiques, notamment l'utilisation de la PCR, permettent aujourd'hui de mieux identifier cette infection, de déterminer la sensibilité à la clarithromycine et de proposer un traitement ciblé, plus efficace et mieux toléré à une grande majorité des patients. L'optimisation de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et des antibiotiques contribue à réduire le risque d'émergence de souches multirésistantes ainsi que le recours à des antibiotiques comme la levofloxacine ou la rifabutine.

Par ailleurs, l'utilisation de la chromoendoscopie pour guider les biopsies et faciliter la surveillance endoscopique chez les patients porteurs de lésions pré-néoplasiques avancées souligne l'importance du rôle que nous avons dans la gestion globale de cette infection.

Références importantes

- Sugano K *et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015 ;64 :1353-1367
- Recommandation HAS Mai 2017 : Pertinence des soins : Diagnostic de l'infection par H pylori chez l'adulte / Traitement de l'infection par H pylori chez l'adulte.
- Zamani M *et al.* Systematic review with meta analysis : The worldwide prevalence of helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr ;47(7) : 868-876
- Malfertheiner P *et al.* Management of helicobacter pylori infection. The Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022 ;0 :1-39
- Li Y *et al.* Global prevalence of helicobacter pylori infection between 1980 and 2022. A systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol 2023 Jun ;8(6) :553-564
- Dinis-Ribeiro M *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. Endoscopy 2025; 57: 504–554
- Prise en charge des infections à H. pylori en 2026 – nouvelles recommandations du GEFH pour les gastro-entérologues – (A paraître HGOD début 2026).

5

Les cinq points forts

- La recherche d'H. pylori doit s'effectuer dans des conditions optimales : en l'absence d'inhibiteurs de la pompe à protons depuis au moins deux semaines et d'antibiotiques depuis un mois.
- Les biopsies à visée bactériologique permettent d'effectuer une PCR H. pylori, méthode diagnostique la plus sensible et qui permet de déterminer la sensibilité ou la résistance de H. pylori à la clarithromycine.
- Les biopsies à visée anatomopathologique, idéalement guidées par chromo-endoscopie virtuelle et réparties dans deux flacons distincts (antre/angulus et fundus), sont nécessaires pour évaluer l'intensité des lésions induites.
- Le traitement orienté par les résultats de la PCR et/ou de la culture est recommandé dès la première ligne de traitement.
- Un contrôle de l'éradication de l'infection huit semaines après la fin du traitement par test respiratoire est indispensable, tout comme une surveillance endoscopique chez les patients classés OLGA/OLGIM III-IV.

Quelle est la place de l'endoscopie dans le traitement de la pancréatite chronique calcifiante (PCC) ?

Philippe GRANDVAL

Service de gastroentérologie, hôpital de la Timone, Aix Marseille Université - 13000 MARSEILLE (France)

Philippe.grandval@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les complications d'une PCC et leur physiopathologie
- Connaître les indications du traitement endoscopique
- Connaître les techniques endoscopiques et leurs limites
- Savoir quand proposer une prise en charge chirurgicale
- Comprendre le positionnement de l'endoscopie au sein d'une prise en charge globale (addictologie, algologie, nutrition, endocrinologie...)

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Douleur ; Insuffisance pancréatique ; Traitement endoscopique.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

La pancréatite chronique (PC) est une maladie multi-factorielle, inflammatoire et destructrice, conduisant à une fibrose progressive du pancréas. Elle se caractérise par des manifestations douloureuses chroniques, une malabsorption avec diarrhée, un diabète et un risque de cancer pancréatique. Longtemps, la PC s'est résumée à la forme alcoolique, qui reste cependant l'étiologie la plus commune. Mais certaines pancréatites chroniques plus rares sont la conséquence de prédispositions génétiques ou de maladies auto-immunes. La phase symptomatique de la PC en particulier alcoolique est associée à la douleur pancréatique, et est jalonnée de complications bien connues, dont les sténoses biliaires, survenant dans 8 à 30 %, responsables de cholestases, voire de cirrhoses biliaires secondaires, les kystes dans 20 à 40 % des cas, des sténoses duodénales dans 5 % des PC secondaires à une dystrophie kystique sur pancréas aberrant (ou « groove pancreatitis ») et des hémorragies digestives sur hypertension portale segmentaire ou lésions artérielles.

Physiologie et complications de la PC

Les lésions majeures regroupent une inflammation, une fibrose inter- puis intra-lobulaire, une perte de cellules acineuses et des îlots de Langerhans avec atrophie glandulaire, des calcifications parenchymateuses, des épaississements des parois canalaires associées une fibrose péri-ductale à l'origine de sténoses, et de la formation des calculs. Leur répartition dans le pancréas est hétérogène. Parmi les causes environnementales, l'alcool et le tabac restent les deux facteurs majeurs de la PC, et sont presque constamment associés. L'étude du NASP2 a montré une évolution ces dernières années avec une répartition des étiologies dans laquelle l'alcool représente 44,5 %, les causes non alcooliques 26,9 % et les formes idiopathiques 28,6 %. Cependant, chez l'homme, l'alcool reste la principale étiologie dans 60 % des cas (1).

Les nouveaux concepts ont conduit à proposer un modèle d'évolution intégrant l'ensemble des autres causes et facteurs de risques de PC, et dans lequel sont identifiées les

premières manifestations qui peuvent être des pancréatites aiguës inaugurales signant le début de la maladie (ou « SAPE » pour *Sentinel acute pancreatitis Event*) et des pancréatites récidivantes.

Après un premier épisode de pancréatite aiguë alcoolique, le risque de progression vers une PC est élevé en l'absence de sevrage (estimé à 41 %) et plus réduit en cas d'obtention d'une abstinence (14 %). Le tabac intervient pour 25 % dans le risque de PC et l'absence de sevrage aggrave la progression de la maladie, ce qui confirme la nécessité d'obtenir un sevrage complet et définitif chez tous les patients atteints de PC.

Indications de la prise en charge chirurgicale et endoscopique

Les traitement chirurgicaux et endoscopiques concernent en très grande majorité les PC alcooliques, beaucoup de formes héréditaires ou auto immunes étant peu symptomatiques ou relevant seulement de la prise en charge de l'insuffisance pancréatique. Avant toute chose, l'obtention d'un sevrage alcoolique et tabagique est indispensable et nécessite le recours d'addictologues pour encadrer et sécuriser la prise en charge. Lorsque celui-ci est obtenu, en particulier pour l'alcool, les douleurs, les complications de la PC et l'apparition d'une insuffisance pancréatique exocrine sont significativement diminuées (2). Une évaluation clinico-biologique à recherche d'une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine doit être réalisée et sa prise en charge thérapeutique doit démarrer dès que la preuve en est faite.

Les traitement invasifs, chirurgicaux et endoscopiques ne sont proposés qu'en cas de symptômes ou complications et jamais chez un patient asymptomatique même avec des lésions canalaires importantes ou des calculs obstructifs. Le bénéfice du drainage pancréatique sur l'évolution des fonctions endocrines et exocrines n'est en effet pas démontré. Les stratégies endoscopiques et chirurgicales sont détaillées dans les recommandations de l'ESGE 2018 (3), la conférence de consensus de 2020 (4), et les recommandations de l'ASGE de 2024 (5).

Les niveaux de preuve des études placent la chirurgie, le plus souvent de dérivation (wirsungo jéjunostomie), en première intention chez des malades souffrant depuis moins de 6 mois de douleurs réfractaires. L'étude de Cahen publiée dans le NEJM en 2007 (6) puis l'étude ESCAPE du JAMA de 2020 (7) avaient démontré, dans deux travaux randomisés, qu'une chirurgie de dérivation wirsungo-jéjunale chez des malade opérables souffrant de douleurs pancréatiques était plus efficace que l'endoscopie en termes de douleur avec une diminution par deux des scores de douleurs et 75 % de patients contrôlés à 2 ans *vs*. 30 % dans le groupe endoscopie (différences significatives). Dans les formes associées à une atteinte inflammatoire localisée à la tête du pancréas, une intervention de Frey avec évidemment céphalique peut être proposée. Ces résultats non contestables ont été confirmés par les suivis à long terme, mais ils doivent être replacés dans le contexte de possibles et fréquentes contre-indications chirurgicales (dénutrition, hypertension portale, absence de dilatation suffisante du canal de Wirsung…) et de la disponibilité de chirurgiens experts.

Indications et principes du traitement endoscopique

Une endoscopie thérapeutique peut être proposée pour traiter l'obstruction du canal de Wirsung, principale cause de la douleur. Ce traitement nécessite une dilatation de la sténose, l'extraction des calculs après fragmentation, et un traitement de calibrage à l'aide de stents en plastique. La clairance des calculs dépend de la taille de ceux-ci. Pour les calculs de plus de 5 mm, leur extraction endoscopique étant quasi impossible, une fragmentation par lithotritie est recommandée en première intention, soit extra corporelle, suivie ou non d'une CPRE, soit intra corporelle par lithotritie électro hydraulique ou laser, guidée par pancréatoscopie. Cette dernière a l'avantage de permettre dans le même temps le traitement des sténoses canalaires associées dans plus de 50 % des cas et l'élimination des débris. La lithotritie, quelle que soit la méthode, est efficace avec une clairance de calculs obtenue dans 75 à 80 % des cas. Elle dépend cependant de la disponibilité des centres experts. Le traitement des sténoses est la deuxième grande indication du traitement endoscopique et son utilité est démontrée depuis de nombreuses années. Classiquement, une prothèse plastique de petit calibre (7 french) est placée dans le Wirsung et changée à 2-3 mois puis tous les 4 mois pour un diamètre croissant (10 puis 11,5 Fr) pour une période de calibrage de 12 à 18 mois (jusqu'à disparition de la sténose). La méta analyse la plus récente de Jafri M *et al* a montré que 88 % des patients étaient immédiatement soulagés et que 67,5 % d'entre eux le restaient sur le long terme (8). Une technique de multi stenting a également démontré son utilité dans des sténoses réfractaires avec 74 % de patients soulagés sur un suivi de 9 ans. Chez des patients non-candidats à une chirurgie, en échec de CPRE et avec une dilatation du canal de Wirsung (au moins 4 mm), une dérivation Wirsungo-gastrique guidée par écho-endoscopie peut être proposée, en centre expert en raison des difficultés techniques et des risques plus élevés de complications (9).

Le traitement endoscopique est également en première ligne dans la gestion des complications de la PC dont la sténose de la voie biliaire principale et les kystes pancréatiques qui est en général réalisé dans le même temps endoscopique. Enfin, il peut permettre dans des cas sélectionnés de traiter directement la douleur réfractaire grâce à un bloc cœliaque (10) et l'obstruction duodénale secondaire à une pancréatite duodénale (ou DKPA) par dérivation gastro-jéjunale guidée par EE (9). Cependant les données de ces techniques nécessitent d'être consolidées.

Conclusions

Le traitement endoscopique de la PC est bien codifié. Il repose, chez les patients symptomatiques avec douleurs réfractaires, sur le traitement chirurgical lorsqu'il est possible et indiqué, et le traitement endoscopique, plutôt en cas d'échec ou impossibilité de chirurgie. Ces traitements sont d'autant plus efficaces qu'un sevrage alcoolo-tabagique a été obtenu, et sont toujours associés au suivi et au traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine.

Références

1. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, *et al.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2011;9(3):266-73; quiz e27.
2. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, *et al.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2011;9(3):266-73; quiz e27.
3. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. Endoscopy. févr 2019;51(2):179-93.
4. Kitano M, Gress TM, Garg PK, Itoi T, Irisawa A, Isayama H, *et al.* International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI. sept 2020;20(6):1045-55.
5. Sheth SG, Machicado JD, Chhoda A, Chalhoub JM, Forsmark C, Zyromski N, *et al.* American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of chronic pancreatitis: methodology and review of evidence. Gastrointest Endosc. janv 2025;101(1):e1-53.
6. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, *et al.* Endoscopic *versus* surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med. 15 févr 2007;356(7):676-84.
7. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, *et al.* Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. JAMA. 21 janv 2020;323(3):237-47.
8. Jafri M, Sachdev A, Sadiq J, Lee D, Taur T, Goodman A, *et al.* Efficacy of Endotherapy in the Treatment of Pain Associated With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JOP J Pancreas. mars 2017;18(2):125-32.
9. 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. mars 2022;54(03):310-32.
10. Machicado JD, Tanner S, Adoor D, Chalhoub JM, Plann-Curley B, Lee UJ, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for painful chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI. sept 2025;25(6):860-7.

5

Les cinq points forts

- Le traitement endoscopique de la pancréatite chronique concerne essentiellement la pancréatite alcoolique
- Seuls les patients avec des douleurs réfractaires relèvent d'un traitement chirurgical ou endoscopique
- Le traitement chirurgical doit être proposé en première intention chez les patients opérables avec douleurs réfractaires de moins de 6 mois
- Le traitement endoscopique est indiqué en première intention dans les sténoses biliaires et en deuxième intention pour la douleur
- Un sevrage alcoolique et tabagique conditionne l'efficacité des traitements proposés

NOTES

Ascite liée a la cirrhose : soyons réactifs !

Carine CHAGNEAU

Polyclinique Bordeaux Rive Droite, 24 rue des Cavailles - 33310 LORMONT (France)
carinechagneau33@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la démarche diagnostique devant une ascite
- Connaître les facteurs favorisant à rechercher lors d'un premier épisode
- Connaître les modalités thérapeutiques d'un premier épisode
- Savoir définir une ascite réfractaire
- Connaître les indications du TIPS, de l'ALFApump et de la transplantation hépatique

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation

MOTS CLÉS

Décompensation ascitique de la cirrhose ; Hypertension portale ; TIPS

ABRÉVIATIONS

SAAG : Gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite
TIPS : Shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire

Introduction

L'ascite est secondaire à une aggravation de l'hypertension portale. C'est la complication la plus fréquente de la cirrhose avec une incidence annuelle de 5 % à 10 % pour une cirrhose compensée.

La survenue d'une ascite au cours de la cirrhose marque un tournant évolutif péjoratif car la survie à 5 ans passe de 80 % chez les cirrhotiques compensés à 50 % chez les cirrhotiques décompensés.

Le pronostic de l'ascite réfractaire est sombre avec une survie sans transplantation à six mois de seulement 50 % du fait d'un risque accru de syndrome hépatorénal.

Dans cet article, nous aborderons les différentes étapes diagnostiques et thérapeutiques de l'ascite du patient cirrhotique et nous insisterons sur la nécessité d'une prise en charge spécifique précoce.

Démarche diagnostique et facteurs favorisants

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'ascite est un diagnostic clinique, cela correspond à l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale secondaire à l'hypertension portale. Elle est due à la vasodilatation artérielle splanchnique responsable d'un sous remplissage artériolaire et une augmentation de la pression dans les capillaires splanchniques. Cette hypovolémie efficace artérielle entraîne une activation du système rénine angiotensine aldostérone et du système nerveux sympathique responsables d'une rétention hydro-sodée.

De plus, l'hypertension portale et la vasodilatation splanchnique sont responsables d'une augmentation de la production de lymphe.

Ces deux phénomènes induisent la fuite de liquide dans la cavité abdominale avec formation d'ascite.

Selon l'abondance de l'ascite, on distingue 3 stades :

- **Stade 1 : ascite légère, visible uniquement à l'imagerie**
- **Stade 2 : ascite modérée évidente, distension abdominale modérée**

- **Stade 3 : ascite volumineuse, distension abdominale**

Les patients cirrhotiques avec ascite sont à haut risque de développer des complications telles que l'ascite réfractaire, l'infection spontanée du liquide d'ascite, l'hyponatrémie ou le syndrome hépatorénal. L'absence de ces complications qualifie l'ascite de non compliquée.

Dès qu'on diagnostique une ascite de stade 2 ou 3 chez un patient cirrhotique, il est nécessaire de faire une paracentèse diagnostique.

Il sera nécessaire lors d'une première ponction d'ascite :

- de faire une analyse bactériologique avec culture du liquide d'ascite et calcul du nombre de polynucléaires neutrophiles afin d'éliminer une infection spontanée du liquide d'ascite du malade cirrhotique. Le diagnostic d'infection spontanée sera porté si le nombre de polynucléaires neutrophiles est supérieur ou égal à 250 qu'il y ait ou non une documentation bactériologique. La culture est négative dans la plupart des cas ;
- de doser les protides dans l'ascite qui doivent être < 20 g/l pour affirmer le caractère trans-sudatif du liquide et confirmer que l'ascite est attribuable à la cirrhose. Il permet aussi d'évaluer le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite. En effet, ce risque est accru si le taux de protides dans l'ascite est inférieur à 15 g/L ;

– de faire une analyse anatomopathologique pour éliminer une cause carcinologique est faite au cas par cas selon la situation clinique ;

- la recherche de mycobactéries sera faite que s'il existe une suspicion diagnostique (taux de protides> 25 g/l chez un cirrhotique) plutôt en seconde intention par culture et PCR. Un dosage de l'adénosine désaminase peut être utile dans ce cas.

Si le diagnostic de cirrhose est cliniquement difficile à affirmer, on peut s'aider du gradient d'albumine entre le sérum et le liquide d'ascite (SAAG). Si le SAAG est supérieur ou égal à 11 g/l ou 1,1 g/dl, l'ascite est attribuée à l'hypertension portale avec une précision de 97 %.

Messages-clefs :

- **Une paracentèse diagnostique doit être faite chez tous les patients avec une première poussée d'ascite de stade 2 ou 3 et chez tous les cirrhotiques hospitalisés pour une aggravation de l'ascite ou une complication de la cirrhose (hémorragie, thrombose portale, encéphalopathie, aggravation de la fonction hépatique).**
- **Le compte des polynucléaires neutrophiles et la culture du liquide d'ascite doivent être réalisés pour éliminer une infection spontanée du liquide d'ascite.**
- **Il est important de mesurer la concentration protidique totale dans l'ascite car s'il est inférieur à 15 g/L, les patients ont un risque augmenté de développer une péritonite bactérienne spontanée et ils peuvent bénéficier d'une prophylaxie antibiotique**

Les facteurs favorisants (1,2)

Certaines situations cliniques vont favoriser l'apparition d'un premier épisode de décompensation ascitique.

Il est indispensable à chaque épisode (si poussées itératives) de rechercher les causes suivantes :

Les infections bactériennes

Notamment l'infection spontanée du liquide d'ascite, la libération d'endotoxines entraine l'activation des cytokines (ex TNF alpha) qui aggrave la vasodilatation splanchnique et augmente la rétention hydrosodée. Un ECBU, des hémocultures en sang périphérique, une radiographie de thorax et un examen clinique minutieux à la recherche d'un foyer infectieux devra être réalisé.

L'hémorragie digestive

Lors de l'hémorragie digestive notamment les ruptures de varices œsophagiennes, l'hypovolémie entraîne une activation du système rénine angiotensine aldostérone conduisant à une majoration de la rétention hydrosodée. Ceci est suivi d'une décompensation hépatique globale.

Thrombose portale et hépatocarcinome

Il peut s'agir de l'aggravation de la maladie hépatique avec l'apparition d'une thrombose portale responsable d'une augmentation de l'hypertension portale associée ou non à un hépatocarcinome.

Chez un patient déjà traité on recherchera une **mauvaise observance du traitement médical** :

Non observance du régime pauvre en sel, de la prise de diurétiques ou du traitement de la cause de la cirrhose (ex antiviral). Cela peut aussi révéler la reprise de la consommation d'alcool.

D'autres circonstances évidentes peuvent être à l'origine de l'épisode

Décompensation ascitique en postopératoire

Notamment lors de chirurgie extra-hépatique d'un malade cirrhotique (ex. chirurgie colique, orthopédique...).

Aucune cause spécifique ne peut être retrouvée et l'ascite put résulter de l'histoire naturelle de la cirrhose.

Afin de modifier l'histoire naturelle de celle-ci, il est indispensable de traiter le facteur de risque majeur responsable chez le patient de l'aggravation de la cirrhose à savoir, s'il est connu l'agent causal de la cirrhose. Si la cirrhose est compensée, le traitement de l'agent causal diminue le risque de complications. Si la cirrhose est décompensée, le traitement de l'étiologie peut permettre dans certains cas de revenir à un stade compensé.

Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique, le sevrage alcoolique permet une diminution de l'hypertension portale. Ainsi, chez des patients avec ascite réfractaire, le sevrage alcoolique peut permettre une régression de l'ascite qui devient sensible aux traitements diurétiques. On peut observer une disparition de l'ascite dans 20 % des cas.

On observe les mêmes constations en cas de cirrhose virale B ou C décompensées, le traitement antiviral avec négativation de la charge virale peut permettre de recompenser la cirrhose. Il en est de même pour les cirrhoses auto-immunes, le traitement immunosuppresseur peut permettre la régression de l'ascite.

Modalités thérapeutiques d'un premier épisode d'ascite (1,2)

Ascite de stade 1 ou légère (découverte radiologique)

Il n'y a pas de traitement spécifique à mettre en place en dehors des bêta- bloquants non cardio-sélectifs de préférence le carvédilol.

Ascite de stade 2 ou modérée

L'objectif du traitement est la disparition de l'ascite ou d'atteindre un stade 1.

- **Traitement de première ligne : traitement médical optimal**

Pour cela, il est nécessaire d'associer un régime pauvre en sel à un traitement diurétique. Il ne s'agit pas d'un régime sans sel strict car sinon, cela entraine une anorexie et une majoration de la dénutrition.

Il est recommandé une restriction modérée en sodium de 80-120 mmol/j soit 4,6-6,9 g/j. Cela correspond à un régime sans sel ajouté et en évitant les plats préparés et les aliments très riches en sel.

La restriction hydrique n'est pas justifiée si la natrémie est normale, elle peut être discutée s'il existe une hyponatrémie sévère< 125 mmol/l et de dilution en l'absence d'insuffisance rénale.

Le traitement diurétique doit privilégier l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone (spironolactone) puisqu'il existe un hyper-aldostéronisme chez le malade cirrhotique.

Chez les patients présentant une ascite de grade 2 modérée, on préconise un anti-aldostérone seul comme de la spironolactone à la dose de 100 mg/j en augmentant progressivement tous les 7 jours de 100 mg (maximum 400 mg/j) en cas de non-réponse.

Chez les patients non répondeurs aux anti-aldostérones définis par la perte de moins de 2 kg/semaine ou présentant une intolérance (hyperkaliémie, gynécomastie invalidante), un traitement par furosémide à la dose de 40 mg/j peut être rajouté puis progressivement augmenté par palier de 40 mg/j jusqu'à 160 mg/j.

Une surveillance clinico-biologique est nécessaire le premier mois.

Les patients présentant une ascite chronique doivent bénéficier d'une association d'anti-aldostérone et de furosémide dont la dose doit être augmentée progressivement comme pour un premier épisode d'ascite.

La perte maximale de poids recommandée est de 0,5 kg/j chez les patients avec œdèmes et de 1 kg/j sans œdème.

L'objectif du traitement au long cours est d'offrir au patient une vie sans ascite avec la dose minimale efficace de diurétiques. Une fois l'ascite résolue, la dose de diurétiques peut être diminuée puis arrêtée quand cela est possible.

L'initiation d'un traitement diurétique n'est possible qu'après avoir éliminé une infection, une hémorragie digestive, chez un patient stable hémodynamiquement n'ayant pas d'insuffisance rénale aiguë, de dyskaliémie ou d'hyponatrémie sévères.

Chez un patient présentant une insuffisance rénale chronique, une hyponatrémie non sévère, une dyskaliémie, l'introduction doit être faite avec prudence. Il n'existe pas de données probantes concernant le niveau d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie contre-indiquant l'initiation des diurétiques. Une natrémie< 125 mmol/l est pour la plupart des professionnels une limite à ne pas franchir. En revanche, les diurétiques sont contre-indiqués chez les patients avec une encéphalopathie hépatique déclarée.

Tout diurétique doit être arrêté en cas d'hyponatrémie sévère (< 120 mmol/l), d'infection aiguë, d'insuffisance rénale d'apparition progressive ou aiguë, d'apparition ou aggravation d'encéphalopathie hépatique, de crampes musculaires invalidantes.

Le furosémide doit être arrêté en cas d'hypokaliémie sévère (< 3 mmol/l) et les anti-aldostérones doivent être arrêtés en cas d'hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/l.). La spironolactone est déconseillée en cas d'insuffisance rénale chronique.

- **Traitement de deuxième ligne**

Le traitement des patients qui ne répondent plus aux diurétiques ou qui développent des effets secondaires à ce traitement est controversé. Deux options ont été évaluées le TIPS et la perfusion d'albumine au long cours.

Nous traiterons du TIPS dans l'ascite récidivante dans le chapitre TIPS.

L'effet bénéfique de l'administration d'albumine au long cours a été suggéré par différents travaux de faible effectif non randomisés.

Une étude italienne (3) a évalué la perfusion d'albumine au long cours chez des patients (Meld 12) qui avait une ascite de stade 2 ou 3 malgré des doses modérées de diurétiques. Ils recevaient l'albumine en plus du traitement médical de première ligne. Cette étude a montré une augmentation du nombre de patients sans paracentèse et de l'intervalle entre deux paracentèses. Ceci a permis une diminution du nombre de complications liées à l'ascite, d'hospitalisation et une diminution de la mortalité. Cependant, chez des malades plus graves Meld 17, une autre étude a montré l'absence de bénéfice de cette perfusion d'albumine en association à la milodrine 2 fois par semaine.

L'essai PRECIOSA a échoué à démontrer l'efficacité de perfusions itératives d'albumine sur la survie globale et sans transplantation à 1 an chez des patients cirrhotiques avec ou sans ascite de MELD médian à 16 sans ACLF. Il existait une diminution des complications liées à la cirrhose et du SHR. La perfusion d'albumine au long cours est un traitement contraignant avec des hospitalisations itératives et nous avons besoin d'études complémentaires pour définir son bénéfice par rapport au TIPS.

Médicaments contre-indiqués chez les patients avec ascite

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués à cause du risque d'aggraver la rétention hydrosodée, l'hyponatrémie et l'insuffisance rénale aiguë par vasoconstriction de l'artère rénale.

Les médicaments diminuant la pression artérielle ou le débit sanguin rénal comme les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes de l'angiotensine II, ou les bloqueurs des récepteurs

alpha1-adrénergiques doivent être évités à cause du risque accru de dysfonction rénale.

Concernant les bêta bloquants, les recommandations actuelles sont de les utiliser avec prudence.

Il est nécessaire de les arrêter temporairement si le malade a une ascite réfractaire associée à une insuffisance rénale aiguë, un sepsis ou une hypotension artérielle systolique < 90 mmHg.

L'utilisation des aminosides est associée à un risque accru d'insuffisance rénale. Leur utilisation est réservée aux patients avec infections bactériennes qui ne peuvent être traitées par d'autres antibiotiques.

Chez un patient sans insuffisance rénale, l'utilisation d'un produit de contraste ne semble pas être associée à une augmentation du risque de dysfonction rénale. Il n'y a pas assez de données chez le patient avec insuffisance rénale. Il est cependant nécessaire de l'utiliser avec précaution et de mettre en place les mesures générales de prévention de l'insuffisance rénale.

Évaluation de la réponse au traitement

La réponse au traitement peut être classée en trois catégories :

Ascite sensible au traitement	Ascite qui peut être mobilisée ou limitée au stade 1 sous traitement diurétique avec ou sans régime pauvre en sel
Ascite récidivante	Au moins trois poussées d'ascite en un an malgré un traitement diurétique adapté et un régime pauvre en sel
Ascite réfractaire	Ascite qui ne peut être mobilisée ou la récidive précoce après une paracentèse de grand volume ; qui ne peut être évitée malgré le traitement médical optimal de première ligne

Ascite réfractaire

Dans 10 à 30 % des cas, l'ascite persiste malgré un traitement adapté par diurétiques et régime pauvre en sel. L'international ascites club a défini l'ascite réfractaire comme une ascite persistante ou récidivant précocement (dans les 4 semaines) malgré un traitement diurétique intensif (spironolactone 400 mg/j et furosémide 160 mg/j) associé à un régime pauvre en sel (< 90 mmoles/j ou 5,2 g/j) pendant au moins une semaine.

Le risque de développer une ascite réfractaire est d'environ 20 % dans les 5 ans qui suivent l'apparition d'une ascite et la mortalité à 5 ans en cas d'ascite réfractaire est de l'ordre de 65 %.

Étant donné le pronostic sombre de l'ascite réfractaire, une transplantation hépatique doit toujours être discutée avec un centre expert.

L'ascite réfractaire peut être résistante ou intraitable par les diurétiques.

L'ascite est dite intraitable quand le patient présente une complication des diurétiques empêchant leur utilisation (encéphalopathie hépatique, insuffisance rénale aiguë, dyskaliémie, hyonatrémie, etc.).

Les dernières recommandations de l'AFEF proposent une définition plus pragmatique de l'ascite réfractaire qui est une ascite clinique ne pouvant être éliminée ou récidivante rapidement après une paracentèse ou après disparition initiale malgré un régime sans sel et un traitement diurétique à la dose maximale tolérée.

En plus de l'ascite réfractaire, il existe une forme moins sévère d'ascite difficile à traiter, c'est l'ascite dite récidivante. Cela correspond au stade précoce de l'ascite réfractaire. Elle nécessite au moins 3 paracentèses évacuatrices au cours d'une période d'un an malgré un traitement médical optimal.

Il est important de préciser que le diagnostic d'ascite récidivante ou réfractaire ne peut être posé que chez un patient stable c'est-à-dire à distance de toute complication telle qu'une hémorragie digestive ou infection bactérienne par exemple et une observation pendant 4 semaines minimum.

L'ascite réfractaire est le témoin d'une maladie hépatique avancée avec une hypertension portale sévère. Ainsi d'autres complications doivent être recherchées comme les varices œsophagiennes à risque de saignement, présentes chez 50 % des malades atteints d'une d'ascite réfractaire. Une encéphalopathie hépatique est également présente dans un tiers des cas.

Malgré la sévérité de la maladie hépatique, seulement 2/3 des patients sont classés Child Pugh C alors qu'un tiers est classé Child Pugh B en lien uniquement avec l'ascite réfractaire.

Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne de l'ascite réfractaire est la paracentèse de grand volume, réalisée en une séance en ambulatoire. Les patients subissant une paracentèse d'au moins 5l doivent bénéficier d'un remplissage par albumine 8 g/litre d'ascite retirée afin de prévenir l'apparition d'une dysfonction circulatoire induite par la paracentèse. Après la paracentèse, les diurétiques ne sont pas efficaces pour prévenir ou retarder la réapparition d'ascite. Ils doivent être définitivement abandonnés en cas de complications induites par les diurétiques. Dans les autres cas, ils peuvent être poursuivis mais uniquement si la natriurèse est supérieure à 30 mmol/j.

Place du TIPS dans l'ascite réfractaire (4,5)

Le TIPS permet de diminuer la pression dans les sinusoïdes hépatiques, d'augmenter la volémie efficace en redistribuant le sang du territoire splanchnique vers la circulation systémique.

De nombreuses études montrent la supériorité du TIPS à la paracentèse itérative. Dans la seule étude randomisée contrôlée avec stents couverts, le contrôle complet ou partiel de l'ascite est obtenu dans 89 % dans le groupe TIPS *versus* 29 % dans le groupe paracentèse et perfusion d'albumine (6). La survie à un an sans transplantation est meilleure chez les patients bénéficiant d'un TIPS 93 % *versus* 52 % dans le groupe paracentèse (6).

Le TIPS doit être envisagé précocement dans l'histoire de l'apparition de l'ascite. Les recommandations françaises sur

le TIPS préconisent le TIPS dès l'apparition d'une ascite récidivante afin d'améliorer la survie sans transplantation (4).

Le TIPS pour contrôler l'ascite est également associé à une diminution de l'incidence des futures décompensations de la cirrhose (que ce soit ascite, rupture de varice, encéphalopathie hépatique, ictère, syndrome hépatorénal ou infection du liquide d'ascite) par rapport aux patients qui bénéficiaient de soins standards pour l'ascite (7).

Cependant, si la fonction hépatique est altérée une transplantation hépatique doit être envisagée. Dès que l'on envisage un TIPS pour une ascite récidivante ou réfractaire, l'éventualité d'une transplantation hépatique doit être évaluée dans un centre expert. En effet, la fonction hépatique altérée peut contre indiquer le TIPS ou alors on peut observer une dégradation de la fonction hépatique associée ou non à une encéphalopathie hépatique en post-TIPS.

Il est donc important en pré-TIPS de bien évaluer la fonction hépatique. Les études ne permettent pas de déterminer un niveau d'insuffisance hépatique contre indiquant le TIPS car les malades les plus graves sont exclus des études. Le score de MELD n'est pas suffisant et d'autres scores ont été évalués le score bilirubine-plaquettes (8) et le Freiburg index qui intègre l'albumine (9). Ces scores sont des outils utiles pour l'appréciation de la fonction hépatique. Lorsque celle-ci est altérée (Child C, Meld> 18, bilirubine> 50 umol/l, plaquettes< 75 G/l), la prudence doit être de règle et le TIPS ne sera envisagé que si le patient est transplantable en cas de complication.

Une évaluation cardiaque est indispensable avant la pose d'un TIPS en éliminant une insuffisance cardiaque et une HTAP non contrôlée par le traitement.

L'encéphalopathie hépatique est la principale complication post-TIPS et survient chez 30 % des patients même après les avoir sélectionnés. Les facteurs favorisant l'encéphalopathie hépatique sont l'âge avancé, l'insuffisance hépatique (score de Child et Meld élevés), des épisodes antérieurs d'encéphalopathie hépatique sans facteur déclenchant, la sarcopénie et un gradient de pression hépatique bas après la pose du TIPS.

Il sera nécessaire d'éliminer une encéphalopathie spontanée non contrôlée par le traitement médical avant de retenir l'indication du TIPS. Un essai randomisé français a montré que l'utilisation préemptive de la rifaximine par rapport au groupe placébo permettait de réduire l'incidence de l'encéphalopathie de façon significative 34 % *versus* 53 %.

Les recommandations françaises préconisent la mise sous rifaximine 15 jours avant la mise en place d'un TIPS programmé et de la poursuivre au moins 6 mois en post-TIPS (4).

Il sera indispensable d'éliminer une thrombose portale étendue et si elle est présente il faudra initier un traitement anticoagulant avant d'envisager le TIPS. D'autre part, s'il existe un CHC avec un envahissement tumoral portal proximal ou infiltrant, le TIPS sera contre-indiqué.

Place de l'alfapump dans l'ascite réfractaire

Le système automated Low Flow Ascites Pump « alfapump » est une alternative thérapeutique chez les patients non éligibles au TIPS avec ou sans projet de transplantation hépatique.

Ce dispositif est fabriqué par le laboratoire Sequana Medical et a obtenu le marquage CE en juillet 2011. Il comporte une pompe implantée en sous-cutané au niveau de la paroi abdominale reliée à un cathéter placé dans la cavité péritonéale et un autre cathéter tunnélisé sous la peau et relié à la vessie, permettant le transfert de l'ascite dans la vessie et l'évacuation par miction (figure 1).

Des capteurs permettent d'ajuster les cycles de pompages de l'ascite en fonction de la pression péritonéale et vésicale. Le cycle est interrompu si la pression est trop faible dans la cavité péritonéale ou trop élevée dans la vessie. La pompe est rechargée par induction 2 fois par jour par le patient en appliquant le chargeur en regard de la pompe.

Cette implantation se fait par chirurgie sous anesthésie générale après évacuation de l'ascite et administration d'une antibioprophylaxie.

Ce dispositif est un traitement symptomatique au même titre que la paracentèse de grand volume.

Les principales contre-indications sont les troubles sévères de l'hémostase, la thrombopénie sévère, la maladie obstructive rénale, l'insuffisance rénale chronique, les antécédents d'infection spontanée du liquide d'ascite et l'ascite cloisonnée.

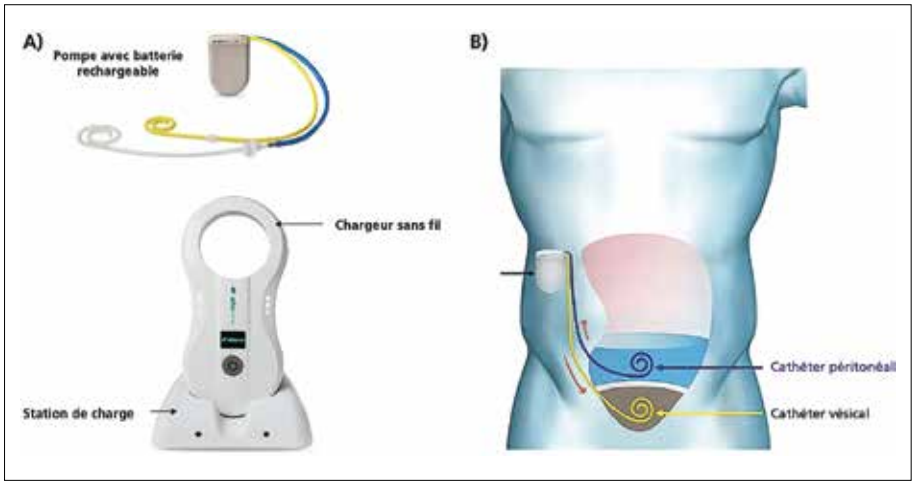
Dans une méta-analyse, la proportion de patients n'ayant plus besoin de paracentèse était de 62 %. Ceci s'accompagnait d'une amélioration de l'état nutritionnel et de la qualité de vie.

Aucun impact pronostique de l'alfapump n'a été mis en évidence, la survie globale à 6 mois n'est pas différente du groupe paracentèse (11,12).

Le dispositif peut être utilisé en attente d'une transplantation hépatique, mais les données sont limitées dans la littérature.

Les principales complications liées à l'implantation de ce dispositif sont l'insuffisance rénale aiguë, les infections

Figure 1 : ALFAPUMP



d'ascite et urinaire. Le risque infectieux est tel que les experts préconisent une antibioprophylaxie au long cours.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la mise en place de ce dispositif en attente d'une transplantation. Toute indication potentielle de pose doit être discutée dans un centre expert qu'il y ait projet de greffe ou non afin d'effectuer une sélection rigoureuse des malades. Ce dispositif offre des perspectives intéressantes notamment en diminuant le recours aux paracentèses et en améliorant la qualité de vie et l'état nutritionnel du patient cirrhotique.

Cependant, il est actuellement non remboursé, le coût reste très élevé de l'ordre de 30 000 euros. Nous attendions beaucoup des résultats de l'étude médico-économique française « ARIAPUMP » comparant l'alfapump aux ponctions itératives avec ou sans projet de transplantation. Mais elle a été arrêtée précocement et nous ne savons pas si nous aurons des résultats au moins partiels.

Place de la transplantation hépatique dans l'ascite réfractaire

La transplantation hépatique a toute sa place dans l'ascite réfractaire du fait du mauvais pronostic de la cirrhose avec ascite réfractaire et du caractère uniquement symptomatique des paracentèses et de l'alfapump. La survie après transplantation hépatique dans cette indication est très bonne puisqu'elle est> 50 % à 5 ans (13).

Le TIPS est bien sûr le traitement spécifique de choix dans l'ascite réfractaire mais, malheureusement, il est contre-indiqué chez un nombre important de malades.

Malheureusement la fonction hépatique reste très souvent conservée chez ces patients avec un MELD bas, ce qui limite l'accès à la transplantation hépatique. En France, l'attribution des greffons hépatiques est corrélée à la valeur du Score MELD. Afin de ne pas desservir les patients à MELD bas ayant une ascite réfractaire non accessible à un TIPS « une composante expert » peut être accordée par un expert permettant un accès à la transplantation hépatique dans un délai raisonnable de 6 Mois. Ce délai peut être raccourci quand il s'agit d'un hydrothorax réfractaire dont le pronostic est très sombre.

Les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire présentent le plus souvent une sarcopénie et une dénutrition qui sont des facteurs pronostiques indépendant de mortalité post-TIPS. Chez ces patients, la transplantation hépatique sera privilégiée. En attendant la greffe hépatique, il faudra bien sûr un suivi par une diététicienne et apporter des compléments nutritifs pour couvrir les besoins protéino-énergétiques et lutter contre le catabolisme nocturne. Il sera également nécessaire de mettre en place une activité physique adaptée.

Conclusion

L'ascite est une complication grave de la cirrhose. Le traitement de première ligne repose sur une optimisation du traitement médical (diurétiques et régime pauvre en sel) associé au traitement de la cause de la cirrhose.

Si l'ascite ne répond pas à ce traitement médical et qu'elle devient réfractaire ou récidivante des alternatives aux paracentèses itératives doivent être rapidement discutées en centre expert en hépatologie, Trois épisodes annuels doivent déjà faire discuter un traitement spécifique, tout retard pouvant impacter le pronostic.

Le traitement spécifique de choix est le TIPS en l'absence de contre- indication.

Cependant, le traitement idéal est bien sûr la transplantation hépatique, étant donné le pronostic sombre à court terme des malades cirrhotiques avec ascite réfractaire. Mais son accès reste limité et les délais d'attente peuvent être longs.

Chez les patients ayant une contre-indication au TIPS et à la transplantation hépatique, on peut avoir recours à l'alfapump dans de rares cas, à la place de la paracentèse de grand volume.

Références

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of patients with decompensated cirrhosis.* J Hepatol. 2018;69(2):406-460.
2. FMC-HGE. *Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique*. L Elkrief FMC-HGE Post-U, 2020.
3. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S *et al*. Long-term albumin administration in decompen- sated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet Lond. Engl. 2018 ;391:2417-2429.
4. French guidelines on TIPS : indications and modalities. Larrue H, Allaire M, Weil-Verhoeven D *et al* ; Groupe collaboratif AFEF. Liver Int. 2024 Sep;44(9):2125-2143.
5. EASL clinical Practice Guidelines on TIPS. Journal of Hepatology, July 2025. vol. 83 j 177-210
6. Bureau C, Thabut D, Oberti F, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. Gastroenterology 2017 ;152(1) :157-163.
7. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, *et al.* TIPS prevent 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.
8. 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.
9. 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.
10. FMC HGE. *TIPS et cirrhose : pour qui, quand, comment ?* D Weil Verhoeven FMC-HGE Post-U, 2024.
11. Weil-Verhoeven D, Bureau C, *et al. Alfapump implantable device in management of refractory ascites: a real-world experience.* World J Hepatol. 2022;14(9):1603-1614.
12. Weil-Verhoeven D. Place du dispositif implantable alfapump dans la prise en charge de l'ascite réfractaire. Hepato-Gastro et Oncologie digestive, volume 29, numéro1, 2022.
13. Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rock- enschaub S, Peck-Radosavljevic M, Soliman T, Steininger R *et al*. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? Transpl. Int. 2006;19:275-281.

4

Les quatre points forts

- La survenue d'une ascite constitue un tournant pronostique majeur chez un patient atteint de cirrhose
- L'ascite récidivante est définie par la survenue d'au moins trois poussées annuelles d'ascite malgré le traitement médical. L'ascite réfractaire est une ascite de grand volume persistant ou récidivant précocement après un traitement médical bien mené ou en raison de son intolérance. La paracentèse est leur traitement de première ligne
- La survenue d'une ascite récidivante ou réfractaire doit faire envisager une prise en charge spécifique dans un centre expert en hépatologie pour discuter de l'indication du TIPS et/ou de transplantation hépatique
- Le shunt intrahépatique porto-systémique trans-jugulaire (TIPS) doit être proposé précocement et systématiquement en l'absence de contre-indication, en cas d'ascite réfractaire

NOTES

MICI

MICI

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Comment définir le succès thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales de manière à éviter un sur ou sous traitement ?

Laurent PEYRIN BIROULET (Nancy)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel profil justifie une surveillance rapprochée (3-6 mois) ET un objectif thérapeutique ambitieux ?

- ❍ A. Femme de 67 ans, maladie de Crohn de localisation iléocolique, activité clinique et endoscopique modérée, diagnostic il y a 14 ans, avec un antécédent récent de cancer du sein.
- ❍ B. Homme de 51 ans, maladie de Crohn de localisation iléale avec 4 érosions aphtoïdes, non symptomatique, CRP normale, diagnostic il y a 6 mois, obèse.
- ❍ C. Femme de 33 ans, rectocolite hémorragique sous forme de pancolite, activité endoscopique sévère (Mayo 3), diagnostic il y a 2 ans, sans comorbidité et avec une CRP à 17 mg/L.
- ❍ D. Homme de 48 ans, maladie de Crohn de localisation colique, symptômes légers, 2 ulcères superficiels coliques, diagnostic il y a 5 ans, fumeur actif à 30 paquets-année.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel patient présente le profil le plus à risque d'évolution défavorable ?

- ❍ A. Femme de 52 ans, maladie de Crohn, atteinte colique, ulcères superficiels, non fumeuse, diagnostic il y a 6 ans.
- ❍ B. Homme de 28 ans, rectocolite hémorragique, colite gauche, activité endoscopique modérée, diagnostic il y a 4 ans.
- ❍ C. Homme de 35 ans, maladie de Crohn, atteinte iléale sténosante, tabagisme actif, diagnostic il y a 20 ans.
- ❍ D. Femme de 40 ans, rectocolite hémorragique, colite gauche, activité endoscopique légère et CRP normale, diagnostic il y a un an.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel patient présente le profil le plus à risque de surtraitement ?

- ❍ A. Homme de 29 ans, maladie de Crohn, atteinte iléale, ulcères profonds, diagnostic il y a 8 mois, sans comorbidité.
- ❍ B. Femme de 42 ans, rectocolite hémorragique, pancolite, activité modérée, diagnostic il y a 3 mois, comorbidité : polyarthrite rhumatoïde débutante.
- ❍ C. Homme de 67 ans, maladie de Crohn, atteinte colique, activité légère, diagnostic il y a 10 ans, avec un antécédent récent de cancer cutané non mélanocytaire.
- ❍ D. Femme de 24 ans, maladie de Crohn, atteinte iléocolique, activité endoscopique modérée, diagnostic il y a 6 mois, sans comorbidité.

→ L'échographie digestive dans les MICI : un examen devenu indispensable ?

Clara YZET (Amiens)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la sensibilité des scores échographiques (IBUS, Simple IUS…) pour détecter l'activité d'une maladie de Crohn ?

- ❍ A. 40 %
- ❍ B. 50 %
- ❍ C. 60 %
- ❍ D. 70 %
- ❍ E. 80 %

Question 2

1 seule réponse exacte

À propos du suivi d'une MICI en échographie :

- ❍ A. Les paramètres inflammatoires échographiques peuvent se modifier dès 3 mois de traitement.
- ❍ B. Le rectum est bien visible en échographie dans 70 % des cas.
- ❍ C. Une épaisseur pariétale de plus de 1 mm témoigne d'une atteinte inflammatoire.
- ❍ D. Le suivi d'une RCH n'est pas possible en échographie du fait d'une atteinte non transmurale.
- ❍ E. Une diminution de 25 % des paramètres échographiques à 3 mois de traitement n'est pas prédictive de réponse endoscopique.

Question 3

1 seule réponse exacte

L'entéro-IRM par rapport à l'échographie intestinale dans la maladie de Crohn

- ❍ A. Est moins performante pour détecter l'activité inflammatoire de la maladie grêlique.
- ❍ B. Est plus performante pour détecter l'extension de la maladie grêlique.
- ❍ C. Est moins performante pour détecter une sténose du grêle.
- ❍ D. Est moins performante pour détecter un abcès abdominal.
- ❍ E. Est plus performante pour détecter l'activité inflammatoire colique.

→ Quand et comment prescrire l'etrasimod dans la RCH ?

Patrick FAURE (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

Le mécanisme d'action de l'etrasimod repose sur :

- ❍ A. Une inhibition de la migration lymphocytaire *via* le blocage de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$.
- ❍ B. Une modulation sélective des récepteurs S1P1, S1P4 et S1P5, entraînant une séquestration réversible des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires
- ❍ C. Une inhibition de JAK1/JAK3 bloquant la signalisation des cytokines
- ❍ D. Une neutralisation de TNFα réduisant l'activation des macrophages et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires

Question 2

1 seule réponse exacte

En France, quelle est la place de l'etrasimod dans la stratégie thérapeutique de la RCH modérée à sévère selon la HAS ?

- ❍ A. Traitement de 1re ligne, après échec du 5-ASA, compte tenu de son efficacité et de sa tolérance
- ❍ B. Traitement de 2e ligne, après échec des corticoïdes et/ou thiopurines
- ❍ C. Traitement de 3e ligne, après échec d'au moins un anti-TNF et du vedolizumab, avec remboursement restreint et SMR modéré
- ❍ D. Non indiqué en France car l'AMM européenne n'a pas été suivie d'un remboursement par la HAS

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel bilan pré-thérapeutique est le plus conforme aux recommandations actuelles (EMA, HAS) avant de débuter l'etrasimod ?

- ❍ A. NFS, bilan hépatique, sérologies VHB/VHC/VIH, dépistage tuberculose, ECG et fond d'œil systématique pour tous les patients
- ❍ B. NFS, bilan hépatique, sérologies VHB/VHC/VIH/VZV, dépistage tuberculose, ECG, vérification vaccinale, test de grossesse, fond d'œil si antécédents ophtalmologiques ou diabétique sinon à réaliser dans les 3 à 4 mois après l'initiation.
- ❍ C. NFS, ionogramme, dosage vitamine D, endoscopie digestive, fond d'œil systématique, test respiratoire
- ❍ D. Bilan hépatique, CRP, sérologie VIH seule, ECG, consultation cardiologique systématique avant toute prescription

→ Mici en population pédiatrique : quelles spécificités ?

Olivier COURBETTE (Nice)

Question 1

1 seule réponse exacte

En ce qui concerne l'épidémiologie des MICI pédiatriques, quelle est l'affirmation vraie ?

- ❍ A. La forme sténosante est la forme la plus fréquente de la maladie de Crohn.
- ❍ B. La rectite isolée est la forme la plus fréquente de rectocolite hémorragique.
- ❍ C. La maladie de Crohn pédiatrique est plus fréquente chez le garçon.
- ❍ D. L'âge moyen au diagnostic est de 12 ans pour les deux pathologies.
- ❍ E. Toutes ces affirmations sont fausses.

Question 2

1 seule réponse exacte

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique d'induction dans la maladie de Crohn pédiatrique, quelle est l'affirmation vraie :

- ❍ A. En cas de risque faible d'évolution péjorative sans atteinte staturale, un traitement nutritionnel seul est une stratégie non recommandée.
- ❍ B. En cas de risque faible d'évolution péjorative avec atteinte staturale, une corticothérapie est une stratégie non recommandée.
- ❍ C. En cas de risque faible d'évolution péjorative avec atteinte staturale, un traitement par infliximab IV est une stratégie non recommandée.
- ❍ D. En cas de risque faible d'évolution péjorative avec atteinte staturale, un traitement par infliximab IV et azathioprine est une stratégie non recommandée.
- ❍ E. En cas de risque faible d'évolution péjorative avec atteinte staturale, un traitement par adalimumab SC est une stratégie non recommandée.

Question 3

1 seule réponse exacte

En ce qui concerne la transition enfant-adulte, quelle est l'affirmation vraie :

- ❍ A. La transition ne concerne que le pédiatre.
- ❍ B. La transition ne peut se faire que si le patient a 18 ans.
- ❍ C. Un résumé de dossier complet est suffisant pour assurer une transition réussie.
- ❍ D. Une préparation soutenue des parents est indispensable pour une transition optimale.
- ❍ E. Toutes ces affirmations sont fausses.

→ L'association de thérapies avancées dans les MICI : de la théorie à la pratique

Xavier ROBLIN (Saint-Étienne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est l'indication actuellement validée par ECCO concernant l'utilisation des associations de thérapies avancées dans les MICI :

- ❍ A. Maladie de Crohn ano-périnéale.
- ❍ B. MICI très précoce.
- ❍ C. MICI avec manifestations extra- digestives en échec à une thérapie avancée.
- ❍ D. MICI réfractaire aux immunosuppresseurs.
- ❍ E. Prévention de la récidive post opératoire dans la MC.

Question 2

1 seule réponse exacte

L'association d'un anti-IL23 avec un anti-TNF :

- ❍ A. Peut être intéressante car l'IL23 a une logique mécanistique dans la non-réponse aux anti TNF dans la MC.
- ❍ B. A prouvé son intérêt dans une étude randomisée dans la MC anopérinéale.
- ❍ C. Augmente les risques infectieux.
- ❍ D. Est une association dite redondante sur le plan mécanistique.
- ❍ E. Doit être proposée avec un immunosuppresseur associé.

Question 3

1 seule réponse exacte

D'après des données rétrospectives concernant l'association de thérapies avancées :

- ❍ A. L'efficacité clinique est de plus de 75 % dans les formes réfractaires.
- ❍ B. L'efficacité est supérieure dans les MICI avec manifestations extra-intestinales (MEI) que dans les formes réfractaires.
- ❍ C. Les risques infectieux nécessitant une hospitalisation sont d'environ 20 %.
- ❍ D. L'association du védolizumab à un anti-TNF paraît la plus efficace.
- ❍ E. L'association d'un JAK inhibiteur avec un modulateur de S1P obtient des réponses cliniques fortes dans les formes réfractaires.

Comment définir le succès thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales de manière à éviter un sur ou sous traitement ?

Laurent PEYRIN-BIROULET

Université de Lorraine, Avenue de la Foret de Haye, 54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY (France)
peyrinbiroulet@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents critères permettant de définir le succès thérapeutique
- Connaître les conséquences d'un sur ou sous traitement
- Savoir identifier les facteurs liés au patient et/ou à la maladie, devant faire appliquer ces critères de manières stricte ou non

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant et présentations orales :
Abbvie, Abivax, Adacyte, Alimentiv, Alfasigma, Amgen, Apini, Banook, BMS, Celltrion, Enthera, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Genentech, Gilead, Iterative Health, Janssen, Lilly, LifeMine, Medac, Morphic, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Oncodesign Precision Medicine, ONO Pharma, OSE Immunotherapeuthics, Par'Immune, Pfizer, Prometheus, Roche, Roivant, Samsung, Sandoz, Sanofi, Sorriso, Spyre, Takeda, Teva, ThirtyfiveBio, Tillots, Vectivbio, Vedanta, Ventyx.

MOTS-CLÉS

Succès thérapeutique ; Treat-to-Target ; Maladies inflammatoires chroniques intestinales.

ABRÉVIATIONS

MICI = maladies inflammatoires chroniques intestinales ;
T2T = Treat-to-Target.

Introduction générale

Au cours des deux dernières décennies, la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a considérablement évolué. L'arrivée des traitements biologiques et, plus récemment, des petites molécules a multiplié les options thérapeutiques et permis une rémission prolongée et une amélioration durable de la qualité de vie des patients.

En parallèle, les objectifs thérapeutiques ont évolué. Le simple contrôle des symptômes n'est plus considéré comme suffisant. Les médecins cherchent désormais la normalisation des biomarqueurs, la cicatrisation muqueuse, voire la rémission histologique ou transmurale. Ces objectifs de plus en plus ambitieux soulèvent de nouveaux défis.

L'approche *treat-to-target*, désormais intégrée dans les recommandations, a permis une prise en charge proactive et structurée (1). Elle a permis de mieux contrôler l'inflammation et possiblement d'éviter des complications à long terme. Mais cette approche n'est pas sans limites. En pratique, il reste difficile de définir ce qu'est un succès thérapeutique. Selon les critères choisis, elle peut entraîner une escalade thérapeutique inutile ou au contraire laisser progresser une inflammation infraclinique (2).

Dans un environnement où les traitements se diversifient et les profils de patients se complexifient, le clinicien doit jongler entre efficacité et sécurité. Définir le succès thérapeutique est donc devenu un enjeu pour éviter le sur- et le sous-traitement.

L'évolution du succès thérapeutique dans les MICI

Définir ce qu'est le succès thérapeutique dans les MICI n'est pas si simple. Cette définition oriente directement les décisions cliniques. Elle conditionne la manière d'évaluer la réponse, le moment où un traitement doit être intensifié ou, au contraire, allégé, ainsi que la durée d'exposition aux thérapies avancées.

Pendant des années, le succès reposait essentiellement sur le contrôle des symptômes : diminution de la fréquence des selles, disparition des douleurs abdominales et/ou des rectorragies, amélioration de la qualité de vie. Cette approche, intuitive et centrée sur le ressenti du patient, a longtemps semblé suffisante. Pourtant, les progrès des outils d'évaluation, notamment biologiques et endoscopiques, ont mis en évidence une différence entre le ressenti clinique et l'activité inflammatoire réelle.

Ainsi, de nombreux patients asymptomatiques présentaient encore une inflammation persistante (3). À l'inverse, certains malades rapportaient des symptômes persistants sans signe objectif d'activité inflammatoire (4).

Ces observations ont profondément modifié la conception de succès. Il ne s'agit plus seulement d'obtenir une amélioration clinique, mais d'atteindre un contrôle complet et durable de la maladie. Cette évolution a marqué la transition vers une approche proactive et personnalisée.

L'émergence d'une approche structurée et standardisée : le « treat-to-target »

Le concept de *treat-to-target* a été introduit pour structurer cette nouvelle approche (1). Il repose sur un principe simple : adapter le traitement jusqu'à atteindre des cibles définies évaluées régulièrement afin d'obtenir une rémission durable.

Cette stratégie a été renforcée par les résultats des essais cliniques comme CALM (5), qui ont démontré qu'un ajustement précoce et systématique du traitement selon des marqueurs objectifs améliorait significativement les taux de cicatrisation muqueuse. En revanche, l'impact de ces stratégies sur l'histoire naturelle de la maladie reste débattu.

L'adoption du *treat-to-target* a permis de passer d'une médecine réactive, centrée sur la gestion des poussées, à une médecine proactive, cherchant à prévenir la progression de la maladie avant l'apparition de lésions irréversibles.

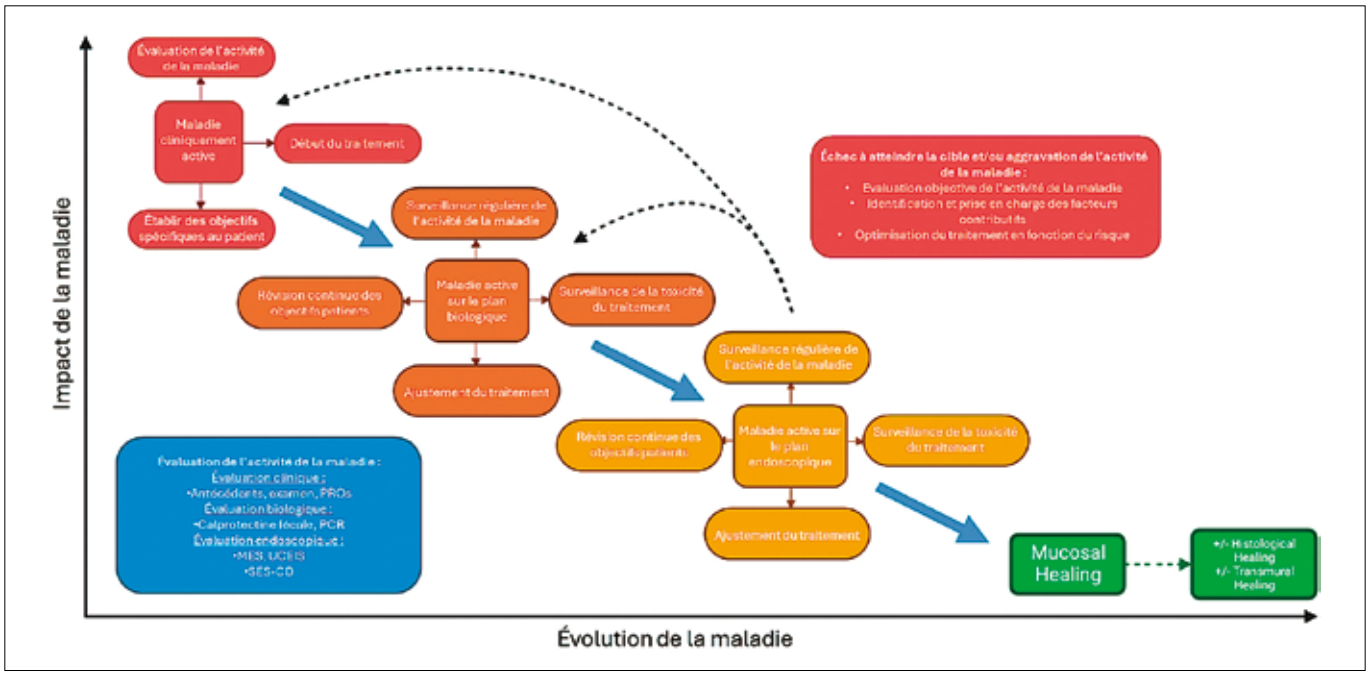
L'évolution des cibles thérapeutiques : STRIDE I et STRIDE II

L'approche *treat-to-target* a conduit à la formulation de recommandations internationales structurées, avec la publication du consensus STRIDE I (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) en 2015 (6), puis de sa mise à jour STRIDE II en 2021 (7).

Le consensus STRIDE I a marqué un tournant majeur en définissant des cibles de rémission clinique et endoscopique comme objectifs à atteindre. Cette double exigence a permis d'unifier les pratiques et d'améliorer la comparabilité des essais cliniques.

STRIDE II a affiné cette approche en distinguant des objectifs à court terme (rémission clinique et normalisation des biomarqueurs), à moyen terme (rémission endoscopique) et à long terme (prévention des complications et maintien de la qualité de vie) (7). En introduisant une hiérarchisation des cibles et des délais d'évaluation, il a facilité l'application du *treat-to-target* en pratique clinique.

Figure 1 : Schéma conceptuel du *treat-to-target* dans les MICI



[Figure adaptée de West *et al.* (1) ; PRO : Patient-Reported Outcomes ; PCR : Protéine C-Réactive ; MES : Mayo Endoscopic Score ; UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity ; SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease]

Toutefois, ces recommandations ont également révélé leurs limites (8). La définition de la rémission profonde reste hétérogène, et la poursuite systématique d'objectifs endoscopiques élevés n'est pas toujours réaliste ou nécessaire pour tous les patients. Certaines études ont montré que, bien que la cicatrisation muqueuse soit associée à une amélioration du pronostic et à une réduction du risque de rechute, cette association est moins forte selon les profils de patients (9-15).

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la persistance d'une activité histologique malgré une cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à un risque de rechute, ce qui souligne que la cicatrisation muqueuse n'est pas toujours synonyme de guérison profonde (14). L'un des concepts les plus discutés est celui de la *disease clearance* (16). Ce concept désigne la rémission clinique, endoscopique et histologique concomitante dans la rectocolite hémorragique. Il repose sur l'idée qu'un contrôle complet de l'inflammation à tous les niveaux (symptômes, muqueuse, tissu) pourrait se traduire par un meilleur pronostic à long terme. Cependant, cette cible demeure exigeante, souvent difficile à atteindre dans la pratique quotidienne, et n'est pas encore validée comme objectif thérapeutique standard. L'essai en court VERDICT permettra d'identifier quelle doit être la cible thérapeutique en pratique dans la RCH (17).

Dans la maladie de Crohn, comme montré dans les essais REACT II (18) et STARDUST (19), la stratégie du *treat-to-target* est probablement inutile dans les formes peu actives. La cicatrisation muqueuse évaluée par endoscopie ne reflète pas toujours la résolution de l'inflammation transmurale (10,15). La notion de *transmural healing* illustre également cette tendance à être de plus en plus ambitieux et donc à rendre de plus en plus difficile l'obtention d'un succès thérapeutique (9,15). Elle repose sur l'évaluation par imagerie de la cicatrisation complète de la paroi intestinale. Néanmoins, cette approche reste limitée par le manque de standardisation des méthodes d'évaluation et des définitions. L'étude du GETAID en cours TRENCH va pouvoir répondre à cette question.

Comprendre les risques de sur- et sous-traitement

Une définition trop ambitieuse du succès, appliquée uniformément à tous les patients, peut conduire à une escalade thérapeutique non justifiée. À l'inverse, une définition trop permissive du succès peut retarder une intervention nécessaire. Le *treat-to-target* mal appliqué peut ainsi basculer d'une sous-utilisation à une sur-utilisation des traitements (2).

Le sur-traitement, c'est-à-dire lorsqu'un patient reçoit une intensification sans bénéfice supplémentaire tangible, constitue une limite potentielle des stratégies *treat-to-target*. Les risques associés sont multiples, tant pour les patients, avec notamment les effets secondaires potentiels des traitements, que pour le système de santé (tableau 1).

Le sous-traitement survient quant à lui lorsqu'un traitement n'est pas optimisé malgré des signes d'inflammation persistante. Comme le rappellent Turner *et al.* (7), l'absence de réévaluation objective conduit à négliger des inflammations dites silencieuses, dont les conséquences apparaissent tardivement. Les risques de sous-traitement sont multiples et peuvent conduire à la persistance d'une activité inflammatoire, une destruction de la paroi intestinale, un cancer intestinal voire le décès des patients (tableau 2).

Implications pratiques pour le clinicien

La recherche du succès thérapeutique dans les MICI se traduit au quotidien par une succession de décisions où le risque de sur- et sous-traitement existe à chaque étape.

En pratique, le niveau d'ambition thérapeutique se définit à travers quatre axes principaux, en dehors de situations parti-

Tableau 1 : Risques de surtraitement chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (2)

Effets indésirables	**Infections**	• Infections courantes (digestives, respiratoires et urinaires) • Infections opportunistes : virus varicelle-zona (surtout chez les patients traités par inhibiteurs de JAK), *Mycobacterium tuberculosis*, VIH, virus Epstein-Barr, cytomégalovirus • Les facteurs de risque incluent le degré d'immunosuppression, maladie active, un âge avancé (> 65 ans), la malnutrition ou des comorbidités comme l'obésité.
	Cancers	• Maladies lymphoprolifératives et myéloprolifératives, principalement sous thiopurines (l'âge avancé et l'exposition au virus Epstein-Barr sont des facteurs de risque) • Autres cancers (Cancer de la peau : mélanome associé aux anti-TNF ; Cancer cutané non-mélanome associé aux thiopurines et au méthotrexate)
	Autres effets	• Troubles de la conduction cardiaque, œdème maculaire et élévation des enzymes hépatiques observés avec les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.
Coûts	**Pour le système de santé**	• Le surtraitement impose une importante charge économique aux systèmes de santé : - Les coûts des thérapies avancées dépassent désormais ceux des hospitalisations ou des interventions chirurgicales (dont la fréquence est en diminution) - Utilisation inappropriée des ressources médicales : hôpitaux de jour, mobilisation des ressources cliniques, médicales, d'imagerie et endoscopiques
	Pour les patients	• Les coûts supportés par les patients varient considérablement selon les pays ; les coûts peuvent représenter une charge financière à long terme • Des coûts de santé élevés peuvent altérer la qualité de vie des patients

Tableau 2 : Risques de sous-traitement chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (2)

Activité inflammatoire persistante	Au niveau local	• Lésions intestinales (maladies sténosantes et pénétrantes) pouvant nécessiter non seulement une résection, mais aussi des réinterventions en cas de récidive postopératoire, augmentant ainsi le risque de syndrome du grêle court • Moindre réponse aux thérapies avancées lorsqu'elles sont initiées tardivement • Colectomie, parfois en urgence, en cas de prise en charge sous-optimale de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique • La dysplasie et les néoplasies colorectales ou anales sont favorisées par une inflammation chronique active
	Au niveau systémique	• Événements thromboemboliques • Infections opportunistes • Maladies cardiovasculaires : l'inflammation systémique chronique persistante est associée au développement de l'athérosclérose, et les MICI confèrent un risque accru de maladie coronarienne (hazard ratio [HR] 2,85), conduisant à des événements ischémiques, principalement durant la première année suivant le diagnostic (incidence rate ratio 2,13) • Ostéoporose chez 14 à 42 % des patients, avec un risque accru de fracture chez 40 à 60 % d'entre eux • Troubles neurodégénératifs : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson (HR 1,43) et démence vasculaire • Anxiété et dépression chez plus de 40 % des patients • Impact négatif sur la qualité de vie des patients, notamment sur le sommeil, la fatigue et l'activité sexuelle
Décès	-	• Il existe un faible risque de mortalité en cas de prise en charge sous-optimale des patients atteints de colite aiguë grave

culières telles que la grossesse qui ne seront pas abordées ici :

- ***Importance de la séquence thérapeutique***

La figure 2 met en évidence une réalité bien connue : le taux de succès diminue progressivement à chaque ligne de traitement, même si l'impact d'un traitement antérieur dépend de la séquence thérapeutique : une exposition préalable aux anti-TNF a par exemple un impact significatif sur l'efficacité du vedolizumab alors qu'elle n'a peu, voire pas, d'impact sur celle des inhibiteurs de l'Interleukine-23. Il sera donc plus difficile d'obtenir une rémission profonde selon la séquence thérapeutique.

L'essai clinique STARTER du GETAID permettra de savoir quelle est la meilleure séquence thérapeutique dans la rectocolite hémorragique.

Les schémas de prise en charge présentés dans les figure 3 (maladie de Crohn) et figure 4 (rectocolite hémorragique) montrent que le succès thérapeutique repose moins sur le choix du traitement que sur le moment où il est introduit ou ajusté. Bien entendu, chaque patient avec une MICI étant unique, les décisions doivent se faire au cas par cas.

- ***Le stade d'évolution de la maladie***

Dans les formes précoces de maladie de Crohn, l'inflammation est encore réversible, et une stratégie ambitieuse et précoce augmente les chances de rémission profonde et de prévention des complications. Les études CALM, SONIC et REACT II soutiennent l'intérêt de cette approche proactive, en particulier chez les patients à haut risque (5,20,21).

L'essai PROFILE a montré que les taux de rémission sans corticoïdes et sans recours à la chirurgie à 48 semaines étaient de 79 % avec l'introduction précoce d'un anti-TNF (22).

Figure 2 : Taux de réponse aux différentes lignes de thérapies avancées après initiation d'un anti-TNF en première ligne dans les MICI [Figure adaptée de Temido *et al.* (2)]

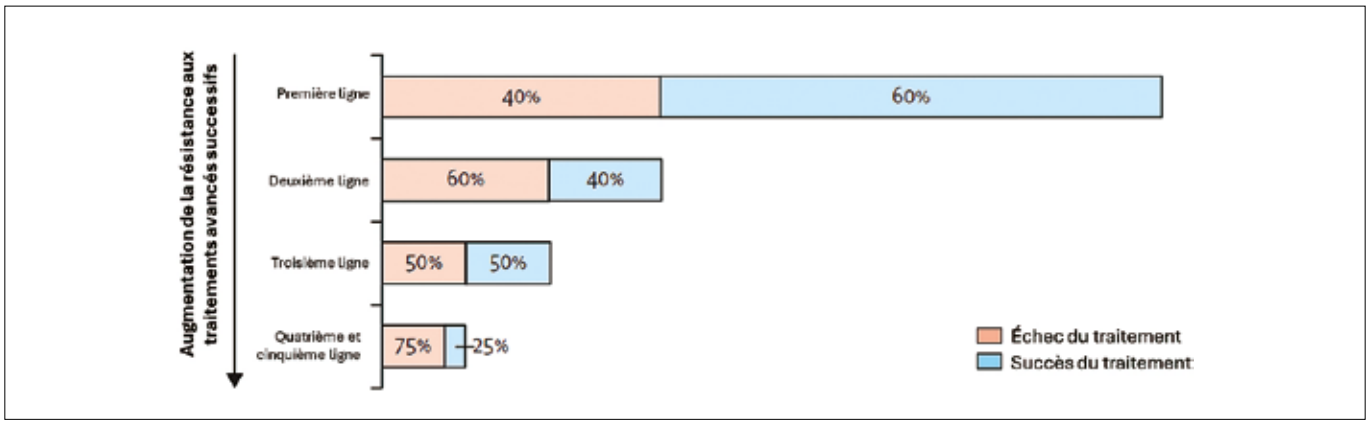
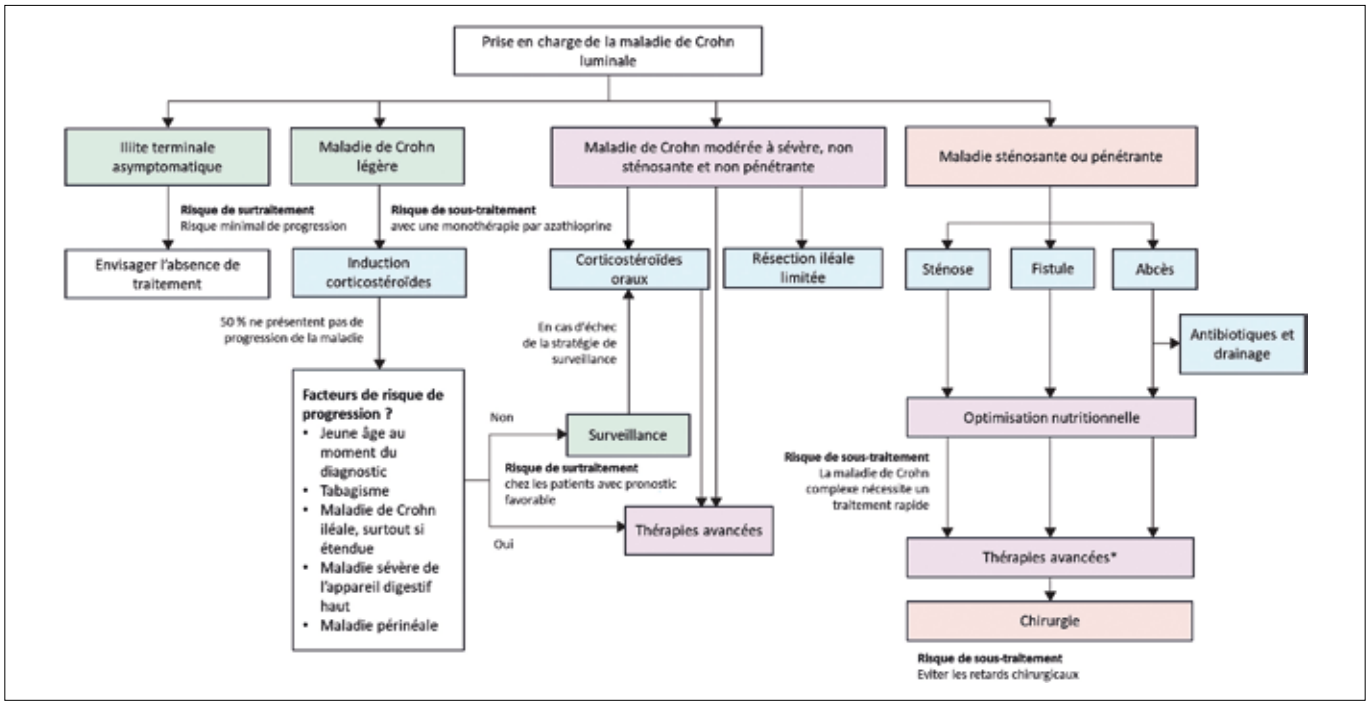
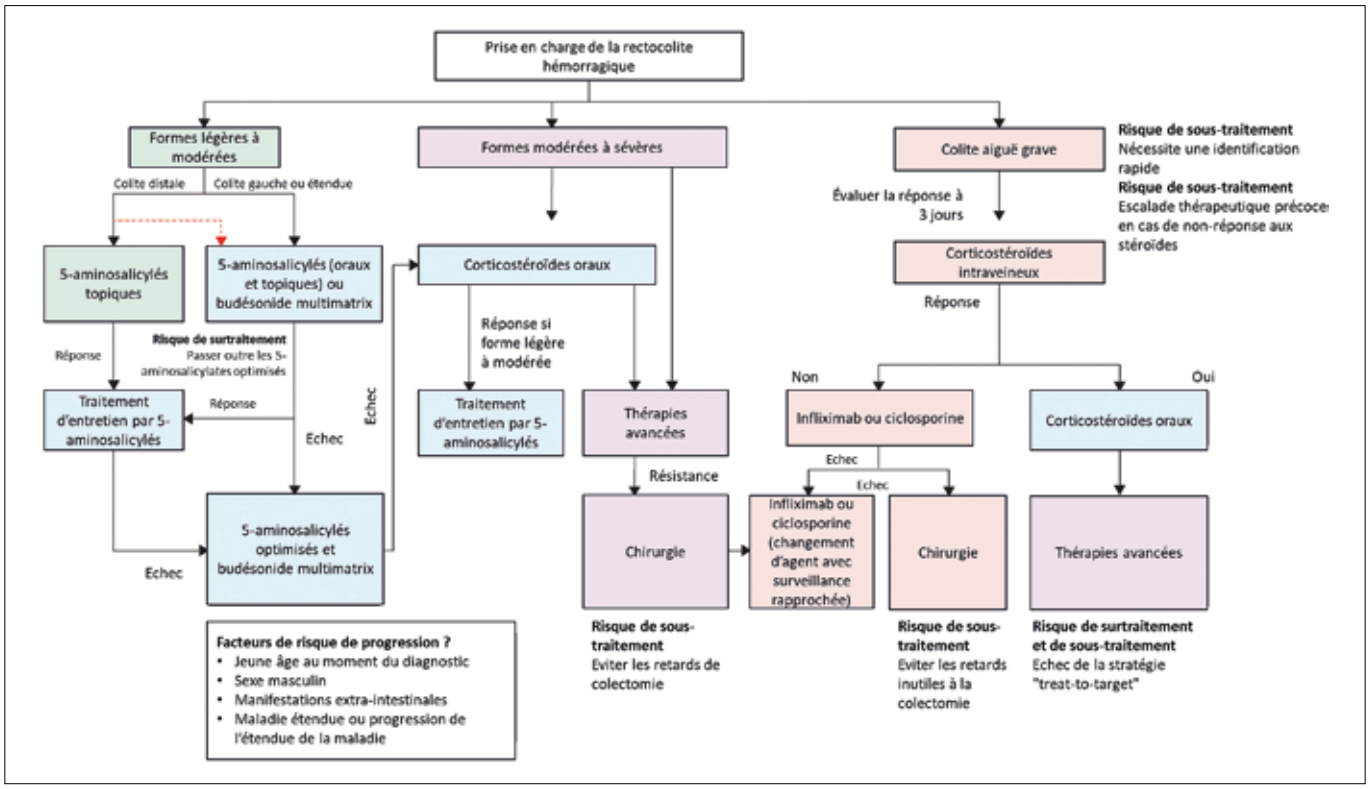


Figure 3 : Prise en charge de la maladie de Crohn et stratégies visant à réduire le surtraitement et le sous-traitement [Figure adaptée de Temido *et al.* (2)]



**Les thérapies avancées peuvent avoir un effet bénéfique dans les cas de sténoses inflammatoires et dans certains cas de maladies pénétrantes avant une intervention chirurgicale définitive.*

Figure 4 : Prise en charge de la rectocolite hémorragique et stratégies visant à réduire le sur-traitement et le sous-traitement [Figure adaptée de Temido *et al.* (2)]



Dans les formes tardives de maladie de Crohn, marquées par la fibrose, une destruction de la paroi intestinale (sténoses et/ou fistules), le succès thérapeutique doit être défini de manière plus réaliste et l'ambition revue à la baisse. L'objectif devient alors la stabilisation de la maladie, la prévention des rechutes et la préservation du capital intestinal. Dans ce contexte, viser une cicatrisation endoscopique complète peut être illusoire, voire délétère si cela conduit à une escalade thérapeutique injustifiée.

Tableau 3 : Facteurs associés à un pronostic favorable ou défavorable chez les patients atteints de MICI [Figure adaptée de Temido *et al.* (2)]

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Pronostic favorable	• Patient âgé au moment du diagnostic (> 40 ans) • Sexe féminin • Maladie colique • Extension limitée du tractus gastro-intestinal • Comportement non sténosant et non pénétrant • Ulcères superficiels au diagnostic	• Patient âgé au moment du diagnostic (> 40 ans) • Sexe féminin • Atteinte colique limitée • Activité endoscopique légère
Pronostic défavorable	• Patient jeune au moment du diagnostic (< 40 ans) • Sexe masculin • Tabagisme actif • Atteinte iléale ou iléo-colique • Maladie périnéale • Atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur • Atteinte étendue • Maladie sténosante ou pénétrante • Ulcères profonds à l'endoscopie au diagnostic • Nécessité de corticostéroïdes au moment du diagnostic	• Patient jeune au moment du diagnostic (< 40 ans) • Sexe masculin • Manifestations extra-intestinales (cholangite sclérosante primitive, arthrite, pyoderma gangrenosum) • Colite étendue • Progression de l'étendue de la maladie • Activité endoscopique sévère • Dépendance ou résistance aux corticostéroïdes • Longue durée de la maladie (> 10 ans)

Dans la rectocolite hémorragique, ce n'est pas la durée d'évolution de la maladie qui compte, mais la rapidité d'action. En effet, un orage cytokinique, dont l'un des meilleurs marqueurs est le taux de Protéine C-réactive et à l'origine entre autres d'une colite aiguë grave, peut survenir en quelques jours, voire quelques heures. Un contrôle rapide et profond de l'inflammation systémique en tapant fort est le seul moyen d'éviter des complications qui peuvent conduire à une hospitalisation, une chirurgie, voire un décès du patient. En cas de forme légère, modérée ou pas trop sévère, avec notamment un taux de Protéine C-Réactive normal, voire à peine élevé, la prise en charge repose sur une escalade thérapeutique rapide devenue « classique » en 2025.

- ***Le profil évolutif du patient***

Tous les patients atteints de MICI n'ont pas la même trajectoire évolutive. Repérer tôt les facteurs de pronostic (tableau 3) aide à déterminer le degré d'intensité du traitement à instaurer, même si à l'heure actuelle nous sommes loin de pouvoir prédire avec certitude l'évolution d'un patient donné lors du diagnostic de sa MICI, question pourtant fréquente lors de nos consultations.

Chez les patients à haut risque évolutif, il est justifié d'adopter une stratégie agressive, avec un objectif de rémission la plus profonde possible grâce à une stratégie du « top-down » comme montré dans l'essai PROFILE (22) et une surveillance rapprochée (tous les 3 à 6 mois). À l'inverse, les patients à faible risque évolutif peuvent bénéficier d'une stratégie plus prudente, fondée sur un suivi assez rapproché (tous les 6 à 12 mois) et une tolérance vis-à-vis d'une inflammation minime si celle-ci ne dure pas dans le temps. Cette adaptation dynamique du niveau d'ambition évite l'escalade systématique et préserve le potentiel thérapeutique à long terme en réduisant donc les risques de sur- et sous-traitement.

- ***Le terrain et le contexte global***

Avant toute décision thérapeutique, il est essentiel de considérer les comorbidités du patient (cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, etc.), car elles modulent le niveau de tolérance au risque. Chez les patients fragiles, l'objectif doit être réaliste et prudent.

Toutefois, il est important de noter qu'un âge avancé ne doit pas être un facteur de sous-traitement si le patient a peu ou pas de comorbidités. En d'autres termes, chez les patients âgés en bonne santé, une approche ambitieuse reste pertinente. À l'inverse, certains traitements tels que les thiopurines, les anti-TNF ou les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec précaution, notamment pour éviter les effets secondaires potentiels d'un sur-traitement.

- ***Quelques exemples pratiques (avis d'expert)***

Nous citerons ici quelques cas qui prêtent peu à discussion. Bien entendu, chaque patient avec une MICI étant unique, dans toutes les autres situations cliniques, l'expérience du praticien, qui peut s'aider si nécessaire d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui existe désormais dans *quasi* toutes les régions de France, la décision se fera au cas par cas pour éviter les sur- et sous-traitements.

Dans la maladie de Crohn, lorsqu'un patient présente uniquement quelques érosions aphtoïdes (moins de 5 ?), une attitude attentiste est recommandée avec une cure de budésonide en cas de localisation iléo-caecale ou corticoïdes systémiques en cas de localisation colique avec une surveillance par dosages de la Protéine C-Réactive et de la calprotectine fécale tous les 6 à 12 mois. Lorsqu'un patient présente une sténose et/ou fistule, il faut débuter un anti-TNF (infliximab ou adalimumab) en l'absence de contre-indication et de nécessité de recourir à la chirurgie. Dans les formes modérées à sévères non compliquées, le recours aux anti-TNF se fait de plus en plus précocement en prenant en compte les conditions de remboursement des

médicaments et les 4 critères cités plus haut (*Cf.* chapitre IV). En présence d'ulcères larges et/ou profonds, il est recommandé d'intensifier le traitement, surtout si ces lésions sont de localisation iléale, avec tout de même une exception : le patient en échec de toutes les thérapies avancées disponibles chez qui un changement thérapeutique n'est par définition pas envisageable. En cas d'ulcères non larges et non profonds, c'est du cas par cas.

Dans la rectocolite hémorragique, seule une Protéine C-Réactive élevée et/ou une colite aiguë grave doivent faire recourir d'emblée à une thérapie avancée. Dans toutes les autres situations, il suffit de respecter les conditions de remboursement de chaque médicament. Il faut intensifier le traitement en cas de score endoscopique MAYO à 2-3. En cas de score endoscopique MAYO à 1, malgré les recommandations STRIDE II, c'est du cas par cas en prenant en compte les 4 critères cités plus haut (*Cf.* chapitre IV). En cas de score endoscopique MAYO à 0, il ne faut pas intensifier le traitement quelle que soit l'activité histologique.

Conclusion

Définir le succès thérapeutique dans les MICI est devenu un enjeu central de la prise en charge moderne. À l'heure où les traitements sont de plus en plus efficaces mais aussi plus complexes, l'équilibre entre ambition et prudence est essentiel.

Le succès ne se résume plus à la disparition des symptômes ou à l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, ni même à une rémission histologique dans la rectocolite hémorragique ou une cicatrisation transmurale dans la maladie de Crohn qui feront tous deux l'objet d'une discussion intense lors du consensus à venir STRIDE III.

Nous entrons dans une ère de médecine clinique personnalisée et adaptative, qui replace le patient au centre de la stratégie thérapeutique et que l'on pourrait appeler le « treat-to-patient ». Dans les formes précoces et actives, la rapidité et l'ambition initiale conditionnent le pronostic à long terme (23). À l'inverse, les essais REACT II (Crohn) (21) et OPTIMISE (RCH) (24) démontrent que dans les formes légères à modérées, une approche *treat-to-target* stricte n'apporte pas de bénéfice significatif. La personnalisation ne se limite pas au choix du médicament, elle englobe la définition même du succès thérapeutique. Enfin, l'impact d'une stratégie thérapeutique ne peut se résumer à l'obtention d'une cible thérapeutique telle qu'une rémission quelle qu'elle soit. Leur impact sur l'histoire naturelle de la MICI, telle que définie dans le consensus SPIRIT (25), doit également être pris en compte si l'on veut parler d'un succès thérapeutique « total ».

Nos patients nous demandent parfois : « Pourquoi attendre avant de débuter le traitement le plus efficace ? ». Le risque de surtraitement doit être notre réponse. Une surveillance rapprochée par des tests non invasifs tels que la calprotectine fécale et l'échographie nous protège quant à elle d'un sous-traitement.

Références

1. West J, Tan K, Devi J, Macrae F, Christensen B, Segal JP. Benefits and Challenges of Treat-to-Target in Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 29 sept 2023;12(19).
2. Temido MJ, Honap S, Jairath V, Vermeire S, Danese S, Portela F, *et al.* Overcoming the challenges of overtreating and undertreating inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 4 févr 2025;S2468-1253(24)00355-8.
3. Moss AC. The meaning of low-grade inflammation in clinically quiescent inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. juill 2014;30(4):3659.
4. Tse CS, Singh S, Valasek MA, Neill J, Le H, Collins AE, *et al*. Prevalence and Correlations of Gastrointestinal Symptoms With Endoscopic and Histologic Mucosal Healing in Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 1 avr 2023;118(4):74851.
5. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al*. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 23 déc 2017;390(10114):277989.
6. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. sept 2015;110(9):132438.
7. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, *et al.* STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. avr 2021;160(5):157083.
8. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. Gastroenterology. avr 2022;162(5):142438.
9. Lafeuille P, Hordonneau C, Vignette J, Blayac L, Dapoigny M, Reymond M, *et al*. Transmural healing and MRI healing are associated with lower risk of bowel damage progression than endoscopic mucosal healing in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. mars 2021;53(5):57786.
10. Neurath MF, Vieth M. Different levels of healing in inflammatory bowel diseases: mucosal, histological, transmural, barrier and complete healing. Gut. nov 2023;72(11):216483.
11. Rath T, Atreya R, Bodenschatz J, Uter W, Geppert CE, Vitali F, *et al*. Intestinal Barrier Healing Is Superior to Endoscopic and Histologic Remission for Predicting Major Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: The Prospective ERIca Trial. Gastroenterology. févr 2023;164(2):24155.
12. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, *et al.* Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. Am J Gastroenterol. nov 2012;107(11):168492.
13. Bessissow T, Kron CM, Marcus V, Lemieux C, Laneuville J, Afif W, *et al*. Impact of Endoscopic and Histologic Activity on Disease Relapse in Ulcerative Colitis. Am J Gastroenterol. 1 oct 2022;117(10):16328.
14. Kevans D, Kirsch R, Dargavel C, Kabakchiev B, Riddell R, Silverberg MS. Histological Markers of Clinical Relapse in Endoscopically Quiescent Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 23 oct 2020;26(11):17229.
15. Geyl S, Guillo L, Laurent V, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Transmural healing as a therapeutic goal in Crohn's disease: a systematic review. Lancet Gastroenterol Hepatol. août 2021;6(8):65967.
16. D'Amico F, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, Kotze PG, Solitano V, *et al.* Disease Clearance as a New Outcome in Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Expert Consensus. Inflamm Bowel Dis. 3 juin 2024;30(6):100917.

17. Jairath V, Zou G, Wang Z, Adsul S, Colombel JF, D'Haens GR, *et al.* Determining the optimal treatment target in patients with ulcerative colitis: rationale, design, protocol and interim analysis for the randomised controlled VERDICT trial. BMJ Open Gastroenterol. 8 févr 2024;11(1):e001218.

18. Brierley R. UEG Week 2022. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 1 déc 2022;7(12):1080.

19. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, *et al*. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. avr 2022;7(4):294306.

20. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, *et al.* Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. Aliment Pharmacol Ther. avr 2015;41(8):73446.

21. Brierley R. UEG Week 2022. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 1 déc 2022;7(12):1080.

22. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, *et al.* A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2024;9(5):41527.

23. Sequier L, Caron B, Honap S, Caillo L, Altwegg R, Netter P, *et al.* Treatment sequencing in inflammatory bowel disease: Towards clinical precision medicine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 8 mars 2025;101994.

24. Danese S, Fiorino G, Vicaut E, Paridaens K, Ugur A, Clark B, *et al.* Clinical Trial: A Pragmatic Randomised Controlled Study to Assess the Effectiveness of Two Patient Management Strategies in Mild to Moderate Ulcerative Colitis-The OPTIMISE Study. J Clin Med. 30 août 2024;13(17).

25. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, SPIRIT-IOIBD study group. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. Gastroenterology. avr 2021;160(5):1452-1460.e21.

5

Les cinq points forts

- Le succès thérapeutique dans les MICI ne se résume plus à la disparition des symptômes, mais à un contrôle global et durable de la maladie.
- L'application trop rigide ou trop permissive du *treat-to-target* peut conduire au sur- ou au sous-traitement.
- Il faut adapter les objectifs thérapeutiques en tenant compte du risque évolutif, des comorbidités et du vécu du patient.
- Il faut réévaluer régulièrement les cibles thérapeutiques car leur pertinence évolue au cours de la maladie.
- Il faut impliquer le patient dans une décision partagée, en intégrant sa perception, ses priorités et ses préférences.

L'échographie digestive dans les MICI : un examen devenu indispensable ?

Clara YZET

CHU Amiens Picardie - Service hépato-gastroentérologie - 1 rue du Professeur Christian Cabrol - 80054 AMIENS Cedex (France)
Yzet.Clara@chu-amiens.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conditions techniques de réalisation d'une échographie digestive
- Connaître les lésions échographiques élémentaires au cours des MICI
- Connaître la place de l'échographie digestive pour le diagnostic de MICI
- Connaître la place de l'échographie digestive pour la surveillance
- Connaître la place de l'échographie digestive pour la recherche des complications

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie ; Sandoz ; Johnson&Johnson ; Pfizer ; Fuji.

MOTS-CLÉS

Echographie, Maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, suivi non invasif

ABRÉVIATIONS

MC : maladie de Crohn
RCH : rectocolite hémorragique
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, l'avènement des biothérapies a profondément modifié la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ce changement de paradigme a conduit à dépasser la simple évaluation clinique des symptômes pour viser des objectifs de rémission plus stricts, incluant la rémission endoscopique, voire la cicatrisation transmurale et histologique (1). La corrélation souvent faible entre les symptômes rapportés par les patients et l'activité inflammatoire réelle souligne la nécessité d'une évaluation objective et reproductible, reposant sur des marqueurs simples (2). Dans cette optique, la stratégie du *treat-to-target* s'impose aujourd'hui comme un modèle de prise en charge proactive : elle consiste à définir des cibles thérapeutiques précises et à adapter le traitement de façon dynamique pour les atteindre (1). Cette approche repose sur le principe du *tight control*, impliquant un suivi précoce, rapproché et rigoureux de la maladie afin d'optimiser la réponse thérapeutique, prévenir les complications et améliorer le pronostic à long terme (3). Dans cette perspective, les biomarqueurs non invasifs ont connu un essor considérable. La calprotectine fécale, bien que fortement corrélée à l'activité endoscopique, présente des limites liées à son acceptabilité par les patients (4-7). À l'inverse, l'échographie intestinale s'est imposée au fil des années comme un outil d'évaluation particulièrement pertinent, permettant d'apprécier à la fois l'activité inflammatoire et la rémission, tout en répondant aux impératifs de reproductibilité, d'accessibilité et de tolérance (7-11). Ces résultats disponibles à la consultation (définie comme « point-of-care » dans la littérature) permettent d'adapter les stratégies thérapeutiques en temps réel et d'intégrer pleinement le patient dans la démarche de traitement et de suivi (12).

Comment réaliser une échographie du tube digestif dans les MICI ?

Contrairement à l'échographie abdominale « classique », aucune préparation digestive n'est nécessaire. Le jeûne

Tableau 1 : Lésions élémentaires visibles en échographie

Épaisseur de la paroi	Normale≤3 mm
Couches de la paroi intestinale	Stratification conservée ou interrompue
Sténose	Réduction du diamètre de la lumière> 50 % par rapport à une anse intestinale adjacente normale, ou diamètre luminal< 1 cm. La dilatation pré-sténotique est définie comme une augmentation> 2,5 cm ou une augmentation du diamètre intestinal par rapport à une anse intestinale adjacente normale (figure 4) (16).
Fistule	Ligne hypoéchogène avec ou sans contenu hyperéchogène à l'extérieur de l'anse intestinale, entre deux anses ou entre une anse et l'organe adjacent (figure 5).
Phlegmon	Masse hypoéchogène mal délimitée au sein de la graisse mésentérique
Abcès	Lésion anéchogène arrondie, à paroi irrégulière, pouvant présenter des images hyperéchogènes en son sein, et un rehaussement postérieur (figure 5).
Adénopathies	Lésion arrondie ou triangulaire hypoéchogène.
Altération du tissu adipeux mésentérique	Tissu hyperéchogène homogène entourant les parois intestinales épaissies observées en coupe transversale ou facilement détecté lorsque l'épaississement du halo hyperéchogène de la graisse mésentérique autour de la paroi intestinale est plus important que l'épaississement de la paroi intestinale normale.
Vascularisation	Score de Limberg
0	Aucun signal Doppler (paroi intestinale normale, pas de vascularisation détectable)
1	Quelques signaux Doppler épars, indiquant une faible vascularisation
2	Vascularisation modérée avec plusieurs signaux Doppler visibles dans la paroi intestinale
3	Vascularisation marquée avec un signal Doppler abondant, dans la paroi et la graisse mésentérique

dans le cadre d'une stratégie « point-of-care » n'est pas indispensable pour visualiser les structures digestives. Elle est réalisée en décubitus dorsal avec deux types de sonde : une convexe à basse fréquence (1-6 MHz), qui permet d'avoir une vue panoramique et de débrouillage et une sonde linéaire de fréquence plus élevée (2-12 MHz) permettant une visualisation détaillée de la paroi intestinale et sa mesure précise. L'examen sera systématisé afin de couvrir l'ensemble du tube digestif. La dernière anse iléale est repérée au-dessus des vaisseaux iliaques droit et en continuité du cæcum. L'absence de péristaltisme et la présence d'haustrations à proximité de l'iléon en fosse iliaque droite permet de repérer le cæcum et la jonction iléo-cæcale. Le suivi du côlon droit à partir du cæcum permet de localiser le côlon transverse puis descendant, le sigmoïde se situe dans le pelvis (le plus souvent au-dessus des vaisseaux iliaques gauche), le rectum est visualisé en arrière de la vessie. Les anses grêliques sont visualisées de l'épigastre jusqu'au pelvis.

L'évaluation du tube digestif en échographie repose également sur le doppler, qui permet d'évaluer la vascularisation intestinale par une étude semi-quantitative (tableau 1).

L'échographie du tube digestif est réalisable par les médecins hépato-gastroentérologues français. Des formations en échographie spécialisée dans le tube digestif sont actuellement disponibles et un diplôme universitaire a récemment été créé. Cette formation d'une année à la fois théorique et pratique permet de s'initier à l'échographie dans les MICI. La courbe d'apprentissage est relativement rapide et la pratique d'environ 100 échographies tutorées est généralement nécessaire pour acquérir une autonomie (13,14).

Les lésions échographiques élémentaires dans les MICI

Les parois du tube digestif sont accessibles à l'exploration échographique, permettant d'identifier les différentes couches hyper et hypoéchogènes. De manière simplifiée, la 1re couche hypoéchogène correspond à la muqueuse, puis la couche hyperéchogène à la sous-muqueuse et la troisième couche hypoéchogène à la musculeuse (figure 1).

Figure 1 : Représentation échographique du tube digestif en coupe transversale

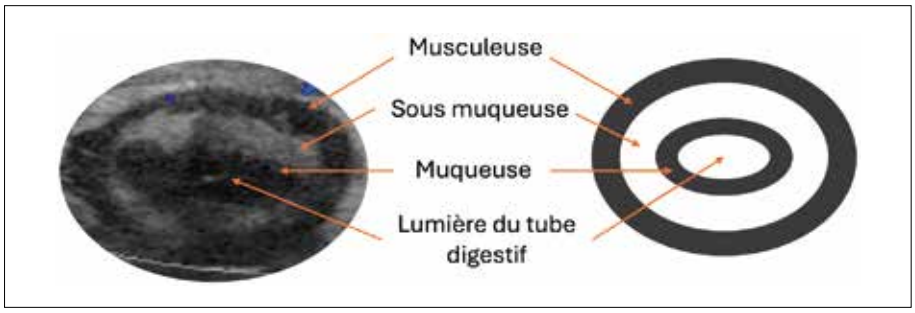


Figure 2 : Épaississement de la paroi intestinale de plus de 3 mm, graisse hyperéchogène péri intestinale

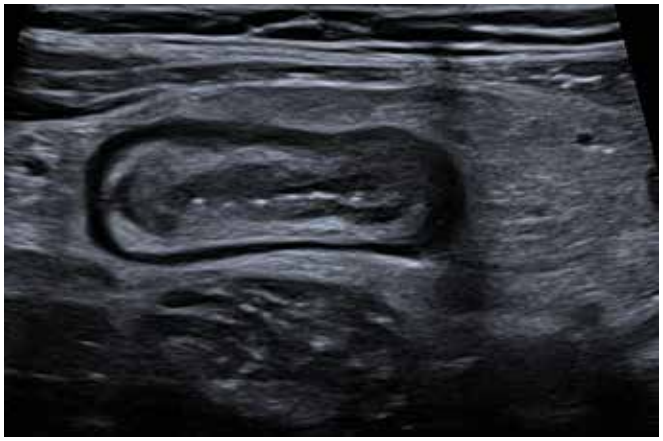


Figure 3 : Épaississement de la paroi intestinale avec prise de doppler de grade 2

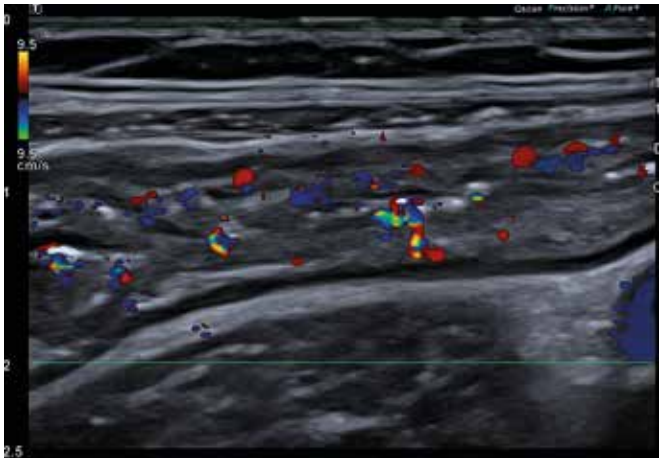
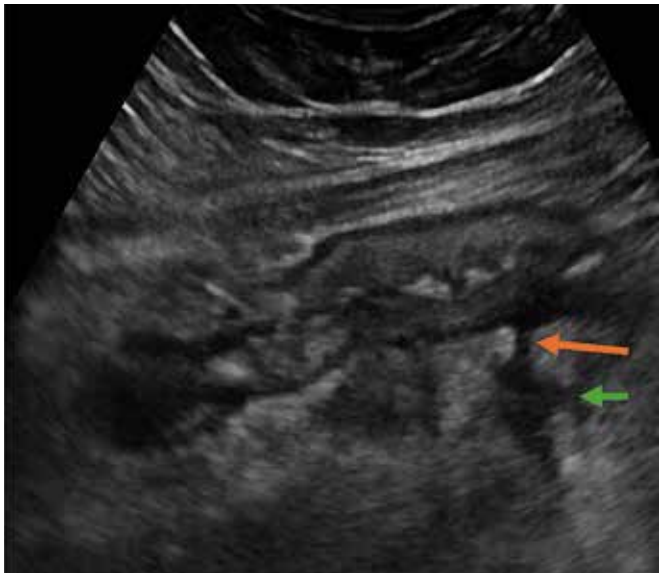


Figure 4 : Dilatation pré-sténotique

Que ce soit dans la rectocolite hémorragique (RCH) ou dans la maladie de Crohn (MC), les signes d'inflammation sont multiples. Les paramètres les plus reproductibles sont l'épaisseur

Figure 5 : Fistule (flèche orange) et abcès (flèche verte) compliquant une iléite terminale



pariétale et la prise de signal Doppler (15) (figures 2 et 3). Une épaisseur supérieure à 3 mm est considérée comme pathologique et signe une atteinte inflammatoire.

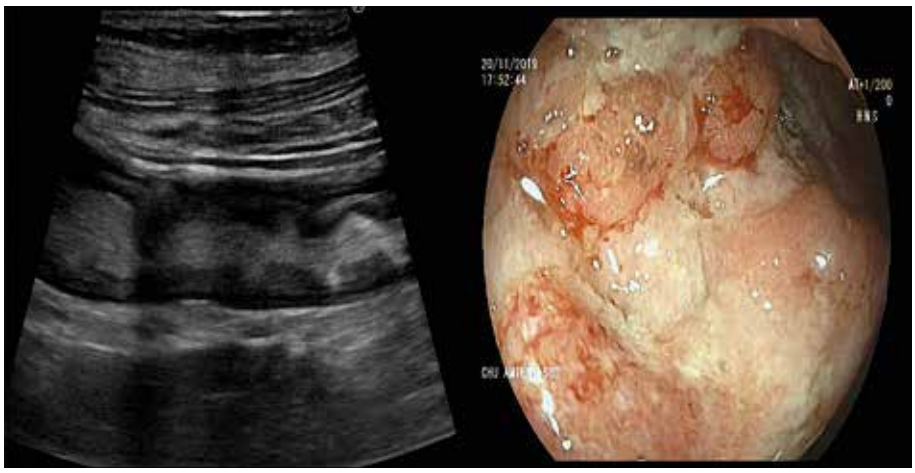
Les autres éléments à prendre en compte qui témoigne d'une inflammation locale ou loco-régionale sont : l'hyperéchogénicité de la graisse entourant la structure digestive détectée comme pathologique (figure 2), la présence d'adénopathies, une perte de la stratification pariétale, ainsi que des complications telles que les sténoses, fistules ou abcès (tableau 1). La localisation iléale ou iléo-colique, la discontinuité des lésions et la présence de certaines de ces complications comme les ulcérations transpariétales, les fistules ou abcès permettront de caractériser d'emblée la MICI et d'orienter vers une MC.

Les scores échographiques d'activité dans les MICI

Comme en endoscopie, des scores d'activité échographique ont été développés et validés (8,17-19). Dans la MC, le score BUSS (0,75 x épaisseur pariétale (mm) + 1,65 x doppler (doppler=1 si présent, ou =0 si absent) fait référence et a été validé par un consensus d'experts. Il est actuellement utilisé dans la plupart des essais thérapeutiques du fait de sa simplicité de calcul et de ses performances (sensibilité 80 %, spécificité 78 % pour détecter l'activité échographique), de sa validité et de la prédiction du risque de rechute de la maladie (8,20). Un score BUSS> 3,52 indique la présence d'une activité échographique, tandis qu'un score inférieur ou égal à ce seuil définit la rémission.

Dans la RCH, le score de Milan (Milan Ultrasound Criteria (MUC)), se calculant selon la formule **1,4 × épaisseur pariétale (mm) + 2 × Doppler (1 si présent, 0 si absent)**, est validé. Il permet de détecter une activité inflammatoire dans la RCH avec une sensibilité de 85 %, et une spécificité de 94 % (21,22) (figure 6). Un score MUC≤ à 6,2 est corrélé à un score Mayo endoscopique 0-1, tandis qu'un score≤ 4,3 correspond à score

Figure 6 : Corrélation entre activité échographique et endoscopique



Mayo 0. Plus simplement, la maladie est active si le résultat de l'échographie trouve un segment intestinal avec une épaisseur pariétale de plus de 3 mm avec un signal doppler, ou une épaisseur de plus de 4,3 mm sans prise de signal Doppler. Pour faciliter l'utilisation pratique de ces scores, des calculateurs en ligne sont disponibles pour simplifier leur emploi.

L'échographie pour le diagnostic des MICI

Le diagnostic de MICI repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques. Chez des patients avec des symptômes digestifs chroniques comme une diarrhée ou des douleurs abdominales, la réalisation d'une échographie intestinale mettait en évidence des lésions échographiques chez 69 % des malades diagnostiqués par la suite comme ayant une MICI (23). Néanmoins, un examen échographique normal ne permettait pas d'exclure totalement le diagnostic dans un contexte évocateur. Les patients avec une MICI non diagnostiquée étaient en majorité des rectites ou des formes endoscopiques légères avec des lésions superficielles sans traduction échographique. L'association du dosage de la calprotectine fécale et de l'échographie permettait d'augmenter la sensibilité du test. L'échographie est donc à considérer comme une aide rapide à la décision pour envisager d'autres examens d'imagerie ou une endoscopie, indispensable au diagnostic de certitude.

L'échographie au décours du bilan endoscopique initial permet de préciser la topographie des lésions inflammatoires et de rechercher des complications, avec une bonne sensibilité et une spécificité excellente, proche des examens d'imagerie de référence (11). Le nouveau consensus ECCO considère que l'échographie est une alternative à l'entéro-IRM ou à la VCE dans le bilan initial de MC. Néanmoins, l'évaluation de l'étendue des lésions grêliques en échographie à des performances significativement moins bonnes comparativement à l'entéro-MR (sensibilité et spécificité respectivement de 70 % et 81 % pour l'échographie et de 80 % et de 95 % pour l'enteroIRM ; p= 0,039) (11) et la visualisation des lésions inflammatoires du grêle proximal est moins performante qu'en vidéocapsule endoscopique. Dans ce contexte, et en raison des restrictions pré-citées, une entéro IRM est recommandée dans le bilan initial de la MC afin de préciser les lésions qui pourront ensuite être suivies par échographie.

Surveillance par échographie

Dans les nouvelles recommandations ECCO 2025, l'échographie intestinale occupe maintenant une place privilégiée dans la prise en charge des patients atteints de MICI (figures 6 bis et 7). Elle permet d'évaluer précocement l'activité de la maladie et d'adopter une démarche proactive d'optimisation

Figure 6 bis : Évaluation après initiation ou optimisation d'un traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique selon les recommandations ECCO 2025

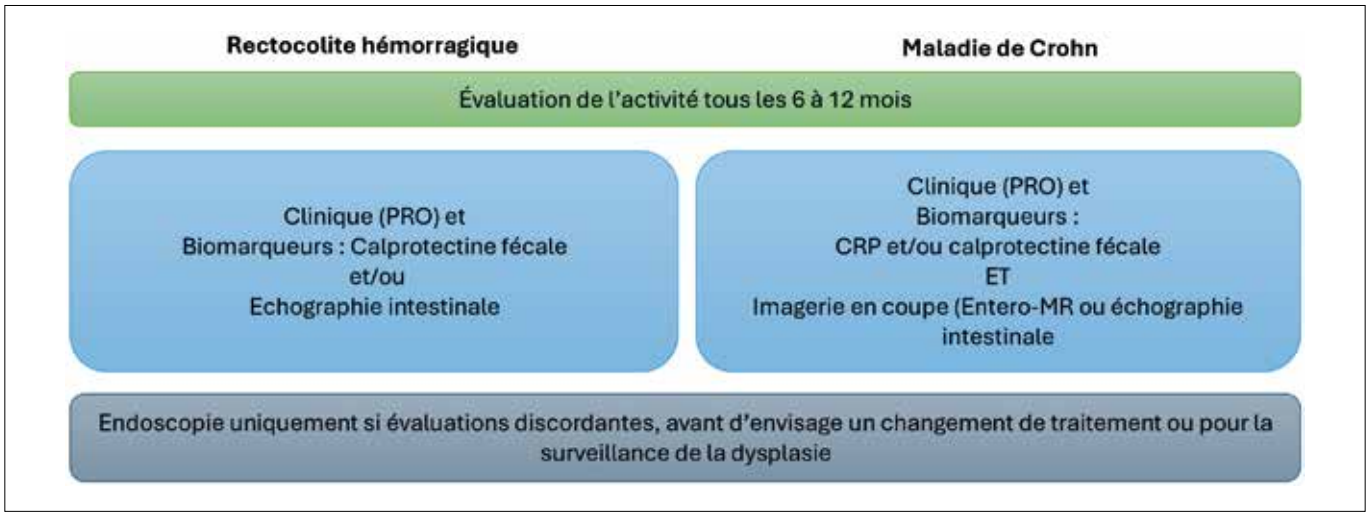
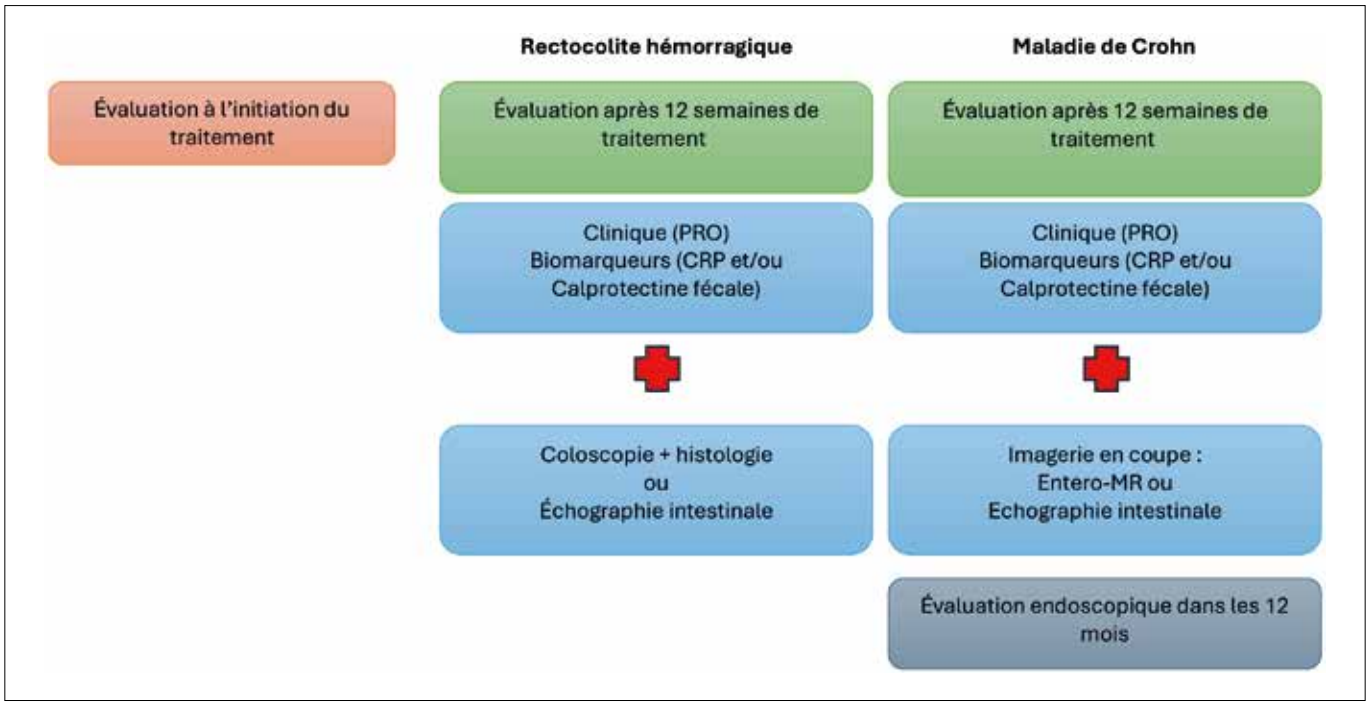


Figure 7 : Évaluation des MICI en rémission clinique, d'après les recommandations ECCO 2025



thérapeutique afin d'atteindre plus rapidement les objectifs de traitement, mais aussi d'améliorer la compréhension et l'implication des patients dans la gestion de leur maladie, avec une tendance à renforcer l'observance (12).

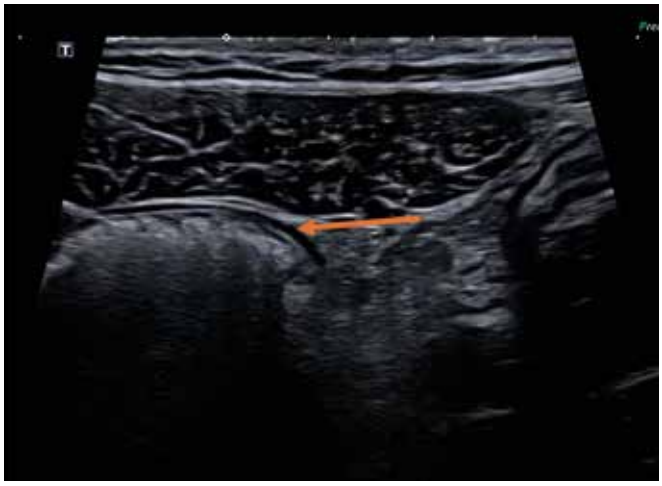
Suivi d'une maladie de Crohn

La bonne corrélation entre les lésions endoscopiques et les paramètres échographiques, l'amélioration ou la disparition des lésions échographiques sous traitement rendent cet outil indispensable. Comme en endoscopie, les lésions inflammatoires observées en échographie s'améliorent sous traitement, avec une diminution ou une normalisation de l'ensemble des lésions inflammatoires et notamment de l'épaisseur pariétale (9). Cette diminution des paramètres inflammatoires est observable dès le 1er mois dans la MC. Dans une étude prospective, multicentrique, l'absence de réponse aux semaines 4, 8 et 16 était associée à l'absence de réponse endoscopique à la semaine 48. Dans cette étude, à la 8e semaine de traitement, l'échographie permettait, quand elle ne montrait pas de diminution≥ 25 % de l'épaisseur pariétale, de prédire l'absence de réponse endoscopique avec une valeur prédictive négative de 73 % (24). Dans l'étude de De Voogd *et al*. une diminution de 18 % de l'épaisseur pariétale observée entre la 4e et 8e semaine après l'instauration du traitement ([AUROC] : 0,77, OR : 10,8, p= 0,01) et de 29 % entre la semaine 12 et 34 (AUROC : 0,83, OR : 37,5, p= 0,006] prédisait la réponse endoscopique définie comme une diminution du SES-CD≥ 50 % (25). À partir de ces données, la réponse échographique a été définie par un panel d'experts comme (1) soit une diminution≥ 25 % de l'épaisseur pariétale par rapport à l'échographie réalisée avant mise sous traitement, (2) soit la combinaison d'une diminution de l'épaisseur pariétale avec une diminution d'au moins un point de l'intensité du Doppler couleur ou des autres paramètres inflammatoires (3) soit une diminution du BUSS> 1,2 points (20).

L'utilisation précoce de l'échographie, couplée éventuellement à la calprotectine fécale pour en augmenter les performances (26) permet d'ajuster le traitement plus rapidement chez les patients non répondeurs dans les 3 premiers mois pour augmenter la probabilité d'atteindre l'objectif de cicatrisation.

La cicatrisation transmurale, évaluée en IRM (27,28), est également objectivable en échographie. Un consensus d'expert a proposé deux définitions de cette rémission transmurale : (1) une normalisation de l'épaisseur pariétale (≤ 3 mm), ou (2) une normalisation de plusieurs paramètres notamment l'épaisseur pariétale et le signal Doppler. Comme pour l'IRM, la cicatrisation transmurale échographique (figure 8) est associée à une diminution du risque de rechute, du recours à la corticothérapie, de l'hospitalisation et de la chirurgie et est supérieure à la réponse endoscopique exclusive pour prédire ces mêmes événements (29-31). Enfin, dans une perspective d'objectif

Figure 8 : Cicatrisation transmurale échographique (paroi intestinale< 3 mm, flèche orange)



thérapeutique plus ambitieux, la cicatrisation transmurale, lorsqu'elle s'accompagne d'une cicatrisation endoscopique complète, est associée à une réduction du risque de rechute à long terme de la maladie de Crohn (32).

Toutefois, selon les recommandations STRIDE II, la cicatrisation transmurale ne constitue pas à ce jour un objectif thérapeutique formel dans la MC, notamment en raison de l'absence d'essais d'intervention basés sur l'échographie. La place de l'échographie comme outil d'évaluation de cette cicatrisation transmurale fait actuellement l'objet d'investigations, notamment à travers l'essai randomisé VECTORS dans la MC. Cet essai a pour objectif principal d'évaluer si un suivi guidé par l'échographie permet d'atteindre plus fréquemment une réponse endoscopique associée à une rémission clinique sans corticoïdes. Cet essai permettra également de déterminer si l'ajout d'un suivi échographique après l'initiation du traitement, avec pour cible l'obtention d'une cicatrisation transmurale, est supérieur à une stratégie de surveillance fondée uniquement sur les paramètres cliniques et biologiques.

Le suivi post-opératoire des patients ayant bénéficié d'une résection iléo-caecale (RIC) a été évalué par échographie. Les seuils définissant la récidive échographique ne sont pas superposables à ceux observés chez les patients non opérés, et le repérage de l'anastomose peut s'avérer difficile en raison des modifications anatomiques. Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'échographie permettait de prédire la récidive endoscopique post-opératoire. Dans une étude rétrospective, un seuil de 3,4 mm pour l'épaisseur pariétale permettait de détecter une récidive endoscopique définie par un score de Rutgeerts≥ i2b avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 86 % (33). Une étude prospective multicentrique récente, ayant inclus 91 patients, a montré qu'une épaisseur pariétale≥ 3 mm au niveau de l'anastomose, dans l'année suivant la RIC associée à un taux de calprotectine fécale≥ 50 µg/g permettait d'identifier avec précision les patients présentant une récidive endoscopique (score de Rutgeerts≥ i2) (Spécificité 93 %, Sensibilité 65 %, Valeur prédictive positive 94 %, et négative 59 %) (34).

Suivi d'une RCH

L'étude TRUST-UC a montré que sous traitement par anti-TNF, l'ensemble des lésions visibles en échographie tendent à se normaliser (10). Cette diminution des paramètres inflammatoires peut être observée dès la 2e semaine dans la RCH. La diminution de l'épaisseur pariétale entre la semaine 6 et 12 est associée à la réponse endoscopique (25,35,36). Une diminution du score MUC de 2 points à 12 semaines de traitement permet de prédire la rémission endoscopique, définie par un MES≤ 1 avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 77 % (35). Une épaisseur pariétale≤ 3 mm à la semaine 6 prédit également la rémission endoscopique (OR, 25,1 ; P = 0,012) (25). La réponse échographique se définit par (1) une diminution d'au moins 25 % de l'épaisseur pariétale ou (2) une diminution du score MUC> 2 points entre les semaines 8-16 (20). La rémission échographique est définie comme (1) une normalisation de l'épaisseur pariétale (≤ 3 mm) et de tous les autres paramètres inflammatoires, ou (2) par la normalisation de l'épaisseur pariétale (≤ 3 mm) avec un signal Doppler côté 0 ou 1 ou (3) par un score MUC< 6,2 points qui correspond à un MES< 2 et d'un MUC< 4,3 points correspondant à un MES égal à 0. Comme dans la maladie de Crohn, la combinaison de marqueurs non invasifs – calprotectine fécale et échographie intestinale – pourrait améliorer les performances diagnostiques de l'échographie. En effet, l'association d'une épaisseur pariétale< 3 mm et d'une calprotectine fécale< 172 µg/g augmente la spécificité de 77 % à 94 % et la valeur prédictive positive de 72 % à 89 % pour la prédiction de la cicatrisation endoscopique (37).

La rémission histologique n'est pas encore considérée comme un objectif thérapeutique dans la RCH. Cependant, de nombreuses études suggèrent qu'elle est associée à une diminution du risque de complications à long terme. L'évaluation échographique de la rémission histologique est encore peu étudiée. Deux séries sur moins de 50 patients montrent une corrélation modérée entre échographie et histologie, mais l'association d'une rémission échographique avec une calprotectine fécale< 100 µg/g améliore les performances diagnostiques (38,39).

L'échographie pourrait également avoir un intérêt dans la gestion des colites aiguës graves, en raison de la précocité de modification des paramètres échographiques. L'évaluation échographique toutes les 48±24 h jusqu'à 6±1 jour a montré qu'une diminution de moins 20 % de l'épaisseur pariétale à J2±1 prédisait la survenue d'une cortico-résistance et la nécessité d'une escalade thérapeutique (sensibilité 73,7 %, spécificité 73 %, valeur prédictive négative 84,4 %, valeur prédictive positive 58,3 %) (40).

Suivi d'une grossesse chez une patiente MICI

En cas de grossesse le suivi repose principalement sur une surveillance clinique et biologique, incluant notamment le dosage de la calprotectine fécale. L'échographie intestinale est réalisable chez ces patientes, bien que la visualisation de l'iléon terminal au 3e trimestre soit limitée, en raison du développement utérin (1er *vs.* 3e trimestre : 91 % *vs.* 22 %, p< 0,0001). Le constat est le même pour le sigmoïde (1er *vs.* 3e trimestre : 96 % *vs.* 69 %, p= 0,023) (41). Tout au long de la grossesse, l'échographie permet de distinguer une maladie active d'une maladie quiescente avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 98 %.

Rechercher des complications de la MICI par échographie

Pour la détection des complications de la MC, l'échographie est un outil fiable. Une méta-analyse récente comparant les différentes modalités d'imagerie pour la détection des sténoses, abcès ou fistules montre que la sensibilité de l'échographie est de 81 % , 90 % et 87 % et la spécificité de 81 %, 90 %, et 87 %, proches de celle du scanner et de l'IRM (42).

En cas d'atteinte sténosante, la réponse échographique au traitement a été définie par un consensus d'experts, comme une disparition de la sténose, ou une dilatation présténotique< 2,5 cm (20). Pour les fistules, cette réponse est définie comme une disparition de celle-ci (20).

Une démarche écologique et un coût financier moindre

Les examens complémentaires dans les MICI sont coûteux. En France, l'empreinte carbone d'une coloscopie est estimée à 28,4 kg CO_2e (43), soit l'équivalent de 6,5 aller-retour Paris-Marseille en TGV ou de 131 km en voiture. À titre comparatif, l'impact carbone d'une échographie intestinale est nettement plus faible, estimé entre 0,5 et 1,5 kg CO_2e (hors transport) (44). En plus de cette faible empreinte, l'échographie permet de réduire le recours aux examens radiologiques, avec jusqu'à 80 % d'IRM évitées (34), générant une économie estimée de 1 097 $ par patient (38,39). L'accès à l'échographie est également plus rapide : dans une étude anglaise, le délai entre la demande d'examen complémentaire et l'instauration du traitement était de 46 jours lorsqu'une échographie avait été demandée contre 91 jours si une évaluation par IRM avait été préconisée (47). Il est à noter que l'échographie n'était pas réalisée par le gastroentérologue prenant en charge le patient ; ce délai pourrait donc être réduit à 0 jour si elle était effectuée à la consultation dans le cadre d'une stratégie « *point-of-care* ».

Limite de l'échographie

Malgré les atouts de l'échographie, il faut également en connaitre les limites. Premièrement, comme tout examen d'imagerie, l'échographie est opérateur-dépendant. Même si les éléments sémiologiques pour détecter l'activité (épaisseur de la paroi) sont très reproductibles, la recherche de complications (abcès, sténose, fistule) demande d'être plus aguerri. La réalisation de cet examen doit s'intégrer dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, en considérant notamment les symptômes et les biomarqueurs dans l'interprétation des résultats. Elle devrait toujours être réalisée avant l'initiation d'un traitement afin de déterminer la faisabilité d'un suivi échographique. En effet, dans l'étude TRUST-UC, un patient sur 10 ne présentait aucune lésion visible en échographie, et dans notre expérience, les patients avec des atteintes aphtoïdes superficielles n'ont pas de lésion visible à l'échographie. Une autre limite est l'atteinte rectale de RCH, pour laquelle les performances de l'approche transabdominale sont réduites, le rectum n'étant correctement visualisé que chez 20 % des patients (48). Néanmoins, chez ces patients, pour augmenter les performances de l'échographie pour détecter les patients en rémission, la combinaison à la calprotectine fécale a été étudiée (37). En l'absence de saignement, la combinaison d'une échographie normale (épaisseur de paroi< 3 mm et absence de prise de Doppler) et une calprotectine fécale< 172 µg/g permettait de classer correctement tous les patients en cicatrisation endoscopique. Une alternative en cours de développement est l'échographie transpérinéale. Les premières publications ont mis en évidence une excellente corrélation entre l'épaisseur de la paroi rectale et l'activité endoscopique, ainsi qu'une bonne capacité à évaluer la réponse au traitement, objectivée par la diminution de l'épaisseur pariétale du rectum (49,50). Enfin, la localisation exacte des lésions grêliques (en dehors de l'iléon terminal) est difficile et les performances de l'échographie sont moins bonnes que l'IRM. Ainsi, tout patient avec une atteinte grêlique devrait bénéficier d'une IRM ou d'une VCE pour préciser l'étendue exacte des lésions avant de proposer un suivi par échographie seule.

Conclusion

L'échographie intestinale s'impose aujourd'hui comme un outil performant et accessible pour l'évaluation de l'activité des MICI, le suivi de la réponse au traitement et la détection des complications. Validée par des recommandations internationales, elle constitue un examen complémentaire essentiel, permettant d'optimiser la prise en charge en temps réel tout en réduisant le recours aux examens invasifs. Son apprentissage, désormais simplifié, associé au coût modéré des appareils et au développement de structures de formation en France, favorise sa diffusion et son intégration dans la pratique clinique courante.

Remerciements : Mathurin Fumery, Franck Brazier

Références

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, *et al.* STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570–83.
2. Gracie DJ, Williams CJM, Sood R, Mumtaz S, Bholah HM, Hamlin JP, *et al.* Poor Correlation Between Clinical Disease Activity and Mucosal Inflammation, and the Role of Psychological Comorbidity, in Inflammatory Bowel Disease. American Journal of Gastroenterology. 2016 Apr;111(4):541–51.
3. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 23;390(10114):2779–89.
4. Bertani L, Blandizzi C, Mumolo MG, Ceccarelli L, Albano E, Tapete G, *et al.* Fecal Calprotectin Predicts Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Biological Therapies: A Prospective Study. Clin Transl Gastroenterol. 2020 May;11(5):e00174.
5. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2012 Dec;18(12):2218–24.
6. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(11):1929-1936.e1.
7. 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. Inflammatory Bowel Diseases. 2017 Aug;23(8):1425–33.
8. Allocca M, Craviotto V, Dell'Avalle C, Furfaro F, Zilli A, D'Amico F, *et al.* Bowel ultrasound score is accurate in assessing response to therapy in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Feb;55(4):446–54.
9. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, *et al.* Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;15(4):535-542.e2.

10. Maaser C, Petersen F, Helwig U, Fischer I, Roessler A, Rath S, *et al*. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. Gut. 2019 Dec 20;gutjnl-2019-319451.

11. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2018 June [cited 2018 June 27]; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125318301614

12. Friedman AB, Asthana A, Knowles SR, Robbins A, Gibson PR. Effect of point-of-care gastrointestinal ultrasound on decision-making and management in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Sept;54(5):652–66.

13. Bezzio C, Saibeni S, Vernero M, Furfaro F, Monteleone M, Ribaldone D, *et al.* The learning curve for using intestinal ultrasonography. Digestive and Liver Disease. 2024 Sept;56(9):1511–6.

14. Bove L, Meyer J, Collins M, Frampas E, Bourreille A, Le Berre C. Understanding the learning curve of intestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: A comparative study between novice, regular and expert. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2025 Mar;49(3):102548.

15. Novak KL, Nylund K, Maaser C, Petersen F, Kucharzik T, Lu C, *et al.* Expert Consensus on Optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Apr 6;15(4):609–16.

16. Lu C, Rosentreter R, Parker CE, Remillard J, Wilson SR, Baker ME, *et al.* International expert guidance for defining and monitoring small bowel strictures in Crohn's disease on intestinal ultrasound: a consensus statement. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2024 Dec;9(12):1101–10.

17. Novak KL, Kaplan GG, Panaccione R, Afshar EE, Tanyingoh D, Swain M, *et al*. A Simple Ultrasound Score for the Accurate Detection of Inflammatory Activity in Crohn's Disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2017 Nov;23(11):2001–10.

18. Novak KL, Nylund K, Maaser C, Petersen F, Kucharzik T, Lu C, *et al.* Expert Consensus on Optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Apr 6;15(4):609–16.

19. Sævik F, Eriksen R, Eide GE, Gilja OH, Nylund K. Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Jan 13;15(1):115–24.

20. Allocca M, Jairath V, Sands BE, Rubin DT, Caron B, Laurent V, *et al*. International consensus on the use of intestinal ultrasound in inflammatory bowel disease trials. Journal of Crohn's and Colitis. 2025 Sept 18;jjaf170.

21. Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, *et al*. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. Journal of Crohn's and Colitis [Internet]. 2018 Aug 4 [cited 2018 Nov 4]; Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy107/5066493

22. Allocca M, Filippi E, Costantino A, Bonovas S, Fiorino G, Furfaro F, *et al*. Milan ultrasound criteria are accurate in assessing disease activity in ulcerative colitis: external validation. United European Gastroenterol j. 2021 May;9(4):438–42.

23. Dubian S, Yzet C, Brazier F, Yzet T, Hautefeuille V, Decrombecque C, *et al.* Fecal calprotectin, intestinal ultrasound, and their combination for the diagnosis of inflammatory bowel disease. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2025 Mar;49(3):102549.

24. Kucharzik T, Wilkens R, D'Agostino MA, Maconi G, Le Bars M, Lahaye M, *et al.* Early Ultrasound Response and Progressive Transmural Remission After Treatment With Ustekinumab in Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023 Jan;21(1):153-163.e12.

25. De Voogd F, Bots S, Gecse K, Gilja OH, D'Haens G, Nylund K. Intestinal Ultrasound Early on in Treatment Follow-up Predicts Endoscopic Response to Anti-TNFα Treatment in Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2022 Nov 1;16(10):1598–608.

26. Yzet C, Brazier F, Hautefeuille V, Richard N, Decrombecque C, Sarba R, *et al*. Non-invasive evaluation of mucosal healing by intestinal ultrasound or fecal calprotectin is efficient in Crohn's disease: A cross-sectional study. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2024 Aug;48(7):102387.

27. Buisson A, Hordonneau C, Deepak P. Transmural Healing and MRI Remission: New Promising Therapeutic Targets in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(9):E44–5.

28. Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, Cortez-Pinto J, Rosa I, Da Silva JP, *et al*. Transmural Healing Is Associated with Improved Long-term Outcomes of Patients with Crohn's Disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2017 Aug;23(8):1403–9.

29. Zorzi F, Ghosh S, Chiaramonte C, Lolli E, Ventura M, Onali S, *et al*. Response Assessed by Ultrasonography as Target of Biological Treatment for Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020 Aug;18(9):2030–7.

30. Castiglione F, Imperatore N, Testa A, De Palma GD, Nardone OM, Pellegrini L, *et al*. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease: transmural healing compared with mucosal or no healing. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Apr;49(8):1026–39.

31. Vaughan R, Tjandra D, Patwardhan A, Mingos N, Gibson R, Boussioutas A, *et al*. Toward transmural healing: Sonographic healing is associated with improved long-term outcomes in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2022 July;56(1):84–94.

32. Yzet C, Brazier F, Derval E, Pricope D, Vaneslander P, Dejour V, *et al*. P0439 Ultrasound transmural healing reduces the risk of relapse in Crohn's disease patients with endoscopic mucosal healing: results of a prospective study. Journal of Crohn's and Colitis. 2025 Jan 22;19(Supplement_1):i948–i948.

33. Yebra Carmona J, Poza Cordón J, Suárez Ferrer C, Martín Arranz E, Lucas Ramos J, Andaluz García I, *et al*. Correlación entre la endoscopia y la ecografía intestinal para la evaluación de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn. Gastroenterología y Hepatología. 2022 Jan;45(1):40–6.

34. Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, Craviotto V, Aratari A, Bezzio C, *et al.* Noninvasive Assessment of Postoperative Disease Recurrence in Crohn's Disease: A Multicenter, Prospective Cohort Study on Behalf of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023 Nov;21(12):3143–51.

35. Allocca M, Dell'Avalle C, Furfaro F, Zilli A, D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Early Intestinal Ultrasound Predicts Long-Term Endoscopic Response to Biologics in Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis. 2023 Nov 8;17(10):1579–86.

36. De Voogd F, Van Wassenaer EA, Mookhoek A, Bots S, Van Gennep S, Löwenberg M, *et al*. Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. Gastroenterology. 2022 Dec;163(6):1569–81.

37. Yzet C, Meudjo E, Brazier F, Hautefeuille V, Moreau C, Robert C, *et al.* Intestinal Ultrasound, Fecal Calprotectin, and Their Combination to Predict Endoscopic Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Real-Life Cross-Sectional Study. Inflammatory Bowel Diseases. 2025 May 12;31(5):1231–6.

38. De Voogd F, Van Wassenaer EA, Mookhoek A, Bots S, Van Gennep S, Löwenberg M, *et al*. Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. Gastroenterology. 2022 Dec;163(6):1569–81.

39. Goodsall TM, Day AS, Andrews JM, Ruszkiewicz A, Ma C, Bryant RV. Composite Assessment Using Intestinal Ultrasound and Calprotectin Is Accurate in Predicting Histological Activity in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. Inflammatory Bowel Diseases. 2024 Feb 1;30(2):190–5.

40. Ilvemark JFKF, Wilkens R, Thielsen P, Dige A, Boysen T, Brynskov J, *et al.* Early Intestinal Ultrasound Predicts Intravenous Corticosteroid Response in Hospitalised Patients With Severe Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis. 2022 Nov 23;16(11):1725–34.

41. De Voogd F, Joshi H, Van Wassenaer E, Bots S, D'Haens G, Gecse K. Intestinal Ultrasound to Evaluate Treatment Response During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2022 July 1;28(7):1045–52.

42. Pruijt MJ, De Voogd FAE, Montazeri NSM, Van Etten-Jamaludin FS, D'Haens GR, Gecse KB. Diagnostic Accuracy of Intestinal Ultrasound in the Detection of Intra-Abdominal Complications in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2024 June 3;18(6):958–72.

43. Lacroute J, Marcantoni J, Petitot S, Weber J, Levy P, Dirrenberger B, *et al.* The carbon footprint of ambulatory gastrointestinal endoscopy. Endoscopy. 2023 Oct;55(10):918–26.

44. Massironi S, Zilli A, Furfaro F, Allocca M, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, *et al.* Systematic Review: Ultrasound Goes Echo—Decarbonising Inflammatory Bowel Disease Care Through Intestinal Ultrasound. Aliment Pharmacol Ther. 2025 Sept 23;apt.70385.

45. Cai S, Lim CT, Tan YY, Tay YX, Cheong EHT, Tan MTK. Intestinal ultrasound for Crohn's disease: A single-centre experience in cost and carbon emissions reduction through transdisciplinary collaboration. Radiography. 2025 Aug;31(5):103114.

46. Tan YY, Cheong EHT, Lim CT, Cai S, Tay SW, Leong JWH, *et al.* Clinical and environmental impact of intestinal ultrasound for inflammatory bowel disease: a tertiary centre experience in Southeast Asia. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2025 Sept 2;60(9):889–99.

47. Radford SJ, Abdul-Aema B, Tench C, Leighton P, Coad J, Moran GW. Substantial cost savings of ultrasound-based management over magnetic resonance imaging-based management in an inflammatory bowel disease service. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2024 June 2;59(6):683–9.

48. Bots S, Nylund K, Löwenberg M, Gecse K, D'Haens G. Intestinal Ultrasound to Assess Disease Activity in Ulcerative Colitis: Development of a novel UC-Ultrasound Index. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Aug 2;15(8):1264–71.

49. Sagami S, Kobayashi T, Aihara K, Umeda M, Odajima K, Morikubo H, *et al.* Early improvement in bowel wall thickness on transperineal ultrasonography predicts treatment success in active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2022 May;55(10):1320–9.

50. Sagami S, Kobayashi T, Aihara K, Umeda M, Morikubo H, Matsubayashi M, *et al.* Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 June;51(12):1373–83.

5

Les cinq points forts

- L'échographie intestinale est un outil non invasif, bien accepté et permettant une adaptation thérapeutique en temps réel chez les patients atteints de MICI.
- L'activité inflammatoire des MICI est visible en échographie et les deux paramètres les plus reproductibles sont l'épaisseur pariétale et la prise de contraste Doppler.
- Les données échographiques sont corrélées aux données endoscopiques pour détecter l'inflammation ou la rémission.
- L'évaluation précoce (à 3 mois) de la réponse après initiation ou optimisation d'un traitement doit comprendre la réponse clinique et des marqueurs objectifs (CRP, calprotectine fécale, échographie intestinale).
- La cicatrisation transmurale échographique est associée à une diminution des complications à long terme dans la maladie de Crohn.

NOTES

Quand et comment prescrire l'etrasimod dans la RCH ?

Patrick FAURE

Clinique Pasteur Toulouse, 45 avenue de Lombez, BP 27617 - 31076 TOULOUSE cedex 3 (France)
pfaure@clinique-pasteur.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des modulateurs de sphingosine 1 phosphate
- Savoir positionner l'etrasimod dans la prise en charge de la RCH
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les principaux éléments de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie ; Amgen ; Celltrion ; Fresenius Kabi ; Johnson&Johnson ; Lilly ; Pfizer ; Sandoz ; Takeda ; Tillotts ; Dr Falk ; Ferring.

MOTS-CLÉS

Etrasimod ; RCH ; Thérapeutique.

ABRÉVIATIONS

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ;
MEI : Manifestation extra intestinale ; RCH : Rectocolite Hémorragique
S1P : Sphingosine-1-phosphate
S1PR : Récepteur de la sphingosine-1-phosphate
S1P1R–S1P5R : Récepteurs 1 à 5 de la sphingosine-1-phosphate
TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha
JAKi : Inhibiteurs des Janus Kinases
5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
mMS : Modified Mayo Score
FDA : Food and Drug Administration
BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
ECG : Électrocardiogramme
NFS : Numération Formule Sanguine
CRP : C-Reactive Protein
ALAT : Alanine Aminotransférase
ASAT : Aspartate Aminotransférase
LSN : Limite Supérieure de la Norme
VZV : Virus Varicelle-Zona
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
HAS : Haute Autorité de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
EMA : European Medicines Agency
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
SMR : Service Médical Rendu
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation
DDW : Digestive Disease Week
CCNM : Cancer cutané non mélanocytaire

Introduction

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse colique dont la pathogenèse implique un déséquilibre complexe entre les facteurs environnementaux, microbiotiques, génétiques et immunitaires. Une composante centrale de cette inflammation est le recrutement anormal de lymphocytes T dans la muqueuse intestinale, où ils participent à une inflammation chronique. Les modulateurs des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) représentent une **classe émergente de petites molécules orales** qui ciblent spécifiquement la **migration des lymphocytes T** en agissant sur leur sortie des organes lymphoïdes secondaires vers les tissus inflammés. Deux molécules sont aujourd'hui disponibles dans la RCH : l'**ozanimod** et l'**etrasimod** mais en France, seul l'etrasimod a obtenu un remboursement (1,2).

Mécanismes d'action des modulateurs de sphingosine 1 phosphate

La RCH est caractérisée par une inflammation continue de la muqueuse colique. Un élément clé dans la cascade inflammatoire est le recrutement **des lymphocytes T** vers la muqueuse intestinale qui dépend des **molécules d'adhésion (intégrines)**, mais aussi du **chimiotactisme induit par le gradient de la sphingosine-1-phosphate (S1P)** entre les ganglions lymphatiques et le sang (2).

La **S1P** est un **lipide bioactif**, métabolite de la céramide, qui agit à l'intérieur de la cellule ou dans le milieu extra cellulaire. Elle est présente en grande quantité dans le plasma et la lymphe. La S1P exerce ses fonctions après sa liaison à 5 récepteurs couplés aux protéines G (S1P1R à S1P5R). L'expression et les fonctions de ces cinq récepteurs sont détaillées dans le tableau 1.

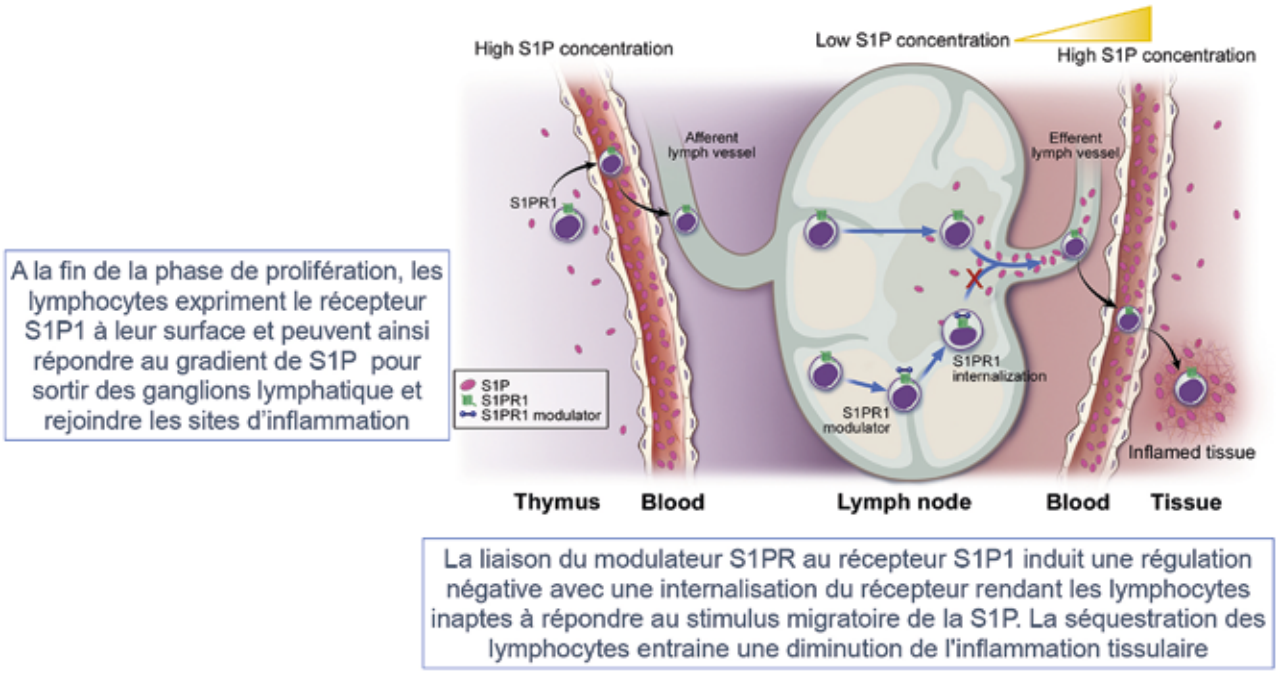
Les récepteurs S1P1 à S1P3 sont largement exprimés, tandis que les récepteurs S1P4 et S1P5 sont limités à certains types cellulaires. Ces récepteurs participent à de nombreux processus physiologiques, notamment dans la régulation du système immunitaire, cardiovasculaire et nerveux. Le blocage de ces récepteurs par **les modulateurs des récepteurs de S1P** (S1PR) nécessite des précautions, en particulier concernant leur effet sur les récepteurs S1P1, 2 et 3 et les implications cardiovasculaires (2,3,4).

Tableau 1 : caractéristiques des Récepteurs S1P (2,3,4,5)

Type de Récepteur	$S1P_{1R}$	$S1P_{2R}$	$S1P_{3R}$	$S1P_{4R}$	$S1P_{5R}$
Expression	ubiquitaire Cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, neuronales et cardiomyocytes.	ubiquitaire Cellules immunitaires, musculaires lisses, cardiomyocytes.	ubiquitaire Cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, cardiomyocytes, neuronales.	Restreinte, tissus lymphoides Cellules immunitaires	Restreinte Cellules immunitaires neuronales et rate
Fonction	Circulation/migration lymphocytaires, angiogenèse, Intégrité endothéliale, reperfusion des cardiomyocytes, neurogénèse	Régulation du tonus vasculaire (contraction), inhibition de la migration, dégranulation des mastocytes, système vestibulaire et auditif, reperfusion des cardiomyocytes	Régulation du rythme cardiaque, du tonus vasculaire (relaxation), survie des cardiomyocytes	Migration des cellules dendritiques et sécrétion de cytokine	Survie des oligodendrocytes matures myélinisants, sortie de Cellules NK

Figure 1

Les modulateurs de S1PR régulent la séquestration des lymphocytes T au niveau gangionnaire d'après Wang J APT 2022 Fevr.; 55(3):227-291



A la fin de la phase de prolifération, les lymphocytes expriment le récepteur S1P1 à leur surface et peuvent ainsi répondre au gradient de S1P pour sortir des ganglions lymphatique et rejoindre les sites d'inflammation

La liaison du modulateur S1PR au récepteur S1P1 induit une régulation négative avec une internalisation du récepteur rendant les lymphocytes inaptes à répondre au stimulus migratoire de la S1P. La séquestration des lymphocytes entraine une diminution de l'inflammation tissulaire

Lorsque la S1P se lie à son récepteur, ce dernier interagit avec une protéine G capable d'activer différents effecteurs cellulaires. Peu de temps après l'activation des récepteurs, ils sont phosphorylés ce qui entraîne leur découplage fonctionnel et leur **internalisation** par des endosomes. Les récepteurs internalisés peuvent être soit recyclés vers la membrane plasmique ou soit dégradés.

Le **récepteur S1P1 (S1P1R)** est crucial pour **la migration** des lymphocytes T des ganglions lymphatiques vers la circulation périphérique. Cette migration lymphocytaire est régulée par l'expression du récepteur S1P1 et dépend d'un gradient de S1P (concentration plus élevée dans le plasma ou la lymphe que dans les tissus ou les ganglions). La reconnaissance de S1P par les récepteurs S1P1 incite la migration des lymphocytes T naïfs vers la lymphe en suivant le gradient de S1P. En présence de fortes concentrations de S1P dans la circulation, le récepteur S1P1R est réprimé, ce qui permet aux lymphocytes de quitter à nouveau la circulation sanguine pour entrer dans d'autres ganglions lymphatiques. En cas de rencontre avec un antigène étranger dans les ganglions lymphatiques, les lymphocytes T naïfs s'activent entraînant une diminution transitoire de l'expression du récepteur S1P1R qui empêche les lymphocytes de répondre au signal de sortie de S1P et les piègent dans les ganglions. À la fin de la phase de prolifération, les lymphocytes expriment à nouveau le S1PR à leur surface et peuvent ainsi répondre au gradient de S1P pour quitter les ganglions lymphatiques et rejoindre les sites d'inflammation (2,5).

Le **blocage fonctionnel du récepteur S1P1 par des agonistes ou modulateurs** biostables **(S1P1M)** entraîne son internalisation qui empêche son recyclage et induit **la séquestration des lymphocytes (naïfs ou activés) dans les ganglions lymphatiques**, en les rendant inaptes à répondre au stimulus migratoire de la S1P. La séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques entraîne une **lymphopénie** (témoin de la rétention lymphocytaire dans les ganglions) et **réduit l'inflammation** par la diminution du nombre de lymphocytes sur les sites inflammatoires. Ainsi, S1P est une cible stratégique pour induire la séquestration des lymphocytes dans les ganglions.

La figure 1 illustre la migration lymphocytaire (2,5).

Efficacité et tolérance de l'etrasimod dans la RCH

L'etrasimod est un modulateur sélectif des récepteurs S1P1,4,5 évalué dans la RCH modérée à sévère. L'efficacité a été confirmée dans l'essai de phase 2b **OASIS** et les essais pivots de phase 3 **ELEVATE UC 12 et 52** (6,7,8,9).

ELEVATE UC 12 et **UC 52** sont 2 études indépendantes multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'étrasimod à 2 mg/jour per os. Les patients inclus de 16 à 80 ans présentaient une RCH active modérée à sévère, définie par un score Mayo modifié (mMS) compris entre 5 et 9, avec un sous-score endoscopique≥ 2.

ELEVATE UC 52 est un essai multicentrique de conception « treat-through », avec une phase d'induction de 12 semaines suivie d'une phase de maintenance jusqu'à 52 semaines, sans re-randomisation. Ce schéma d'étude se rapproche ainsi plus de la vie réelle et permet de mettre en évidence les répondeurs tardifs après S12 (le pourcentage de patients en rémission clinique passant de 27 % à 32 %). En revanche, pour le traitement d'entretien avec ce type d'étude, il n'est pas possible de déterminer s'il est possible de réduire la dose ou d'arrêter le traitement en cas de rémission.

Le **critère de jugement principal** était la proportion de patients en **rémission clinique** à la fin de la phase d'induction dans les deux études, et la phase d'entretien pour l'étude ELEVATE UC 52. La rémission clinique était définie selon les critères de la FDA : mMS≤ 2, aucun sous-score> 1, sous-score rectal≤ 1, et sous-score de fréquence des selles≤ 1 ou diminution≥ 1 point par rapport à l'inclusion. Les **critères secondaires hiérarchisés** incluaient la cicatrisation endoscopique (Mayo Score≤ 1), la rémission symptomatique, un score composite endo-histologique et endoscopique, et pour UC 52, la rémission sans corticoïdes et la rémission prolongée (à S12 et S52).

Résultats d'efficacité (6,8,9)

Induction de la rémission à S12

Dans l'étude OASIS, la rémission clinique à 12 semaines (S12) était significativement plus fréquente sous etrasimod 2 mg/j que sous placebo (16,9 % *vs*. 6,0 % ; p< 0,05).

Dans ELEVATE UC 12 (n= 354), la rémission clinique à S12 a été atteinte chez 25 % des patients sous etrasimod *vs*. 15 % sous placebo (p= 0,026) et dans ELEVATE UC 52 (n= 433) chez 27 % des patients sous etrasimod *vs*. 7 % sous placebo (p< 0,0001, Δ **19,75 %**).

Maintien de la rémission (entretien) ELEVATE UC52

À 52 semaines, **la rémission clinique** était maintenue chez 32 % des patients traités *vs*. 7 % sous placebo (Δ 25,4 %, OR 6,54 ; p< 0,0001).

Les critères secondaires

Le traitement par étrasimod a permis une **amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires** dans les 2 études (rémission endoscopique, rémission symptomatiques et endo-histologiques) ainsi qu'une rémission sans corticoïde à la semaine 52 dans ELEVATE UC 52. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

De façon intéressante, la réponse symptomatique était significativement supérieure par rapport au placebo dès la semaine 2 dans l'étude ELEVATE UC 52 et dès la semaine 4 dans ELEVATE UC 12, suggérant que l'etrasimod est une molécule d'action rapide.

La sévérité initiale de la maladie (mMS : 5-7 modéré ou mMS 8-9 : sévère) n'impacte pas le résultat de la réponse clinique à la semaine 12 et le profil de tolérance de l'etrasimod dans l'analyse post-hoc ELEVATE (10).

Une autre analyse post-hoc du programme ELEVATE s'est intéressée à la clairance de la maladie (disease clearance = rémissions associées endoscopique + histologique + symptomatique). Un plus grand nombre de patients recevant l'etrasimod dans ELEVATE UC 52 a atteint cet objectif de clairance de la maladie par rapport aux placebo à S 12 (8,4 % *versus* 1,5 %) et à S 52 (10,6 % *versus* 3,7 %, p< à 0,001) (11).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité

Études	N	Induction (S12) Rémission clinique	Entretien (S52) Rémission clinique	Critères secondaires significatifs
OASIS (phase 2)	156	16,9 % *vs.* 6,0 % (p<0,05)	—	Preuve de concept efficacité
ELEVATE UC 12 (phase 3)	354	25 % *vs.* 15 % (Δ 10 % ; p=0,026)	—	- Réponse clinique : 62 % *vs.* 41 % - Amélioration endoscopique : 31 % *vs.* 19 % (Δ 12 % ; p=0,009) - Rémission symptomatique : 47 % *vs.* 30 % (Δ 17 % ; p=0,001) - Cicatrisation muqueuse : 16 % *vs.* 9 % (Δ 7 % ; p=0,036)
ELEVATE UC 52 (phase 3)	433	27 % *vs.* 7 % (Δ 20 % ; p<0,0001)	32 % *vs* 7 % (Δ 25 % ; OR 6,54 ; p<0,0001)	- Réponse clinique : 48 % *vs.* 23 % - Amélioration endoscopique : 37 % *vs.* 10 % (Δ 27 % ; p<0,001) - Rémission symptomatique : 43 % *vs.* 19 % (Δ 25 % ; p<0,001) - Cicatrisation endo-histologique : 27 % *vs.* 8 % (Δ 18 % ; p<0,0001) - Rémission sans corticoïdes : 32 % *vs.* 7 % - Rémission prolongée (S12 & S52) : 18 % *vs.* 2 % (Δ 16 %)

Patients naïf vs. *non-naïfs de biothérapies/JAKi*

Les analyses en sous-groupes (ELEVATE UC pooled) montrent chez les patients naïfs une rémission clinique à S12 (ELEVATE UC 52) sous etrasimod de 31 % *vs.* 10 % sous placebo et un maintien à 52 semaines de 37 % *vs.* 8 %. En revanche chez les patients pré exposés (bio/JAKi) la rémission clinique à S12 était moindre de 17,5 % *vs.* 2,4 % et à S52 de 21 % *vs.* 5 % avec toujours une différence significative (12). Dans ELEVATE UC 12, le bénéfice était uniquement significatif chez les patients naïfs (27,7 % *vs.* 16,2 % p= 0,033), mais non chez les pré-exposés (18,9 % *vs.* 13,2 % p= 0,349).

Les patients préalablement exposés à un anti-intégrine obtenaient une meilleure réponse clinique (54,1 % *vs.* 27,6 % ; p= 0,030) mais les taux de rémission restaient non significatifs (9,8 % *vs.* 3,4 %) Dans les analyses en sous-groupes des essais ELEVATE UC, les résultats obtenus par l'etrasimod apparaissent inférieurs chez les patients ayant reçu antérieurement une thérapie avancée. Néanmoins ces résultats peuvent être non significatifs ou impossibles à évaluer en raison du manque de puissance statistique (12).

Le cas particulier de la rectite

Dans les essais classiques, la population de patients avec rectite isolée est souvent exclue. Les essais ELEVATE UC ont permis l'inclusion de patients avec rectite isolée (< 10 cm), dans une limite de 15 % de l'échantillon. La proportion de rectite était faible (≈ 6-10 %).

Ainsi dans ELEVATE UC 12 et 52 une plus grande proportion de patients avec une rectite isolée traités par etrasimod a obtenu une rémission clinique à la semaine 12 (39 % *vs.* 8 % ; 46 % vs. 29 %) et à la semaine 52 (42 % contre 14 %).

Dans une analyse post-hoc publiée récemment (13), les données de la semaine 12 ont été regroupées à partir des essais ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12 en deux sous-groupes : les patients atteints de rectite isolée et ceux atteints de colite plus étendue (définie par une atteinte rectale≥ 10 cm). Cette analyse post-hoc a démontré que l'etrasimod 2 mg/j était efficace et bien toléré chez les patients atteints de rectite isolée.

En effet, on retrouvait dans le groupe rectite isolée des améliorations significatives par rapport au placebo avec notamment des taux de rémission clinique à S12 de 42,9 % vs. 13,6 %, à S52 de 44,4 % *vs.* 11,1 % et une amélioration endoscopique à S12 de 52,4 % contre 22,7 %. Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints de rectite plus étendues.

L'etrasimod apparaît donc comme une option potentielle pour les rectites isolées, même si des données en vie réelle sont nécessaires pour confirmer sa place dans cette situation.

Dans la RCH minime à modérée

Une analyse post hoc a évalué l'efficacité et la tolérance de l'etrasimod à 2 mg/j *versus* placebo dans un groupe de patients du programme ELEVATE UC (12,52 et 40 JAPAN) présentant une RCH active, légère à modérée au début de l'étude définie par un score Mayo modifié de 4 à 6. Une proportion significativement plus importante de patients recevant l'etrasimod *versus* placebo a atteint tous les critères d'efficacité (rémission clinique, symptomatiques et amélioration endoscopique) à la semaine 12 et 52 avec un profil de tolérance comparable (14 et 15).

L'étude GLADIATOR multicentrique randomisée en double aveugle présentée à la DDW en mai 2025 n'a pas confirmé ce résultat. En effet l'étude incluant 187 patients avec un score Mayo modifié 4-6 n'a pas montré de différence significative en termes de rémission clinique à S52 entre le groupe recevant l'etrasimod 2 mg/j et le placebo (26 % vs. 18 % p= 0,25). Toutefois, dès la semaine 12, l'etrasimod montrait une supériorité significative pour plusieurs critères secondaires : la rémission clinique, l'amélioration endoscopique et les critères histologiques (16).

Tolérance et sécurité (6,9,10,17,18, 19)

Le profil de tolérance de l'etrasimod apparaît globalement favorable et en rapport avec son mécanisme d'action. Ces effets sont généralement transitoires ou réversibles, mais nécessitent une **surveillance adaptée.**

Deux effets secondaires sont spécifiques aux récepteurs S1P :

- des céphalées/vertiges (jusqu'à 10 % des patients)
- des bradycardies/BAV à la première prise (jusqu'à 3 %)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la **lymphopénie (11 %)**, les **céphalées (7 %)**, des vertiges, l'élévation modérée des enzymes hépatiques (< 5 %), des infections des voies urinaires et des voies respiratoires, des troubles visuels, une bradycardie, une hypertension artérielle.

Risques et cas particuliers

- **Bradyarythmie [**à J1 (1,5 %), à J2 (0,4 %)] **et retards de conduction auriculo-ventriculaire [**BAV 1er/2e degré (0,6 %)] **en début de traitement** le plus souvent transitoires et asymptomatiques d'où la nécessité d'un ECG pré-thérapeutique et d'une surveillance renforcée en cas de facteurs de risque. Aucun évènement grave de BAV ou bradycardie n'a été rapporté dans les deux études.
- **Infections :** dans les essais ELEVATE, il n'existait pas de différence entre le groupe etrasimod et placebo concernant le taux global d'infections ou le risque d'infections graves rares (< 1 %) On observait néanmoins un risque augmenté d'infections urinaires ou respiratoires. Une analyse récente détaillée des risques infectieux retrouve une incidence des infections graves et du zona similaire dans les deux groupes. Parmi les patients recevant de l'etrasimod, aucune association n'a été observée entre un taux de lymphocyte< 0,5 × 10^9/L et un sur-risque d'infections (17).
- **Réduction du nombre de lymphocytes et du nombre de neutrophiles dans le sang :** l'etrasimod entraîne une réduction moyenne du nombre des lymphocytes dans le sang périphérique de 50 % des valeurs initiales dès la 2e semaine en raison de la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. La proportion de patients ayant eu un nombre de lymphocytes inférieur à 0,2 x 109/l était de 3,5 % et un nombre de neutrophiles inférieur à 0,5 x 109/L était de 0,2 % dans les études ELEVATE. Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.
- **Élévation des enzymes hépatiques (ALAT> 3N chez 4 %) :** 75 % des patients dont le taux d'ALAT était supérieur à 3 fois la LSN ont poursuivi le traitement par etrasimod avec des valeurs revenant à moins de 3 fois la LSN pendant le traitement. Globalement, le pourcentage d'arrêts du traitement en raison d'élévation des enzymes hépatiques a été de 0,4 % chez les patients traités par etrasimod.
- **Augmentation de la pression artérielle :** L'hypertension a été rapportée comme un effet indésirable chez 2,1 % des patients traités par etrasimod. Tous les événements ont été de sévérité légère à modérée.
- **Œdème maculaire :** les modulateurs du récepteur de la S1P, notamment l'etrasimod, sont associés à un risque accru d'œdème maculaire. Au cours des études ELEVATE un œdème maculaire a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par etrasimod. Dans une publication récente regroupant des patients traités par etrasimod dans diverses pathologies l'incidence de l'œdème maculaire était comparable à celle du placebo (18).
- **Tumeurs malignes :** des cas de tumeurs malignes (notamment cutanées) ont été rapportés chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P (pas dans ELEVATE). En raison du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par etrasimod doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection. Les patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).
- **Femmes en âge de procréer :** l'etrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il est recommandé d'avoir une contraception efficace au cours du traitement et au moins 14 jours après l'arrêt (ANSM).
- **Prudence chez les patients âgés≥ 65 ans**, par manque de données, en particulier en ce qui concerne les risques d'infections, d'événements cardiovasculaires et les affections oculaires.

Concernant les événements graves, aucun décès, ni cas de malignité, ni cas de leucoencéphalite multifocale progressive dans ces essais n'ont été décrits.

Les analyses de tolérance dans les sous-groupes naïfs et non-naïfs de thérapie avancées n'ont pas montré de différence majeure (12), ainsi qu'en fonction de la sévérité initiale de la maladie (10).

Comment positionner l'etrasimod dans la prise en charge de la RCH

La multiplication des traitements dans la RCH soulève inévitablement la question du choix optimal, tant en première ligne qu'aux étapes ultérieures de la prise en charge. L'adéquation entre le profil de chaque médicament et les caractéristiques individuelles du patient demeure un élément central dans ce processus décisionnel. Toutefois, la personnalisation du traitement reste encore limitée en pratique courante.

Les modulateurs des récepteurs S1P présentent plusieurs avantages : une demi-vie relativement courte, un effet immunosuppresseur réversible, et surtout une administration orale, pratique pour les patients comme pour les soignants. La posologie est de 2 mg par voie orale en une prise par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. L'etrasimod doit néanmoins être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans, compte tenu de l'absence de données.

À cela s'ajoutent des atouts logistiques et économiques : conservation à température ambiante et absence de nécessité de personnel spécialisé pour l'administration.

Chez les patients naïfs de biothérapie, l'etrasimod représente une option intéressante, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de sa simplicité d'utilisation par voie orale. Les modulateurs des récepteurs S1P pourraient être une alternative de première intention, en limitant la prescription de corticoïde notamment chez les patients sans comorbidité

cardiovasculaire sévère présentant une maladie d'activité minime à modérée en échec des 5-ASA (20). En France, en l'absence d'essais comparatifs directs entre les différents traitements, la **Haute Autorité de Santé (HAS)** a reconnu l'efficacité de l'etrasimod, mais lui a attribué un **SMR modéré** et une **ASMR V**, limitant son remboursement à la **3e ligne de traitement**, après échec ou intolérance d'un anti-TNF et du vedolizumab. L'etrasimod a ainsi obtenu en septembre 2024 une **AMM européenne**, assortie d'un remboursement restreint à cette indication. Nos possibilités sont donc très limitées, loin des considérations des autres pays (21).

Néanmoins les caractéristiques pharmacologiques de l'etrasimod (demi-vie d'environ 30 heures, un pic plasmatique entre 6 et 8 heures, une atteinte de l'état d'équilibre dès le 7e jour de traitement, sa réversibilité rapide et la flexibilité de son utilisation clinique) devraient nous inciter à prescrire ce traitement dans des situations de RCH avec un retentissement clinique minime à modérée « non urgent » en 3e ligne de biothérapie (20).

Les patients atteints de **rectite isolée** constituent une population cible également, en raison de données encourageantes issues des essais cliniques et d'un besoin thérapeutique encore largement insatisfait dans cette population.

Son efficacité reconnue dans la sclérose en plaque pourrait être un atout pour son utilisation chez les patients présentant une RCH associée à une SEP. Son efficacité dans d'autres MEI n'a pas été encore évaluée.

Enfin, compte tenu de leur mécanisme d'action original, et d'une bonne tolérance les modulateurs des récepteurs de la S1P pourraient représenter à l'avenir des partenaires de choix pour des **thérapies combinées** avec des agents biologiques anti-cytokines, permettant à la fois de limiter le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires et de neutraliser l'activité des cellules déjà présentes dans la muqueuse intestinale (22).

Connaître le bilan pré-thérapeutique recommandé avant etrasimod (21,23)

Pour **l'etrasimod (Velsipity®)** dans la rectocolite hémorragique, le **bilan pré-thérapeutique** repose sur les recommandations issues du **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** EMA, de l'**avis HAS** (septembre 2024) et des **recommandations ECCO 2023** pour les modulateurs S1P. À la différence des autres thérapies avancées le bilan pré-thérapeutique demande deux attentions particulières sur le plan cardiologique et ophtalmologique. Une « check list » spécifique est disponible sur le site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/etrasimod

Avant de débuter le traitement, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- **Hypersensibilité** à la substance active (etrasimod) ou à l'excipient (tartrazine)
- État d'**immunodéficience, lymphopénie (CI si** <0,2 G/L)
- **Infections** actives sévères, infections chroniques actives telles que l'hépatite ou la tuberculose
- **Vaccin vivant atténué au cours des 4 dernières semaines**
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Antécédents cardiologiques au cours des 6 derniers mois** : infarctus du myocarde, angor de poitrine instable, AVC, accident ischémique transitoire (AIT), insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA)
- **Antécédent ou présence d'un bloc auriculo-ventriculaire** (BAV) du deuxième degré de type Mobitz II ou de 3e degré, d'une maladie du nœud sinusal ou d'un bloc sino-atrial, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel
- **Tumeurs malignes actives**
- **Grossesse, femmes en âge de procréer** n'utilisant pas de méthode de contraception
- **Un œdème maculaire**
- Attention particulière aux traitements concomitants pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles. Par exemple la prudence est recommandée pour les patients recevant des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire en raison des effets additifs potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque

Les examens biologiques et complémentaires à réaliser

- **NFS** avec formule : dépistage d'une lymphopénie préexistante
- **Bilan hépatique** : ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine
- **Ionogramme, créatinine**, **CRP**
- **Sérologies virales** :
  - Virus varicelle-zona (VZV) : vacciner si non immunisé
  - Hépatite B : AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc
  - Hépatite C : Ac anti-VHC ± ARN VHC
  - VIH
- **Dépistage tuberculose** : IGRA (ou IDR) + radio thoracique ou TDM SPC
- **Test de grossesse ou Béta HCG**
- **ECG** de repos : dépister une bradycardie, bloc auriculo ventriculaire, QT long. (CI absolue si BAV du 2e ou 3e degré non appareillé, syndrome du QT long, bradycardie sinusale< 55 bpm).
- **Examen ophtalmologique :** fond d'œil et de la macula recommandé avant l'initiation chez les patients à risque (diabète, uvéite ou rétinopathie), autrement au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement. **Il n'est pas obligatoire avant l'initiation** chez un patient **sans facteur de risque ophtalmologique** et **sans symptômes visuels**.
- **Consultation spécialisée** si comorbidité à risque (cardiologique, pneumologique, neurologique).

Tableau 3 : Examens pré-thérapeutiques recommandés avant etrasimod

Domaine	Examens recommandés	Justification
Cardiovasculaire	- **ECG** de repos - Fréquence cardiaque, TA	Exclure BAV ≥2e degré, syndrome du QT long, bradycardie sinusale (<55 bpm)
Infectieux	- **Sérologies** : • **VZV** (varicelle) • **Hépatite B** (AgHBs, AcHBs, AcHBc) • **Hépatite C** • **VIH** • **Tuberculose** (IDR ou IGRA) Imagerie thoracique	Dépister les infections latentes ou actives avant initiation d'un traitement immunomodulateur
Vaccination	- Vérification du statut vaccinal - Vaccinations inactivés recommandées - Éviter les vaccins vivants pendant le traitement	Risque accru d'infections virales sous lymphopénie
Ophtalmologique (si facteurs de risque) sinon dans les 3 mois	- **Fond d'œil avant initiation si** diabète, antécédents d'uvéite, troubles visuels	Risque rare mais possible d'œdème maculaire
NFS + lymphocytes	- NFS complète avec formule	Évaluer le risque de lymphopénie sévère (<0,2 G/L = contre-indication)
Bilan biologique général	- Ionogramme, créatininémie, CRP **Bilan hépatique** (ALAT, ASAT, bilirubine)	Bilan de référence
Grossesse	β-HCG ou test de grossesse	Exclure une grossesse avant traitement

Mise à jour vaccinale

- Vaccins vivants atténués **contre-indiqués pendant le traitement** et pendant 4 semaines après l'arrêt.
- Administrer vaccins vivants atténués**≥ 1 mois avant** l'initiation.
- Vaccins inactivés recommandés (grippe, pneumocoque, hépatite B, zona).

Connaître les principaux éléments de surveillance (tableau 4)

Dans ce chapitre en dehors de la surveillance habituelle réalisée chez les patients sous thérapie avancées, il convient de surveiller des effets secondaires spécifiques à cette molécule. Nous insisterons essentiellement sur ces points pour une information plus concise.

Surveillance clinique

À chaque consultation ou suivi téléphonique :

- Surveiller la tolérance cardiovasculaire (palpitations, malaise, vertiges).
- Interroger sur l'existence de troubles visuels (baisse de vision, vision trouble) pouvant évoquer un œdème maculaire.
- Dépister tout symptômes neurologiques (syndrome démyélinisant rare). Si une LEMP est suspectée : suspendre le traitement jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue par une évaluation diagnostique appropriée.

Tableau 4 : Surveillance sous traitement par etrasimod

Examen	Fréquence	Objectif
NFS avec formule	1 mois, puis tous les 3-6 mois	Détecter lymphopénie
Bilan hépatique	1 mois, 3 mois,6 mois, 12 mois	Surveiller cytolyse/cholestase
ECG / FC	Avant initiation et si symptômes	Dépistage bradycardie, trouble conduction
Fond d'œil	Si symptômes visuels ou facteurs de risque	Dépistage œdème maculaire
Ionogramme, créatinine	Annuel ou si risque	Fonction rénale
CRP± calprotectine fécale	Suivi inflammation et réponse	Selon évaluation clinique
Surveillance dermatologique	Annuelle	Risque CCNM
Surveillance clinique	Chaque visite	Tolérance cardiaque, neurologique, visuelle, cutanée

Tableau 5 : Surveillance biologique

Examen	Objectif	Fréquence recommandée
NFS avec formule	Détecter lymphopénie	1 mois après le début, puis tous les 3 à 6 mois
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine)	Dépister cytolyse/cholestase	1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois
CRP± calprotectine fécale	Suivi inflammation et réponse	Selon évaluation clinique
Ionogramme, créatinine	Fonction rénale	Annuel ou si facteur de risque

Surveillance biologique *(tableau 5)*

Étant donné que le mécanisme d'action de l'etrasimod induit la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, on observe une diminution du taux de lymphocyte d'environ 50 % à la semaine 2. Par la suite, le taux de lymphocyte reste relativement stable.

Surveillance cardiologique

- **ECG :**
  - Au moindre symptôme de bradycardie ou de trouble de conduction.
  - Si introduction de médicament bradycardisant.
- **Fréquence cardiaque :**
  - À l'initiation et lors des visites de suivi.

Cas particulier : chez les patients ayant une fréquence cardiaque au repos< 50 bpm, un bloc auriculo- ventriculaire du deuxième degré [type Mobitz I] ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque :

- Une surveillance de 4 heures après la première dose est recommandée en vue de détecter tout signe et symptôme de bradycardie symptomatique (notamment sensations vertigineuses) avec mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures.

Il est recommandé d'effectuer un ECG avant et à la fin de cette période de 4 heures. Une surveillance supplémentaire est recommandée chez les patients, si à la fin de la période de 4 heures :

- La fréquence cardiaque est< 45 bpm.
- L'ECG révèle des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus.
- L'intervalle QTc est ≥ 500 ms.

Surveillance ophtalmologique

Il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmique (fond d'œil) :

- Régulièrement chez les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéite ou de rétinopathie sous-jacente/co-existante.
- Chez les patients développant une modification de la vision.

En cas d'œdème maculaire confirmé, il faut interrompre le traitement. La décision de réintroduire le traitement après résolution doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour chaque patient.

Surveillance dermatologique

Informer les patients de ne pas s'exposer au soleil sans protection afin de prévenir le développement de tumeurs malignes cutanées (CCNM). Il faudra s'assurer que les patients ne reçoivent pas de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).

Conclusion

L'etrasimod, par son mécanisme d'action ciblant les récepteurs S1P et sa prise orale quotidienne, constitue une option thérapeutique innovante dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Les essais cliniques ont montré une efficacité dès la phase d'induction, avec un maintien de la rémission à moyen terme, associé à un profil de tolérance globalement favorable. Bien que son remboursement en France soit limité, les données issues des essais cliniques ouvrent des perspectives intéressantes, notamment pour les rectites isolées et les formes légères à modérées. Dans un arsenal thérapeutique désormais très large, la place de l'etrasimod devra être définie au fil de l'accumulation de données de pratique clinique, en tenant compte du profil des patients, des alternatives disponibles et des contraintes médico-économiques.

Références

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al*. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770.
2. Wang J, Al-Lami A, Varela E, *et al*. The sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor axis: a unique therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(3):277-291.
3. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, *et al*. Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):413-420.
4. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, *et al*. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):495-503.
5. Cuvillier O. Les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. *La Lettre du Pharmacologue*. 2012;26(2):45-50.
6. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, *et al*. Etrasimod as induction therapy for ulcerative colitis (OASIS): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10216):42-52.
7. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, *et al*. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):550-561.
8. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: ELEVATE UC 52. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):60-72.

9. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171.

10. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Vermeire S, *et al*. Efficacy and safety of etrasimod stratified by baseline modified Mayo score: post hoc analysis from the phase 3 ELEVATE UC program. *Inflamm Bowel Dis*. 2025; Feb 28.

11. Magro F, Sandborn WJ, Vermeire S, *et al*. Endoscopic, histologic, and composite endpoints in patients with ulcerative colitis treated with etrasimod. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(2):341-350.e6.

12. Vermeire S, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Impact of prior biologic or JAK inhibitor therapy on efficacy and safety of etrasimod in the ELEVATE UC trials. *J Crohns Colitis*. 2024;18(11):1780-1794.

13. Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Vermeire S, *et al*. Efficacy and safety of etrasimod in patients with isolated proctitis: results from the phase 3 ELEVATE UC program. *J Crohns Colitis*. 2024;18(8):1270-1282.

14. Takeuchi K, Watanabe K, Matsumoto T, *et al*. Efficacy and safety of etrasimod in patients with ulcerative colitis in Japan: data from the phase 3 ELEVATE UC 12 and UC 40 Japan trials. *Digestion*. 2025;106(3):167-175.

15. Yarur AJ, D'Haens G, Baert F, *et al*. Etrasimod efficacy in mildly to moderately active ulcerative colitis (modified Mayo score 4–6): ELEVATE UC clinical programme. Poster presented at ECCO 2025; Berlin, Germany.

16. Danese S, Peyrin-Biroulet L, Vermeire S, *et al*. GLADIATOR study. Abstract CO798. *Digestive Disease Week (DDW)*. 2025; San Diego, USA.

17. Regueiro M, Sandborn WJ, Sands BE, *et al*. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection events from the ELEVATE UC clinical programme. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1596-1605.

18. Dubinsky MC, Wu J, McDonnell A, *et al*. Low incidence of macular edema and other ocular events in the etrasimod development program. *J Crohns Colitis*. 2025;19(5):jjae173.

19. European Medicines Agency (EMA). Velsipity® (etrasimod): summary of product characteristics. EMA/CHMP/363872/2024.

20. Glassner K, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Therapeutic potential of etrasimod in the management of moderately-to-severely active ulcerative colitis: evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:337-345.

21. Haute Autorité de Santé (HAS). Velsipity® (étrésimod): avis de la Commission de la transparence, SMR/ASMR. Septembre 2024.

22. Kitsou K, Danese S, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Targeting the sphingosine-1-phosphate pathway: new opportunities in inflammatory bowel disease management. *Drugs*. 2024;84(10):1179-1197.

23. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, *et al*. ECCO guidelines on ulcerative colitis: pharmacological treatment. *J Crohns Colitis*. 2023.

5

Les cinq points forts

- L'etrasimod est un **modulateur sélectif des récepteurs 1, 4, 5** de la sphingosine 1 phosphate qui séquestre les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, empêchant ainsi leur migration vers la muqueuse colique.
- Il est administré en une **prise orale unique quotidienne** de 2 mg, sans titration.
- L'etrasimod **a montré une efficacité** dès l'induction, avec un maintien prolongé de la rémission clinique et endoscopique jusqu'à 52 semaines dans la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère, ainsi que dans des situations particulières comme la **rectite isolée**.
- En France, son **remboursement est limité à la troisième ligne** de thérapies avancées dans la RCH, après l'échec ou l'intolérance d'au moins un anti-TNF et du vedolizumab.
- Les effets secondaires prévisibles (bradycardie transitoire et lymphopénie) sont généralement bénins. **Un bilan pré-thérapeutique spécifique** comprenant test de grossesse (toxicité embryo-fœtale), ECG (bradycardie, BAV) et fond d'œil (risque maculaire) est nécessaire.

NOTES

MICI en population pédiatrique : quelles spécificités ?

Olivier COURBETTE

Service de médecine spécialisée, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57 avenue de la Californie - 06200 NICE (France)
olivier.courbette@hpu.lenval.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les présentations cliniques des MICI en population pédiatrique
- Savoir quand utiliser les examens biologiques, endoscopiques et radiologiques
- Connaître l'intérêt de la consultation de transition enfant/adulte
- Connaître les spécifications de la prise en charge thérapeutique

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn; Rectocolite hémorragique; Pédiatrie

ABRÉVIATIONS

5-ASA : acide 5-aminosalicylique
6-MMP : 6-methyl mercaptopurine
6-TGN : 6-thioguanine
ADA : adalimumab
AMM : autorisation de mise sur le marché
CAG : colite aiguë grave
ASCA : anticorps anti-saccharomyces cerevisiae
AZA : azathioprine
CRP : C reactive protein
CSP : cholangite sclérosante primitive
EBV : Epstein Barr virus
NEE : nutrition entérale exclusive
EO-IBD : early onset inflammatory bowel disease
IBD : inflammatory bowel disease
IMC : indice de masse corporelle
IFX : infliximab
IRM : imagerie par résonance magnétique
LM : libération modifiée
MC : maladie de Crohn
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTX : méthotrexate
NFS : numération formule sanguine
p-ANCA : anticorps dirigés contre la région périnucléaire du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
PCDAI : pediatric Crohn disease activity index
PO : per os
PUCAI : pediatric ulcerative colitis activity index
RCH : rectocolite hémorragique
SES-CD : simple endoscopic score for Crohn disease
TNF : tumor necrosis factor
TPMT : thiopurine methyltransferase
VEO-IBD : very early onset inflammatory bowel disease

Introduction

Les MICI peuvent être diagnostiquées tout au long de la vie. Cependant, il existe des spécificités propres à la forme pédiatrique. Par exemple, la maladie de Crohn est plus souvent diagnostiquée au stade inflammatoire, avant l'apparition de complications sténosantes ou fistulisantes. La rectocolite hémorragique se caractérise fréquemment par une atteinte colique étendue dès le diagnostic. En pédiatrie, les MICI sont associées à un retard staturo-pondéral et pubertaire mais aussi à une altération de l'estime de soi, une dégradation de l'image corporelle et un taux élevé d'absentéisme scolaire, compromettant ainsi la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle future. Le coût de la prise en charge de ces pathologies à l'âge pédiatrique surpasse celui des adultes (1). Une meilleure connaissance des spécificités des formes pédiatriques est indispensable à l'ensemble des acteurs de la prise en charge médicale et paramédicale.

Épidémiologie des MICI pédiatriques

Les MICI atteignent surtout l'enfant après l'âge de 10 ans, en période péri-pubertaire. Elles sont rares avant 5 ans et exceptionnelles avant l'âge de 1 an (moins de 1 % des cas pédiatriques). On distingue les « pediatric-onset » IBD qui débutent après 10 ans, les « EO (early onset – IBD », qui débutent avant 10 ans et les « VEO (very early onset) – IBD », qui débutent avant 6 ans.

Bien que la génétique intervienne dans la pathogénie des MICI à tout âge, les étiologies monogéniques sont davantage représentées chez les patients présentant une VEO-IBD comparativement aux formes diagnostiquées plus tardivement. Un nombre croissant de variants monogéniques causaux ont été identifiés (et continuent de l'être) chez les patients atteints de VEO-IBD, en particulier dans les formes à début infantile (avant l'âge de 2 ans) (2-4). Une proportion significative des étiologies monogéniques observées dans la VEO-IBD relève de déficits immunitaires primitifs (2,5,6). À ce jour, les étiologies monogéniques identifiées dans la VEO-IBD peuvent être classées en six grandes catégories (parfois chevauchantes) : dérégulation immunitaire générale, déficits des lymphocytes T et B, anomalies de la fonction phagocytaire, syndromes hyper-inflammatoires et auto-inflammatoires, dysfonction de la barrière épithéliale et autres conditions (2,5,6). Bien qu'une proportion de patients atteints de VEO-IBD présente une étiologie monogénique sous-jacente, la majorité d'entre eux (> 70-80 %) ne présentent pas de cause génétique spécifique identifiée (7).

Dans le monde, l'incidence des MICI pédiatriques est la plus importante au Canada, en Europe du Nord, et en Nouvelle-Zélande. Elle est la plus basse en Europe du Sud, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud (8). Parmi les 37 études évaluant l'incidence au fil du temps, 31 montraient une augmentation de cette incidence. On retrouve également une émergence des MICI pédiatriques dans des régions où cela n'avait pas été rapporté dans le passé (8).

En France, selon les études les MICI débutent dans 7 à 25 % des cas dans l'enfance, avec un ratio de 3 cas de MC pour 1 cas de RCH (9). La distribution des MICI pédiatriques selon le sexe est l'inverse de ce qu'elle est chez l'adulte, avec une prédominance de garçons pour la MC et de filles pour la RCH (9). L'âge médian au diagnostic des MICI pédiatriques est de l'ordre de 14 ans. L'incidence des MICI pédiatriques en France a considérablement augmenté depuis plus de 20 ans (10,11).

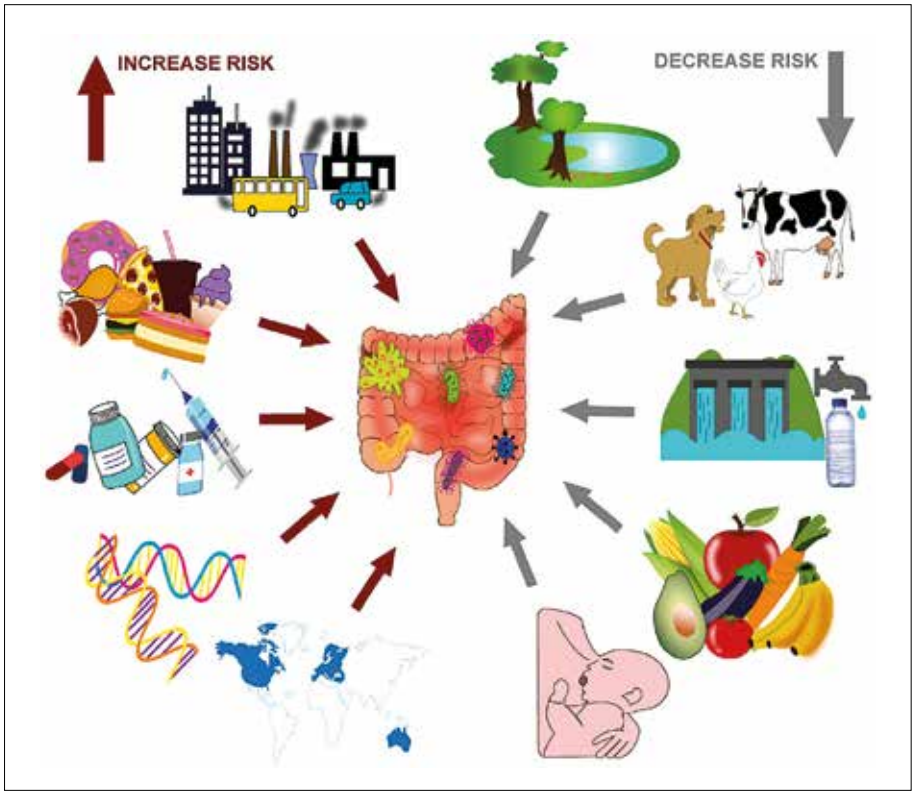
Facteurs de risque des MICI pédiatriques

Le principal facteur de risque de MICI est l'existence d'antécédents familiaux de MICI chez un parent du 1er degré. Cette association est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, d'autant plus que l'enfant est plus jeune au moment du diagnostic de MICI (12).

Le microbiote intestinal est différent chez les enfants atteints de MICI comparés à des enfants sains. Plusieurs des facteurs environnementaux associés au risque de développer une MICI interviendraient *via* leur impact sur le microbiote intestinal.

La **méthode d'accouchement** influence le développement du microbiote intestinal. Cependant, les méta-analyses n'ont pas confirmé de lien significatif entre la césarienne et un risque accru de développer une MICI (14,15). En revanche, Les revues systématiques montrent que l'**allaitement** protège contre les MICI pédiatriques, avec un effet dose-dépendant (16). Vivre dans un **environnement urbain** et une **forte pollution de l'air** environnant est associé à un risque augmenté de développer une MICI de manière variable selon l'âge. Les enfants qui résident proches d'un parc ou dans un environnement boisé ont un risque diminué de développer une MICI (13). Malgré le fait que le **tabagisme** soit un facteur de risque établi chez l'adulte, aucune association n'a été rapportée entre le tabagisme passif ou l'exposition prénatale au tabac et la survenue d'une MICI pédiatrique (17). Plusieurs études ont révélé une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles. (Figure 1)

Figure 1 : illustration des facteurs environnementaux qui contribuent à augmenter le risque (à gauche) ou à diminuer le risque (à droite) de développer une MICI. D'après Khan R *et al* (13)



L'utilisation d'**antibiotiques** dans les premières années de vie augmente le risque de développer ultérieurement une maladie de Crohn (18). Une méta-analyse incluant 11 études n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'un lien entre MICI et **vaccinations**, en particulier la vaccination contre la rougeole et le BCG (19). L'occidentalisation des **régimes alimentaires**, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire, semble contribuer à l'augmentation de l'incidence des MICI, bien que les études d'observation soient souvent limitées par des facteurs de confusion. Une large étude prospective européenne a révélé une association entre la consommation de viande rouge et le risque de rectocolite hémorragique (HR 1,40) (20). Les résultats concernant l'apport lipidique restent hétérogènes. Dans l'étude EPIC, une consommation plus élevée de graisses animales était associée à un risque accru de RCH (21). À l'inverse, une consommation accrue d'acides gras polyinsaturés oméga-3 montrait un effet protecteur contre la RCH (22). Une méta-analyse a montré une association protectrice entre la consommation de légumes et le risque de RCH (OR 0,71) (23). Une étude de cohorte menée dans 21 pays a montré que la consommation d'aliments ultra-transformés était associée à un risque accru de MICI (24). Une méta-analyse a montré que les patients atteints de MICI présentaient plus fréquemment une carence en vitamine D (25).

Clinique, biologie, endoscopie et imagerie

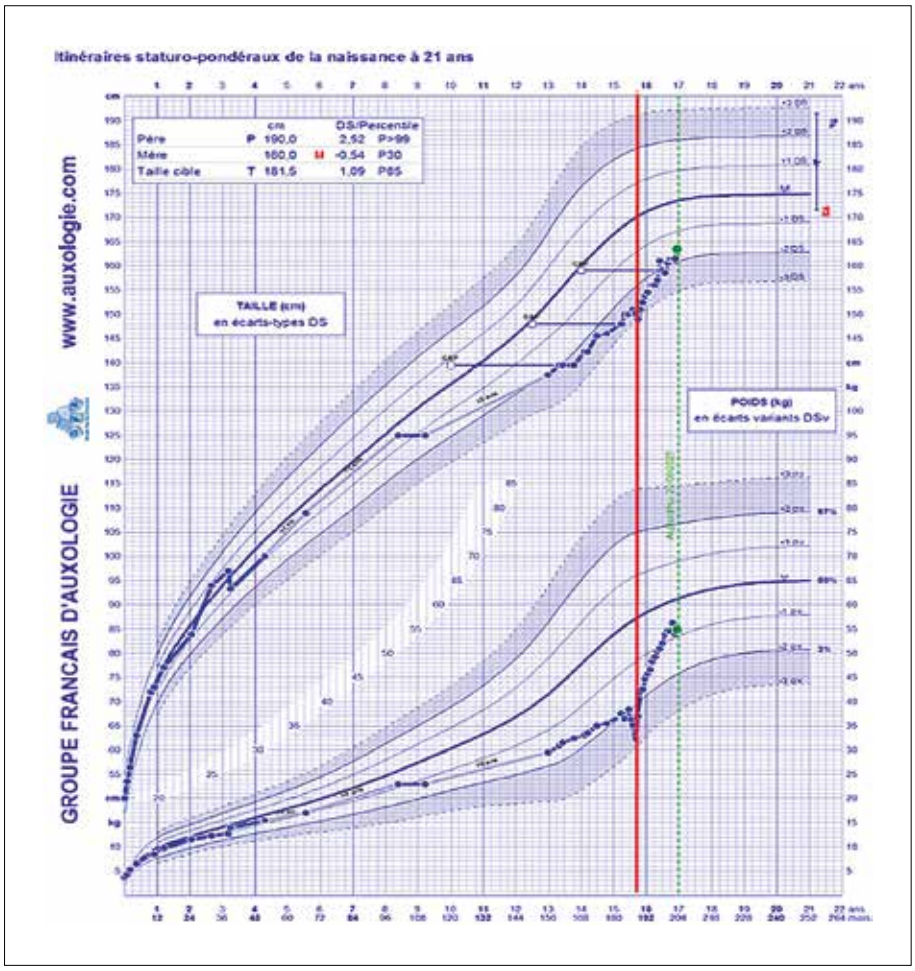
Clinique

Dans la MC pédiatrique, seulement 25 % des patients présentent la triade classique : douleurs abdominales, diarrhée et perte de poids (9). La MC peut se manifester par des douleurs abdominales vagues, une anémie inexpliquée, de la fièvre récidivante, une perte de poids ou un retard de croissance. La RCH pédiatrique se présente souvent avec des symptômes importants : diarrhée profuse et nocturne, volontiers glairo-sanglante et une perte de poids. Dans plus de 10 % des cas pédiatriques, la distinction entre MC et RCH est difficile. On identifie alors la maladie comme une colite indéterminée. Au cours de la progression de la maladie, certains cas de colite indéterminée peuvent évoluer vers une MC ou une RCH (26).

Les lésions ano-périnéales de MC sont fréquentes chez l'enfant. L'examen de la marge anale doit faire partie de l'examen clinique. Une reconnaissance rapide des patients avec forte suspicion de MICI pour recours rapide à un bilan endoscopique est primordiale (27), la présence de lésions périnéales telles que : ulcère, fistule ou abcès peut être un signe suffisant pour réaliser un bilan endoscopique indépendamment des autres marqueurs inflammatoires (28). D'autres critères mineurs peuvent être présents : douleurs abdominales chroniques (> 4 semaines), diarrhée, MICI confirmée chez un apparenté au premier degré, perte de poids involontaire, présence de manifestations extra digestives (29-31). L'évaluation des courbes de croissance et de la puberté est essentielle pour évoquer le diagnostic, particulièrement dans la MC (32,33). (Figure 2)

Les manifestations extra-digestives peuvent précéder les symptômes intestinaux et sont présentes au moment du diagnostic dans environ 5 à 25 % des cas (34). Elles sont dominées par les atteintes articulaires, suivies des atteintes dermatologiques. Les atteintes oculaires sont plus rares, mais doivent également être prises en compte dans l'évaluation clinique initiale. Finalement les atteintes hépatiques peuvent également être présentes (CSP et hépatite auto-immune) (34). Souvent discrètes, un examen clinique minutieux et un bilan sanguin incluant un bilan hépatique complet sont requis. Un examen ophtalmologique et un examen dermatologique sont recommandés lors du diagnostic de MICI pédiatrique.

Figure 2 : Courbe de croissance d'un enfant suivi pour MC, la ligne en rouge symbolise la date du diagnostic et le début de la prise en charge thérapeutique



Biologie

Le bilan biologique initial doit inclure une NFS complète, au moins deux marqueurs inflammatoires ainsi que l'albumine, les transaminases et la gamma-GT. Les données des registres pédiatriques des MICI indiquent qu'au moment du diagnostic, 54 % des enfants atteints de RCH légère et 21 % des enfants atteints de MC légère présentent des résultats normaux pour les valeurs d'hémoglobine, d'albumine, de CRP et de VS (35). Les ASCA et les p-ANCA ont une bonne spécificité chez l'enfant (85 à 95 % selon les études) mais une faible sensibilité (20 à 60 %) (36). Ils ne sont pas systématiquement réalisés en routine. La calprotectine fécale est supérieure à tout autre marqueur sanguin pour la détection de l'inflammation intestinale. Une méta-analyse de 8 études pédiatriques a montré une sensibilité excellente (98 %) du dosage de la calprotectine fécale pour le diagnostic de MICI et une spécificité plus modeste (68 %) (37). Les normes de l'adulte peuvent être utilisées chez l'enfant de plus de 4 ans. Un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 µg/g de selles chez un enfant suivi pour une MICI est un argument fort en faveur d'une inflammation muqueuse résiduelle (37). Chez l'enfant comme chez l'adulte, il convient de réaliser un bilan pré-thérapeutique qui comprend le dépistage d'infection en cours notamment la tuberculose, ou d'évaluer le statut d'immunisation à l'EBV. En pédiatrie, l'évaluation de l'immunité contre le VZV est particulièrement importante. Dans le cas des MICI d'apparition très précoce dans la vie, un bilan immunitaire et un avis immunologique doivent être réalisés.

Imagerie

L'échographie abdominale et l'entéro-IRM constituent le meilleur protocole d'imagerie chez l'enfant. L'échographie permet de rechercher en particulier un épaississement des parois digestives, ainsi qu'une lipomatose mésentérique et/ou des adénopathies (38,39). L'entéro-IRM a l'intérêt d'éviter l'utilisation des radiations ionisantes auxquelles les enfants sont beaucoup plus sensibles. Cette imagerie peut être différée en cas de RCH typique, sur la base de l'endoscopie et de l'histologie. Elle reste particulièrement importante en cas de suspicion de maladie de Crohn, chez les patients dont l'iléon n'a pas pu être visualisé, chez les patients présentant une rectocolite hémorragique apparente avec une présentation atypique et chez les patients atteints de colite indéterminée. Comme chez l'adulte, la vidéo-capsule endoscopique trouve une indication élective en cas d'atteinte préférentielle ou isolée de l'intestin grêle, et pour faciliter le diagnostic différentiel entre MC et RCH (40). Les enfants sont le plus souvent capables d'avaler la vidéo-capsule à partir de l'âge de 8-10 ans. Elle peut être larguée par voie endoscopique à partir de 10 kg.

Endoscopie et lésions primaires

Il est recommandé de réaliser systématiquement une endoscopie œso-gastro-duodénale et une iléo coloscopie. Même en l'absence de lésions macroscopiques du tractus digestif supérieur, la réalisation de biopsies multiples étagées (2 par segments) permet de mettre en évidence en anatomopathologie la présence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire dans 10 à 20 % des cas (40).

Les critères diagnostiques des MICI pédiatriques sont analogues à ceux de l'adulte. Des recommandations pour le diagnostic des MICI pédiatriques, appelées « critères de Porto », ont été publiées par l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) (41).

(Tableaux 1 et 2)

Tableau 1 : formes pédiatriques de RCH au diagnostic (41)

Présentation	Caractéristiques macroscopiques	Caractéristiques microscopiques
Typique		
	Maladie continue à partir du rectum	Distorsion architecturale, lymphoplasmocytose basale, maladie plus sévère dans la partie distale, pas de granulomes
Atypique		
1. Épargne rectale	Absence de maladie macroscopique au niveau du rectum ou du rectosigmoïde	Identique au type typique, surtout dans le segment touché au-dessus de la zone épargnée
2. Forme fugace	Maladie continue à partir du rectum, pouvant également présenter une épargne rectale	Biopsies parfois focales, signes de chronicité ou distorsion architecturale peuvent être absents. Habituellement chez les jeunes enfants avec courte durée des symptômes.
3. Atteinte cæcale	Maladie du côté gauche à partir du rectum avec inflammation au cæcum et segment sain entre les deux zones	Typique ; les biopsies de la zone atteinte peuvent montrer une inflammation non spécifique
4. Atteinte du TD supérieur	Érosions ou petites ulcérations dans l'estomac, ni serpigineuses ni linéaires	Gastrite diffuse ou focale, sans granulome (sauf péri cryptique)
5. Colite aiguë grave	Maladie continue à partir du rectum	Peut présenter une inflammation transmurale ou des ulcères profonds ; autres caractéristiques typiques. Absence d'agrégats lymphoïdes, ulcères en fissures en V.

Tableau 2 : formes pédiatriques de MC au diagnostic (41)

Catégorie	Caractéristiques typiques	Caractéristiques non spécifiques
Macroscopiques	- Ulcérations aphteuses de la muqueuse - Ulcérations linéaires ou serpigineuses - Aspect en pavés - Sténose ou rétrécissement intestinal avec dilatation pré-sténotique - Épaississement pariétal intestinal avec rétrécissement luminal (imagerie ou chirurgie) - Lésions périanales : fistules, abcès, sténoses anales, ulcères du canal anal, grosse marisque inflammatoire - Lésions en «sauts» (skip lesions) - Ulcères jéjunaux ou iléaux	- Œdème - Érythème - Friabilité - Granularité - Exsudat - Perte du dessin vasculaire - Ulcérations aphteuses isolées - Lésions périanales : fissures anales médianes, petite marisque
Microscopiques	- Granulomes non caséeux (éloignés des cryptes rompues) - Inflammation chronique focale, infiltrat inflammatoire trans-mural, fibrose sous-muqueuse	- Granulomes adjacents à une crypte rompue - Infiltrat inflammatoire léger non spécifique dans la lamina propria - Ulcération/érosion de la muqueuse - Signes de chronicité : altérations architecturales des cryptes, métaplasie à cellules de Paneth dans le côlon, déplétion en cellules caliciformes

Classifications (localisation et phénotype évolutif)

Maladie de Crohn

Dans la MC pédiatrique, la localisation iléo-colique est la plus fréquente (42).

Le score d'activité PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index) est une modification du CDAI (Crohn Disease Activity Index), qui intègre des données spécifiques sur la croissance et des paramètres biologiques (tableau 4).

Chez l'enfant, la MC évolue généralement de manière plus rapide et agressive que chez l'adulte. Une étude américaine portant sur 276 patients pédiatriques a révélé qu'une extension des atteintes était observée chez près de 40 % des enfants dans les deux premières années suivant le diagnostic. De plus, les phénotypes compliqués (B2 : sténosant, B3 : fistulisant) concernaient 24 % des cas après quatre ans, contre seulement 9 % au moment du diagnostic (9). Ces évolutions phénotypiques se produisent majoritairement dans les cinq années suivant le début de la maladie.

Tableau 3 : Classification de Paris pour la maladie de Crohn pédiatrique (4)

Âge au diagnostic	**A1a :** 0-10 ans **A1b :** 10-17 ans **A2 :** 17-40 ans **A3 :** > 40 ans
Localisation (L= «location»)	**L1 :** tiers distal de l'iléon ± atteinte cæcale limitée **L2 :** côlon seul **L3 :** iléo-colique **L4a :** atteinte digestive haute avant le ligament de Treitz **L4b :** jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon
Comportement (B= «behavior»)	**B1 :** inflammatoire **B2 :** sténosant **B3 :** fistulisant **B2B3 :** à la fois sténosant et fistulisant, soit en même temps, soit à des périodes différentes **p :** malade péri-anale
Croissance (G= «growth»)	**G0 :** pas de retard de croissance **G1 :** retard de croissance

Tableau 4 : Score d'activité de la maladie de Crohn pédiatrique (PCDAI) (44)

Selles par jour	
- aucune	0
- < 5 ± sang	5
- ≥ 5 et sang abondant	10
Douleurs abdominales	
- absentes	0
- modérées	5
- sévères	10
État général	
- bon	0
- moyen (activité limitée)	5
- mauvais (arrêt de scolarité ou alitement)	10
Poids	
- gain normal	0
- stagnation (involontaire)	5
- perte de poids≥ 10 %	10
Taille/Vitesse de croissance	
- ≥ - 1 DS (déviation standard)	0
- < - 1 DS et > - 2 DS	5
- ≤ - 2 DS	10
Masse abdominale	
- absente	0
- douteuse	5
- certaine	10
Lésions anales	
- absentes	0
- fissures	5
- fistules/abcès	10
Manifestations extra-intestinales, articulaires, cutanées, fièvre> 38°C, uvéite	
- absente	0
- 1	5
- ≥ 2	10
Hématocrite (%) (11-19 ans)	
- ≥ 34	0
- 29-33	2.5
- < 29	5
Vitesse de sédimentation (mm à la 1re heure)	
- < 20	0
- 20-50	2.5
- > 50	5
Albumine (g/L)	
- ≥ 35	0
- 31-34	2.5
- ≤ 30	5

Total : Rémission< 20 ;
Poussée moyenne : 30-50 ;
Poussée sévère : >50

La recto-colite hémorragique

Dans la RCH, la topographie des lésions est différente de celle de l'adulte : les rectites isolées sont plus rares et les atteintes pancoliques plus fréquentes.

Tableau 5 : Classification de Paris pour la rectocolite hémorragique pédiatrique (43)

Extension	**E1 :** proctite **E2 :** colite gauche (distale à l'angle splénique) **E3 :** colite étendue (proximale à l'angle splénique) **E4 :** pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	**S0 :** jamais sévère **S1 :** au moins une poussée sévère (PUCAI> 65)

Le score d'activité PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) est utilisé pour évaluer l'activité de la maladie au diagnostic et lors du suivi (figure 3).

Dans la RCH pédiatrique, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés par un consensus d'experts (45) : le risque de colectomie est plus élevé en présence d'antécédents familiaux de RCH, d'une atteinte étendue au moment du diagnostic ou d'une progression des lésions au fil du temps. À l'inverse, la présence d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) semble être associée à un moindre recours à la chirurgie.

Le risque de développement d'un cancer colorectal augmente en cas de CSP, d'évolution prolongée de la maladie (au-delà de 10 ans), de sexe masculin, et de diagnostic à un âge précoce. Il est important de noter qu'une localisation initialement limitée au rectum ne garantit pas une évolution bénigne, une extension rapide des lésions peut survenir et conduire à une colectomie ultérieure (46,47).

Retentissement nutritionnel, croissance staturale, développement pubertaire, taille définitive et cancer

Retentissement nutritionnel

L'amaigrissement constitue un signe quasi constant au moment du diagnostic des MICI chez l'enfant, avec un poids inférieur au 3e percentile ou à -2 déviations standard (DS) dans environ 50 % des cas. Une étude nord-américaine portant sur 783 enfants a rapporté un indice de masse corporelle (IMC) situé sous le 5e percentile chez 23 % des patients atteints de MC, contre 8 % chez ceux présentant une RCH (9).

Croissance staturale et développement pubertaire

Le retard statural, défini par une taille en dessous du 3e percentile ou -2 DS, est plus fréquent lorsque la maladie débute tôt dans la vie, sans lien avec la localisation ou l'étendue des atteintes inflammatoires. Dans la cohorte EPIMAD de 261 enfants, 10 % présentaient une taille< -2 DS au diagnostic, contre 7 % au suivi (49). Le ralentissement de croissance est détectable chez près de 90 % des enfants dès le diagnostic, et précède les signes digestifs dans la moitié des cas.

Figure 3 : Score d'activité de la recto-colite hémorragique pédiatrique (PUCAI) (48)

Les réponses doivent refléter une moyenne quotidienne des 2 derniers jours. Si les conditions cliniques viennent de changer (par ex. pendant une thérapie intraveineuse intense), les dernières 24 heures doivent être prise en compte. Les patients avec un score de PUCAI de 35 ou plus ont une maladie d'activité modérée à sévère et peuvent être non contrôlés.

Score PUCAI =
Douleurs abdominales
+ Saignement rectal
+ Consistance des selles
+ Nombre de selles par 24h
+ Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)
+ Niveau d'activité
= Total

	Entourer une seule réponse
Douleurs abdominales	
Pas de douleur	0
La douleur peut être ignorée	5
La douleur ne peut pas être ignorée	10
	Inscrire le résultat dans la case ☐ +
Saignement rectal	
Pas de sang observé	0
Faible quantité (moins de 50% des selles)	10
Faible quantité (dans les selles molles)	20
Quantité importante (dans plus de 50% du contenu des selles)	30
	Inscrire le résultat dans la case ☐ +
Consistance des selles	
Formées/Normales/Solides	0
Partiellement formées/Molles	5
Liquide	10
	Inscrire le résultat dans la case ☐ +
Nombre de selles par 24h	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
	Inscrire le résultat dans la case ☐ +
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)	
Non	0
Oui	10
	Inscrire le résultat dans la case ☐ +
Niveau d'activité	
Pas de limitation de l'activité	0
Limitation occasionnelle de l'activité	5
Restriction sévère de l'activité	10
	Inscrire le résultat dans la case ☐ =
	Additionner les résultats inscrits ci-dessus ☐ **TOTAL**

Rémission ← 10 — Légère — 35 — Modérée — 65 — Sévère → 85
Le score PUCAI va de 0 à 85

Le dépistage repose sur des critères dynamiques : une croissance annuelle inférieure à 4-5 cm dès 3 ans et jusqu'à la puberté, ou une chute d'une DS sur la courbe staturale. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une taille finale proche de la cible génétique, calculée ainsi : Fille : [Taille père + Taille mère - 13]/2, Garçon : [Taille père + Taille mère + 13]/2. La taille adulte attendue se situe idéalement à ±6 cm de cette cible.

Une radiographie du poignet gauche permet d'évaluer l'âge osseux, indispensable en cas de retard de croissance. Si la croissance est sévèrement impactée par une MC non contrôlée, un traitement par hormone de croissance peut être envisagé. L'inflammation peut altérer la minéralisation osseuse dès le diagnostic. Celle-ci sera évaluée par une ostéodensitométrie.

Le développement pubertaire est évalué selon les stades de Tanner (I à V). L'absence de signes à 13 ans chez les filles (développement mammaire) ou à 14 ans chez les garçons (augmentation du volume testiculaire) définit un retard pubertaire.

Cancer

Les patients atteints de MICI débutant dans l'enfance présentent un risque accru de cancer par rapport à la population générale. Une méta-analyse de 66 études regroupant plus de 38 000 enfants avec MICI a rapporté un ratio standardisé d'incidence de 2,39 (p< 0,0001 ; IC 95 % : 2,00-2,86)[50], principalement en lien avec des cancers colorectaux et des hémopathies. Une autre méta-analyse a estimé le risque relatif à 2,46 (IC 95 % : 2,06-2,93), avec un risque de 2,03 pour la MC (IC 95 % : 1,67-2,46) et de 2,61 pour la RCH (IC 95 % : 2,00-3,40) (51). En raison de ce risque accru, une surveillance spécifique est recommandée à partir de 10 ans d'évolution de la maladie.

Transition

Le transfert de soins se produit lorsqu'un patient, ainsi que son dossier médical, passe d'un professionnel de santé à un autre à un moment précis. En revanche, la transition de soins est un processus évolutif. Elle implique le « passage intentionnel et planifié d'adolescents et de jeunes adultes atteints de maladies chroniques physiques et médicales, d'un système de soins centré sur l'enfant vers un système de soins orienté vers l'adulte » (52). Au cours de ce processus, les adolescents apprennent à prendre en charge eux-mêmes tous les aspects de leur santé, deviennent des usagers informés du système de soins pour adultes, et acquièrent des compétences pour une vie autonome et l'autogestion de leur maladie (53,54). Ces compétences incluent notamment la communication efficace, la prise de décision, le soin de soi, l'affirmation de soi et l'autodétermination (55,56).

Pendant cette transition, la responsabilité se déplace progressivement des parents vers le patient. Ainsi, la transition de soins implique un changement progressif des connaissances, des attitudes et des comportements (57). Le transfert de soins, du gastro-entérologue pédiatrique vers le gastro-entérologue adulte, représente souvent l'étape finale du processus de transition. Le succès global de la transition de soins et la réussite du transfert final sont étroitement liés (58). L'implication du médecin traitant dans ce processus est aussi un facteur de transition réussie. La transition implique une préparation graduelle afin de développer chez les jeunes la connaissance de leur maladie, des compétences d'autonomie et de communication, ainsi qu'une responsabilisation face à leur prise en charge (59). Lorsqu'elle est mal conduite, elle entraîne une augmentation des hospitalisations, une

perte de suivi, une faible adhésion thérapeutique et davantage de complications chirurgicales (60).

En 2022, un consensus canadien a formulé quinze recommandations, dont neuf fortes, pour encadrer ce passage. Il est recommandé que tous les jeunes atteints de MICI intègrent un programme de transition structuré, multidisciplinaire et personnalisé, élaboré avec la participation des patients, des parents et des soignants. Ces programmes doivent inclure des objectifs clairs, une flexibilité dans le calendrier du transfert et un suivi post-transition. L'éducation joue un rôle central, portant sur la compréhension de la maladie, l'usage des traitements, les risques liés aux substances et la navigation dans le système de santé (61). Cependant, il a été démontré que les adolescents connaissent mal leur histoire médicale, leurs traitements ou leurs effets secondaires, et délèguent encore fréquemment aux parents la gestion des rendez-vous, le renouvellement des prescriptions, la dispensation des médicaments ou la communication avec les médecins et les équipes soignantes (59,61). Des outils tels que le *Transition Readiness Assessment Questionnaire* (TRAQ) ou le *Transition Care Index* permettent d'évaluer et d'améliorer cette préparation. Les soins pédiatriques se distinguent par l'attention portée à la croissance, à la puberté et à la nutrition, alors que les soins adultes incluent des problématiques de fertilité, de grossesse, de surveillance des cancers et de gestion des comorbidités (59).

Les obstacles identifiés à une transition réussie sont multiples : attachement au pédiatre et crainte d'abandon, faible estime de soi, manque de compétences d'auto-gestion, difficultés organisationnelles et, dans certains contextes, barrières économiques. Le moment du transfert doit rester flexible, idéalement en période de rémission clinique, afin de limiter les risques de rupture de suivi. Les parents doivent être accompagnés dans le processus pour soutenir l'autonomie croissante de leur enfant, tandis qu'un coordinateur de transition, s'il est existant, facilite la continuité et évite la perte de contact avec les équipes médicales (60).

Il est fortement recommandé que les équipes pédiatriques préparent des documents de transfert complets résumant l'histoire médicale, les traitements reçus et les objectifs futurs. Les modèles de consultation conjointe, réunissant pédiatres et gastroentérologues adultes, favorisent la confiance et l'échange d'information (59,60). Les données disponibles restent limitées, mais montrent que les programmes structurés améliorent l'adhésion médicamenteuse, réduisent les hospitalisations et augmentent la satisfaction des patients (59,60).

Traitement de la maladie de Crohn pédiatrique

Principes généraux de prise en charge

(Tableau 6)

Les recommandations de l'ESPGHAN et de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization)* sur la prise en charge médicale de la MC pédiatrique ont été actualisées en 2021 (62).

La stratégie thérapeutique doit être individualisée en tenant compte de l'âge, du phénotype (classification de Paris), de la localisation, du comportement évolutif, de l'existence d'un

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de mauvais pronostic dans la maladie de Crohn pédiatrique et thérapie d'induction suggérée (62)

Classification de Paris [au diagnostic]	Facteurs de risque additionnels	Stratification du risque	Thérapie d'induction suggérée
B1 (inflammatoire : non sténosant, non pénétrant)	Aucun	Bas	Nutrition entérale exclusive ; corticostéroïdes
B1	Absence de rémission clinique et biochimique 12 semaines après le début de l'induction	Moyen	Considérer une escalade accélérée vers l'anti-TNF
B1 + G1 (retard de croissance)	—	Moyen	Nutrition entérale exclusive ; envisager l'anti-TNF en première ligne
B1 [L3 + L4] (maladie extensive*)	—	Élevé	Anti-TNF en première ligne
B1 + p (atteinte périanale)	—	Élevé	Anti-TNF en première ligne en association avec antibiotiques, chirurgie, ou les deux
B2 (sténosante)**	Dilatation pré-sténotique, signes/ symptômes obstructifs (ou les deux)	Élevé	Anti-TNF en première ligne
B3 (pénétrante*)**	—	Élevé	Résection intestinale associée à un traitement postopératoire par anti-TNF
B3 (pénétrante*)**	—	Élevé	Chirurgie associée à un traitement postopératoire par anti-TNF

Abréviations : TNF= facteur de nécrose tumorale

** Maladie extensive : inflammation pan-entérique (intestin grêle proximal, iléon terminal et côlon).*

*** Sténosante : rétrécissement luminal constant démontré par examen radiologique ou endoscopique.*

**** Pénétrante : perforation intestinale, fistules intra-abdominales, masses inflammatoires et/ou abcès au cours de la maladie (hors complications chirurgicales).*

retard de croissance, mais aussi de la qualité de vie et du risque de complications. L'identification précoce des patients à haut risque de progression sévère est essentielle.

Traitement d'induction

Nutrition entérale exclusive (NEE)

La NEE, consistant en une alimentation exclusive par formule liquide de nutrition pendant 6 à 8 semaines, est recommandée en première intention chez l'enfant atteint de MC luminale active à faible ou moyen risque. Les méta-analyses ont montré une efficacité similaire aux corticoïdes pour obtenir une rémission clinique (63,64). Toutefois, deux essais randomisés pédiatriques ont démontré un avantage supérieur sur la cicatrisation muqueuse (89 % avec NEE *versus* 17 % avec corticoïdes, p< 0,01) (65,66). Les principales limites résident dans l'acceptabilité (gout de la formule et/ou tolérance de la sonde nasogastrique) et le risque d'abandon. Sur le plan pratique, l'efficacité est indépendante du type de formule (élémentaire *vs*. polymérique) ou de la voie d'administration (orale *vs*. sonde nasogastrique) (63,67). Sur le plan pratique, un support psychologique et diététique est fortement conseillé (68).

Corticostéroïdes

Lorsque la NEE n'est pas envisageable ou après un échec d'utilisation de cette dernière (2 à 4 semaines), les corticoïdes systémiques constituent une alternative de choix. La dose initiale de prednisolone dépend du poids corporel (1 mg/kg, maximum 40 mg) et doit être réduite progressivement dès que la rémission clinique est atteinte, au plus tard 4 semaines après le début du traitement. Dans le cas d'une atteinte iléo-cæcale légère [L1], si la NEE est insuffisamment efficace, le traitement par budésonide à libération iléale est préférable à la prednisolone. Chez les patients de plus de 40 kg, la dose initiale de budésonide est de 9 mg une fois par jour pendant 6 semaines, puis réduite comme suit : 6 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 3 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Le budésonide est recommandé pour les atteintes iléo-caecales localisées (69,70). L'usage des corticostéroïdes doit rester limité, compte tenu des effets indésirables (syndrome de cushing, retard de croissance, risque infectieux) (71-73).

Biothérapies anti-TNF

Les anti-TNF (infliximab, adalimumab) constituent le traitement d'induction de choix chez les patients à haut risque. Ils sont également indiqués après échec des immunomodulateurs. Les données pédiatriques proviennent notamment des essais REACH (infliximab) (74) et IMAgINE (adalimumab) (75). L'étude prospective RISK a montré qu'un traitement anti-TNF précoce réduisait la progression vers le phénotype pénétrant (B3) (76). L'essai TISKIDS a confirmé la supériorité d'une stratégie «top-down» par infliximab : 41 % de rémission clinique à 52 semaines *versus* 12 % avec traitement conservateur (p= 0,002) (77,78).

Infliximab : L'induction se fait à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis entretien toutes les 8 semaines. Les enfants< 30 kg, avec hypoalbuminémie ou avec maladie étendue nécessitent souvent des doses plus élevées ou des intervalles plus courts (79).

Adalimumab : > 40 kg : 160 mg S0, 80 mg S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines ; < 40 kg : 80/40/20 mg toutes les 2 semaines. Compte tenu des données sur le sous-dosage chez les jeunes enfants, des doses plus élevées peuvent être nécessaires dans certains cas.

Autres options

Un traitement par thalidomide peut induire une rémission chez des enfants réfractaires, avec des taux élevés de cicatrisation muqueuse à 12 mois (80,81). Toutefois, ses effets indésirables (sédation, neuropathie périphérique, tératogénicité) limitent son usage à des situations complexes (82).

Thérapeutiques d'entretien de la rémission

Méthotrexate (MTX)

Le MTX est recommandé comme immunosuppresseur d'entretien de première intention ou en cas d'échec/intolérance aux thiopurines. Administré par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou orale de manière hebdomadaire à la dose de 15 mg/m² (max 25 mg), il permet une rémission clinique dans 25-53 % des cas à 12 mois (83,84). L'administration orale de folates [5 mg, 24 à 72 heures après le méthotrexate une fois par semaine, ou 1 mg une fois par jour pendant 5 jours par semaine] est recommandée afin de réduire l'hépatotoxicité et les effets indésirables gastro-intestinaux (85). Sur le plan de la sécurité, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient les nausées et vomissements, l'élévation des tests hépatiques, les céphalées, les infections et la toxicité hématologique (84,86). Chez 226 enfants atteints de MC, aucune différence n'a été observée entre la prise orale et la voie sous-cutanée du méthotrexate, que ce soit pour la rémission sans corticoïdes, l'escalade thérapeutique ou les effets indésirables (87).

Thiopurines (AZA, 6-MP)

Les thiopurines peuvent maintenir la rémission (88). Les doses recommandées sont de 2,0-2,5 mg/kg/j pour l'azathioprine et de 1,0-1,5 mg/kg/j pour son précurseur, la 6-mercaptopurine. La posologie complète peut être instaurée d'emblée, sans augmentation progressive. Le risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique (HSTCL) chez les jeunes hommes, bien que rare, doit être explicitement discuté (89,94). Une vigilance particulière est nécessaire vis-à-vis des infections EBV primaires sous thiopurines, associées à un risque de lymphoprolifération (95-97).

Nutrition entérale en traitement d'entretien

La nutrition entérale d'entretien peut prolonger la rémission après induction réussie, en particulier après EEN. L'efficacité à long terme n'a pas pu être démontrée plus par manque d'observance à ce traitement à moyen terme que part inefficacité du traitement. Son utilisation en attendant la mise en place d'une autre thérapeutique est à privilégier. Les alternatives plus récentes, telles que le *Crohn's Disease Exclusion Diet* associée à une nutrition partielle, ont montré des résultats prometteurs en termes de tolérance et de maintien de la rémission à 12 semaines (98). Les régimes alimentaires partiels ou adaptés sont encore considérés comme expérimentaux.

Post-chirurgie

Après résection iléo-cæcale, une coloscopie est recommandée dans les 6-12 mois suivants la chirurgie. Les patients à haut risque inflammatoire doivent recevoir une prophylaxie

par anti-TNF (99-102). L'évaluation endoscopique (score de Rutgeerts) (103,104) au moment de la première coloscopie post-opératoire permet d'anticiper les récidives. Le score de Rutgeerts est simple à réaliser, mais n'a pas été validé chez l'enfant.

Stratégies d'utilisation des biothérapies

Les schémas thérapeutiques, les recommandations d'optimisation et de monitoring sont identiques aux recommandations de l'adulte. Chez les patients débutant un traitement par infliximab, Il est recommandé d'utiliser une thérapie combinée avec un immunosuppresseur L'association infliximab + immunosuppresseur réduit le risque de développer des anticorps anti-infliximab et augmente les taux résiduels (105). La gestion thérapeutique de la perte de réponse est identique à chez l'adulte.

Biosimilaires de l'infliximab et de l'adalimumab

L'apparition des biosimilaires de l'IFX et de l'ADA a permis de réduire le coût de ces thérapeutiques, avec une efficacité et un profil de sécurité chez l'enfant analogues à ceux des molécules *princeps* (106). Il n'y a pas de restriction à leur utilisation chez l'enfant, que ce soit en 1re ou en 2e intention chez un patient déjà traité par IFX ou ADA (107).

Utilisation de l'infliximab SC

L'infliximab SC n'a pas l'AMM en France chez le patient de moins de 18 ans. Cependant, deux études évaluent le passage de l'infliximab intraveineux à la forme sous-cutanée chez des enfants. Dans la première, menée sur sept patients, tous sont restés en rémission 40 semaines sans effets indésirables ni nouveaux anticorps, avec des taux sériques stables (108). La seconde, incluant 21 adolescents, montre une rémission maintenue à six mois, avec une tolérance excellente. Ces études suggèrent que la transition vers l'infliximab sous-cutané est sûre, efficace et bien acceptée, tout en nécessitant des études supplémentaires pour ajuster la dose chez les enfants de moins de 50 kg (109).

Autres biothérapies

Chez les patients qui ne parviennent pas à obtenir ou à maintenir une rémission clinique sous anti-TNF, malgré l'optimisation de la dose d'anti-TNF et l'utilisation d'immunomodulateurs, l'ustekinumab ou le vedolizumab peuvent être envisagés. Cependant, ces autres biothérapies n'ont pour la plupart pas l'AMM en France pour cette indication. Leur expérience en pédiatrie se limite à des situations de MC sévère, résistantes aux traitements habituels, dont l'IFX ou l'ADA (110,111). L'ustekinumab à l'AMM uniquement dans la maladie de Crohn et pour l'enfant de plus de 40 kg. Le risankizumab n'a pas l'AMM en pédiatrie.

Pour l'ustekinumab, la première dose est généralement administrée par voie intraveineuse et est de 6 mg/kg. L'administration sous-cutanée commence à la semaine 8 ; les patients adultes reçoivent une injection de 90 mg. Les enfants doivent recevoir une dose ajustée en fonction de la surface corporelle [calculée sur la base d'un adulte de référence ayant une surface corporelle de 1.73m^2] toutes les 8 semaines.

Pour le vedolizumab, l'étude de deux cohortes pédiatriques multicentriques de 44 et 65 enfants ayant une MICI a montré que respectivement 41 % et 32 % d'entre eux étaient en rémission à la semaine 14 du traitement par vedolizumab (112,113). Aucun des effets indésirables observés n'était considéré comme sévère. Chez les patients≥ 40 kg, le vedolizumab doit être administré par voie intraveineuse à 300 mg, en trois doses d'induction sur 6 semaines [semaines 0-2-6], suivies d'un traitement d'entretien de 300 mg toutes les 8 semaines. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la posologie pédiatrique. Les patients pédiatriques plus jeunes peuvent nécessiter une dose individualisée de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg, ou une dose basée sur la surface corporelle [calculée sur la base d'un adulte de référence ayant une surface corporelle de 1.73m^2]. La réponse au vedolizumab peut prendre du temps [≥ 16 semaines]. Certains centres prescrivent des corticoïdes oraux comme « traitement de transition » en attendant que les effets du vedolizumab se manifestent (114,115).

Combiothérapie

L'utilisation en première intention ou en cas d'échec thérapeutique de la combiothérapie n'est pas recommandée chez l'enfant. Une revue récente de la littérature et une étude multicentrique menée sous l'égide de l'ESPGHAN ne permettent pas de conclure sur son utilisation (116,117). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Inhibiteur de Janus Kinase

Les inhibiteurs de Janus Kinase oraux n'ont pas l'AMM dans la MC pédiatrique. Cependant une étude clinique récente démontre que l'upadacitinib est efficace, sans nouveaux signaux de sécurité, chez un petit sous-groupe de patients atteints de MICI (âgés de 9 à 20 ans) (118). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Arbre décisionnel de stratégie thérapeutique (62)

(Figure 4)

Traitement chirurgical (119)

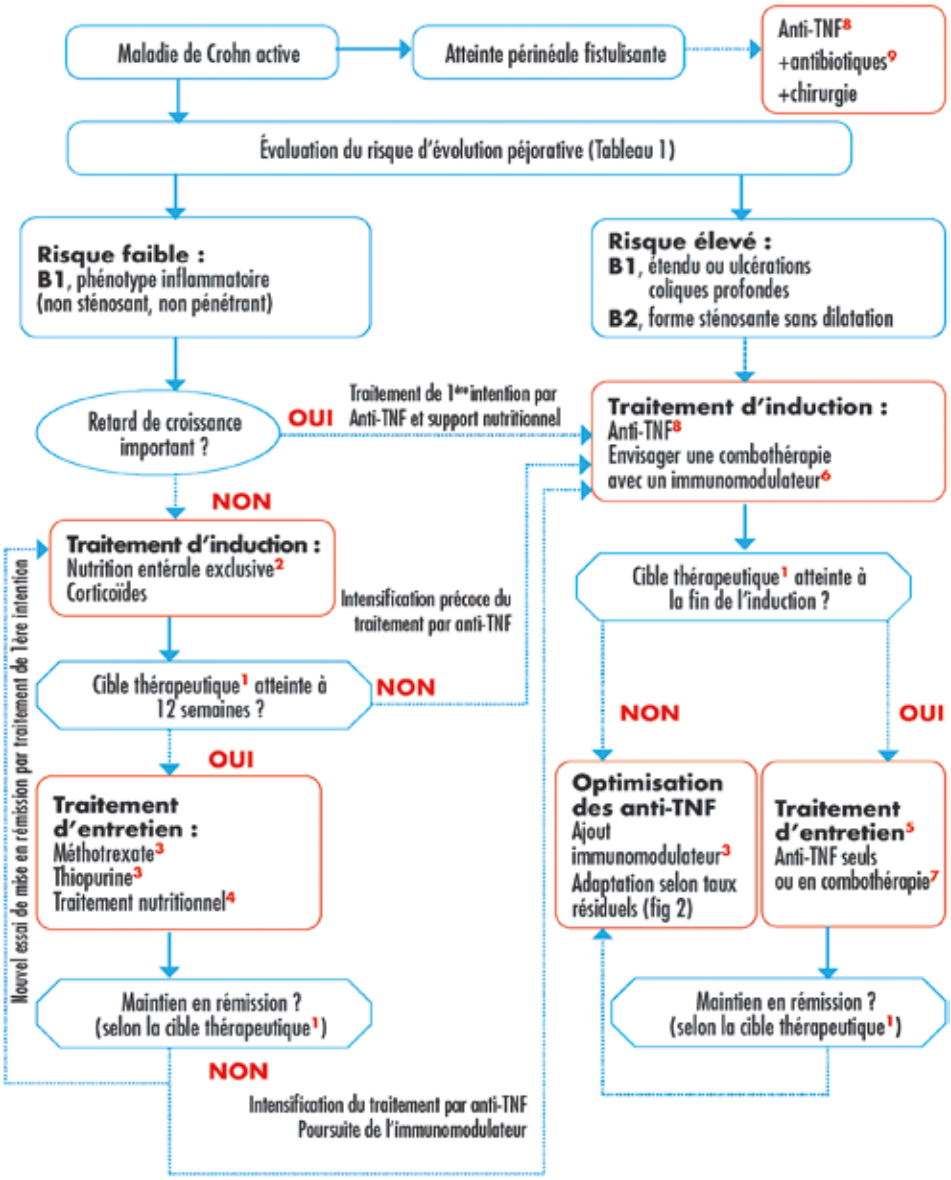
La chirurgie est indiquée uniquement en cas de complications telles que sténoses, abcès, fistules ou perforations, en cherchant toujours à limiter la longueur des segments retirés (120). L'incidence des interventions chirurgicale est plus élevée chez l'enfant. L'optimisation nutritionnelle préopératoire, qu'elle soit entérale exclusive ou parentérale est primordiale et réduit le risque de complications, favorise une meilleure récupération et peut retarder ou alléger le geste chirurgical. La NEE a montré une réduction de la durée de séjour postopératoire.

Traitement de la recto-colite hémorragique

En pédiatrie, La RCH se distingue de la MC par un phénotype globalement moins hétérogène. La forme pédiatrique représente environ 15 à 20 % de l'ensemble des cas (9). Des recommandations sur la prise en charge médicale de la RCH pédiatrique et de la colite aiguë sévère ont été publiées par l'ESPGHAN et l'ECCO (121,122).

(Figure 5 et Tableau 7)

Figure 4 : Arbre décisionnel de stratégie thérapeutique



LÉGENDES :

1 ***Cible thérapeutique :***
Le moment optimal pour réévaluer l'activité de la maladie après l'induction n'est pas clairement défini. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait sur un faisceau d'argument clinique, biologique, radiologique et endoscopique.

2 ***Nutrition entérale exclusive (NEE) :***
Une formule polymérique est préférable en NEE.
Voir le chapitre dédié.

Traitement d'entretien.

3 ***Immunosuppresseurs :***
Le méthotrexate peut être utilisé en première intention pour maintenir la rémission ou après échec ou intolérance aux thiopurines.

4 ***Traitement nutritionnel d'entretien :***
Chez les patients en rémission avec une MC à faible risque, un traitement nutritionnel d'entretien (au moins 50 % des besoins énergétiques journaliers) peut prolonger la rémission.

5 ***Poursuite de l'anti-TNF en traitement d'entretien :***
En monothérapie ou combothérapie, avec surveillance proactive du taux résiduel pour guider l'optimisation du traitement.

Combothérapie par anti-TNF et immunomodulateur

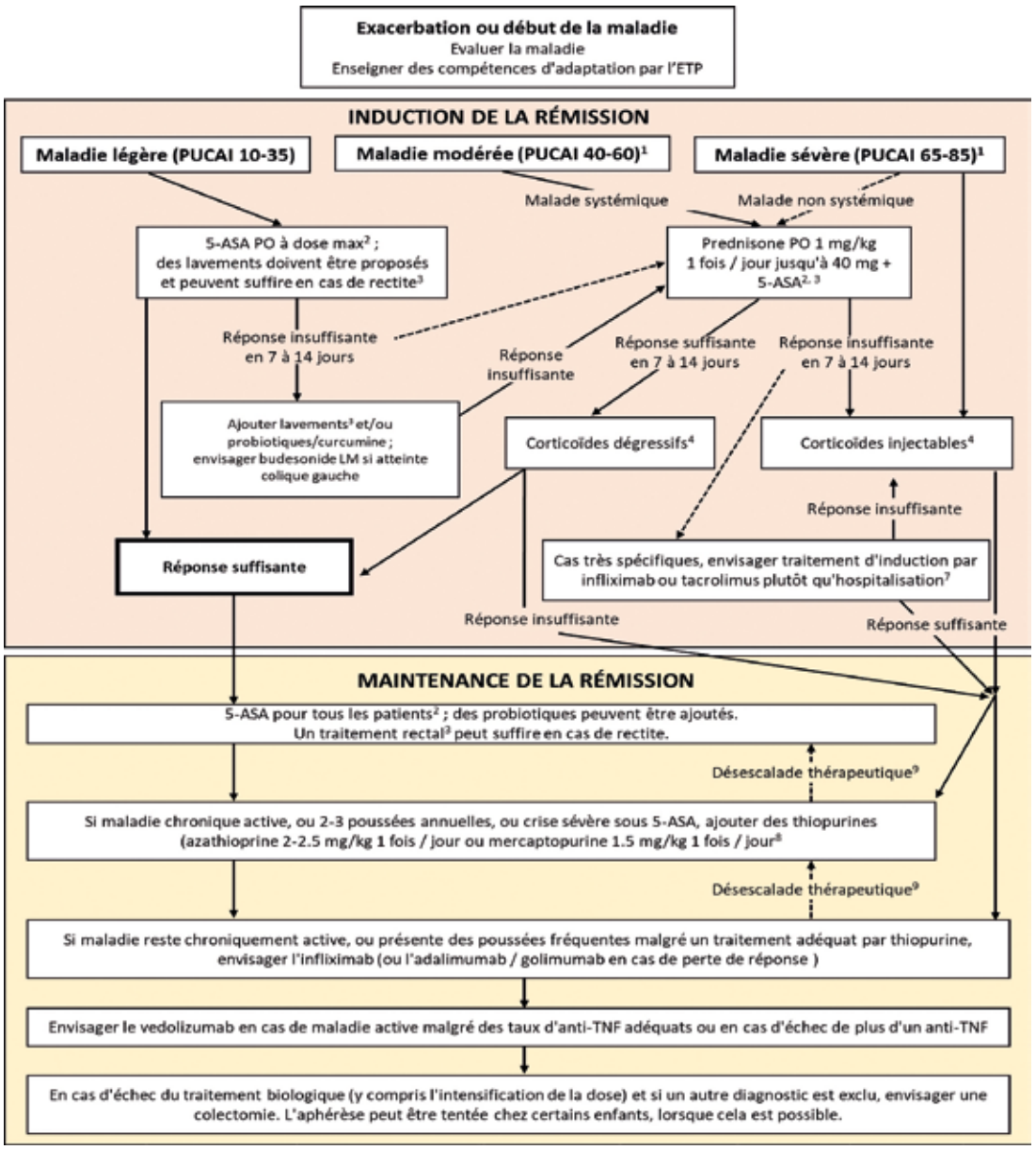
6 ***Un arrêt de l'immunosuppresseur*** *doit être discuté après 6 à 12 mois de combothérapie si l'infliximabémie résiduelle est dans la fourchette cible et les cibles thérapeutiques sont atteintes. Chez les patients naïfs d'anti-TNF recevant l'adalimumab, une monothérapie est une alternative à la combothérapie.*

7 ***Chez des patients préalablement immunisés*** *contre l'IFX ou chez des patients à haut risque, la combothérapie paraît plus prudente. Chez les patients avec une maladie active sous anti-TNF, il est recommandé de surveiller de façon pro-active le taux résiduel d'IFX ou d'ADA pour guider les changements thérapeutiques : optimisation du traitement ou « switch ».*

8 ***Chez les patients sous anti-TNF*** *chez lesquels la rémission n'est pas obtenue ou non maintenue malgré une optimisation du traitement et l'association à un immunomodulateur, un traitement par ustekinumab ou vedolizumab peut être envisagé.*
Antibiothérapie adjuvante dans la maladie de Crohn fistulisante périnéale

9 ***Métronidazole*** *30 mg/kg/j, per os en 2 à 3 prises +* ***ciprofloxacine*** *20 mg/kg/j, per os, en 2 prises.*

Figure 5 : Organigramme récapitulatif de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH) pédiatrique



Commentaires : Les traitements médicaux de la RCH doivent être répartis entre ceux qui induisent une rémission (5-ASA, corticoïdes, traitement anti-TNF, inhibiteurs de la calcineurine et, probablement, probiotiques) et ceux qui maintiennent la rémission (5-ASA, thiopurines, traitement anti-TNF, vedolizumab et certains probiotiques).

1 *Les éléments suivants doivent être pris en compte en cas de maladie active : colite infectieuse (y compris à CMV et à C. difficile), colite liée au 5-ASA, intolérance au lactose, syndrome du côlon irritable, maladie cœliaque. En cas de discordance entre le score PUCAI et la classification endoscopique de la colite, l'endoscopie doit prévaloir.*

2 *Le 5-ASA est dosé à 60-80 mg/kg/jour jusqu'à 4,8 grammes par jour. Une dose quotidienne unique peut être aussi efficace qu'une dose biquotidienne.*

3 *Les lavements au 5-ASA (1 g par jour est aussi efficace que des doses plus élevées) sont plus efficaces que les lavements aux stéroïdes. Les lavements doivent être administrés en décubitus gauche. Les lavements liquides sont plus difficiles à tolérer que les mousses et les suppositoires, mais conviennent mieux aux colites étendues.*

4 *En l'absence d'amélioration (diminution du PUCAI inférieure à 20 points) après 7 à 10 jours, ou en cas d'augmentation du PUCAI de 20 points à tout moment, envisager une intensification du traitement. La dépendance aux stéroïdes doit être évitée.*

5 *Voir la partie 2 des présentes recommandations.*

6 *La réponse est définie par une baisse du score PUCAI d'au moins 20 points. Cependant, l'objectif du traitement d'induction est une rémission complète à terme.*

7 *Par exemple, en cas d'intolérance ou de résistance antérieure aux stéroïdes, ou lorsque l'infliximab est indiqué de toute façon en traitement d'entretien après échec des thiopurines.*

8 *La mesure du TPMT (génotypage ou activité enzymatique) à l'inclusion, ainsi que des taux de 6-TG et de 6-MMP après 2 à 3 mois, peut contribuer à optimiser la posologie des thiopurines.*

9 *Si l'infliximab a été utilisé dans une maladie naïve aux thiopurines, des thiopurines peuvent être ajoutées et l'infliximab arrêté après 4 à 8 mois en cas de rémission complète. Le passage au 5-ASA peut être envisagé dans certains cas, si le 5-ASA n'a pas échoué auparavant et après une période de rémission profonde soutenue.*

Tableau 7 : récapitulatif des différentes molécules utilisées en pédiatrie (121,122)

Nom de la molécule	Classe pharmacologique	Posologie (enfant)	Effets indésirables principaux	Surveillance recommandée
Mesalazine (5-ASA)	Anti-inflammatoire local	60-80 mg/kg/j (max 100 mg/kg/j ou 4,8 g/j) per os ; rectal : 25 mg/kg (max 1 g/j)	Céphalées, nausées, douleurs abdominales, intolérance mimant une poussée, rares néphrotoxicité ou pancréatite	NFS, créatinine, urines périodiquement ; surveillance clinique tolérance
Sulfasalazine	5-ASA lié à sulfapyridine	40-70 mg/kg/j (max 4 g/j)	Troubles digestifs, céphalées, rash, oligospermie, réactions allergiques	NFS, bilan hépatique et rénal ; surveillance effets digestifs
Corticostéroïdes (Prednisone)	Corticoïde systémique	1 mg/kg/j (max 40 mg/j) p.o. pendant 2-3 sem, puis décroissance progressive	Hyperglycémie, prise de poids, HTA, ostéoporose, troubles de l'humeur, retard de croissance	Surveillance clinique, tension, poids, glycémie, DMO si traitement prolongé
Budésonide LM	Corticoïde topique colique	Selon schéma adulte (colite gauche uniquement)	Moins d'effets systémiques que prednisone, possibles céphalées, dyspepsie	Surveillance clinique
Azathioprine (AZA)	Immunomodulateur (thiopurines)	2-2,5 mg/kg/j	Myelosuppression, hépatite, pancréatite, nausées, risque rare de lymphome	TPMT avant traitement, NFS + ALAT/ASAT toutes les 1-2 sem puis tous les 3 mois, protection solaire
6-Mercaptopurine (6-MP)	Immunomodulateur (thiopurines)	1-1,5 mg/kg/j	Idem azathioprine	Idem AZA, dosage 6-TGN/6-MMP si inefficacité ou toxicité
Méthotrexate	Antimétabolite (rarement utilisé)	Selon protocole, voie s/c hebdomadaire	Nausées, hépatotoxicité, cytopénies	NFS, ALAT/ASAT réguliers
Tacrolimus (FK-506)	Inhibiteur de la calcineurine	Cible : 10-15 ng/mL puis 5-10 ng/mL	Néphrotoxicité, céphalées, tremblements, HTA	Dosages sanguins, créatinine, PA
Infliximab	Anti-TNF-α (biologique)	5 mg/kg IV aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 sem	Réactions d'infusion, infections, psoriasis, anticorps anti-médicament	Surveillance clinique, dépistage TB/VHB, dosage taux résiduels
Adalimumab / Golimumab	Anti-TNF-α (biologique SC)	Selon protocole pédiatrique (poids-dépendant)	Réactions locales, infections, rashs, formation d'anticorps	Idem infliximab
Vedolizumab	Anti-intégrine $\alpha4\beta7$	300 mg IV (adultes ; données pédiatriques limitées)	Céphalées, fatigue, infections ORL, réactions perfusionnelles	Surveillance tolérance, infections
Probiotiques (VSL#3)	Adjuvants	VSL#3 : doses selon étude.	Ballonnements, inconfort digestif	Surveillance clinique
Curcumin	Complément anti-inflammatoire	2-4 g/j induction, 1-2 g/j maintenance	Très bien toléré, rares troubles digestifs	Aucun suivi spécifique requis

Inhibiteur de Janus Kinase

Les données concernant le tofacitinib sont limitées, et ne portent que sur quelques dizaines de cas (123). Son utilisation exceptionnelle en pédiatrie doit résulter d'un avis favorable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Colite aiguë grave (CAG) et place de la chirurgie

L'ASC survient chez 10 à 15 % des enfants avec RCH et représente une urgence médicale. Elle est définie par un PUCAI≥ 65. La mortalité a considérablement diminué (<1 % aujourd'hui), mais le risque de colectomie reste élevé. La gestion médicale de la CAG en pédiatre est identique à celle de l'adulte.

Comme chez l'adulte, Lorsque la colite est diffuse et résiste aux traitements médicaux, qu'elle met en jeu le pronostic vital, ou encore lors de la survenue de dysplasie, de colite aiguë sévère réfractaire ou de méga-côlon toxique, une colectomie s'impose. Les taux pédiatriques rapportés atteignant 30 à 40 % après 10 ans de suivi (10). Néanmoins, certaines études décrivent des fréquences plus basses, suggérant une variabilité selon les cohortes étudiées et les stratégies thérapeutiques employées (8,11,12).

Surveillance et suivi

Un suivi étroit est indispensable, incluant un suivi clinique (croissance staturo-pondérale, puberté, activité de la maladie), un suivi biologique (hémogramme, transaminases, CRP, calprotectine fécale) et un suivi endoscopique. À long terme, le risque accru de cancer colorectal impose une surveillance endoscopique régulière après 8-10 ans d'évolution, en particulier en cas de pancolite.

Conclusion

De façon globale, les buts et moyens thérapeutiques restent comparables entre l'enfant et l'adulte. Néanmoins, il convient de souligner dans la maladie de Crohn pédiatrique son impact délétère sur la croissance staturale, la prise pondérale et la maturation pubertaire, paramètres essentiels pour le suivi de l'activité inflammatoire et l'évaluation thérapeutique. La stratégie diagnostique prend donc en compte plus volontiers le facteur invasif ou cumulatif des examens complémentaires. D'un point de vue thérapeutique, la nutrition entérale exclusive est un traitement de choix en pédiatrie. On constate également que les travaux pédiatriques en matière de traitement sont nettement moins nombreux que ceux menés sur des populations adultes. De ce fait, certaines molécules ne sont pas accessibles par manque d'autorisation de mise sur le marché dans les indications pédiatriques. La transition en médecine adulte est une étape majeure du parcours médical de ces patients. Elle doit être préparée et réalisée avec rigueur.

Remerciements : Je remercie vivement le Dr NGWANOU (*) pour la relecture attentive de ce travail et pour ses conseils avisés.

* Service de Pédiatrie. CHU de Rennes-Hôpital Sud

Références

1. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, *et al*. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. J Can Assoc Gastroenterol 2019;2:S49–S67.
2. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, *et al*. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2014;147:990–1007.e3.
3. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, *et al*. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med. 2009;361:2033–2045.
4. Hsieh KH, Chang MH, Lee CY, *et al*. Wiskott-Aldrich syndrome and inflammatory bowel disease. Ann Allergy. 1988;60:429–431.
5. Kelsen JR, Baldassano RN, Artis D, *et al*. Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2015;1:462–476.
6. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, *et al*. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. Immunol Rev. 2019;287:162–185.
7. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, *et al*. Diagnostic yield of next generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: a multicenter study. J Crohns Colitis 2018;12:1104–1112.
8. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, *et al*. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric onset inflammatory bowel disease: Systematic review. Gastroenterology 2022;162: 1147-1159.
9. Turck D, Gower-Rousseau C, Dabadie A. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In: F Gottrand, D Turck, éds. Gastroentérologie pédiatrique. Progrès en pédiatrie 40, Doin, Rueil-Malmaison, 2016:151-178.
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2017; 390:2769-2778.
11. Ghione S, Sarter H, Armengol-Debeir L, *et al*. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): A population-based study of French adolescents. Am J Gastroenterol. 2018;113:265-272.
12. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis. Front Pediatr. 2023;10:1103713.
13. Khan R, Kuenzig ME, Benchimol EI. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2023;52:483-496.
14. Li Y, Tian Y, Zhu W, *et al*. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2014;49:834-44.
15. Bruce A, Black M, Bhattacharya S. Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1217-26.
16. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, *et al*. Systematic review: the role of breast feeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr. 2009;155:421-6.
17. Jones DT, Ostermanı MT, Bewtra M, *et al*. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2008;103:2382-93.
18. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, *et al*. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109:1728-38.
19. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, *et al*. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1405-1415.
20. Dong C, Chan SSM, Jantchou P, *et al*. Meat Intake Is Associated with a Higher Risk of Ulcerative Colitis in a Large European Prospective Cohort Studyo. J Crohns Colitis 2022;16:1187-96.
21. De Silva PS, Olsen A, Christensen J, *et al*. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. Gastroenterology 2010;139:1912-7.
22. John S, Luben R, Shrestha SS, *et al*. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:602-6.
23. Li F, Liu X, Wang W, *et al*. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27:623-30.
24. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, *et al*. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. BMJ. 2021;374:n1554.
25. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, *et al*. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:2708-17.
26. Ledder O, Sonnino M, Birimberger-Schwartz L, *et al*. Appraisal of the PIBD-classes criteria: a multicenter validation. J Crohn's colitis. 2020;14:1672-1679.
27. Ricciuto A, Mack DR, Huynh HQ, *et al*. Diagnostic delay is associated with complicated disease and growth impairment in paediatric Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2021;15:419-431.
28. Franke M, Geiss A, Greiner P, *et al*. The role of endoscopy in pediatric gastrointestinal bleeding. Endosc Int Open. 2016;4:E1011-E1016.
29. Van de Vijver E, Heida A, Ioannou S, *et al*. CACATU Consortium. Test strategies to predict inflammatory bowel disease among children with nonblooody diarrhea. Pediatrics 2020;146:e20192235.
30. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, *et al*. CACATU Consortium. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhea: calgranulin-C *versus* calprotectin stool tests. Arch Dis Child. 2018:565-571.

31. Fiorino G, Bonovas S, Gilardi D, *et al*. Validation of the red flags index for early diagnosis of Crohn's disease: a prospective observational IG-IBD study among general practitionners. J Crohn's Colitis. 2020;14:1777-1779.

32. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. BMJ. 2017;357:j2083.

33. Amaro F, Chiarelli F. Growth and puberty in children with inflammatory bowel diseases. Biomedicines. 2020;8:458.

34. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. Transl Pediatr. 2019;8:4-15.

35. Mack DR, Langton C, Markowitz J, *et al*. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. Pediatrics 2007;119:1113-9.

36. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, *et al.* pANCA and ASCA in children with IBD-Unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis-A longitudinal report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22:1908-1914.

37. Koninckx CR, Donat E, Benninga M, *et al.* The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72:617-640.

38. Kellar A, Dolinger M, Novak KL, *et al*. Intestinal ultrasound for the pediatric gastroenterologist: a guide for inflammatory bowel disease monitoring in children. Expert Consensus on behalf of the International Bowel Ultrasound Group (IBUS) Pediatric Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;176:142-148.

39. Hoerning A, Jüngert J, Siebenlist G, *et al.* Ultrasound in pediatric inflammatory bowel disease – A review of the state of the art and future perspectives. Children. 2024;11:156.

40. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, *et al*. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A Position Paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67:414-430.

41. Levine A, Koletzko S, Turner D, *et al*. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58:795-806.

42. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, *et al.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5 years analyses of the EUROKIDS registry. Inflamm Bowel Dis. 2013;19: 378-385.

43. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, *et al*. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1314-1321.

44. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, *et al*. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439-47.

45. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, *et al.* Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: Systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease - Ahead Program. Gastroenterology. 2021;160: 378-402.

46. Hochart A, Gower-Rousseau C, Sarter H, *et al.* Ulcerative proctitis is a frequent location of paediatric-onset UC and not a minor disease: a population-based study. Gut 2017;66: 1912-1917.

47. Tal N, Tzivinikos C, Gasparetto M, *et al*. Clinical features and natural history of paediatric patients with ulcerative proctitis: a multicentre study from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis 2023;17:1939-1948.

48. Turner D, Hyams J, Markowitz J, *et al*. Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1218-23.

49. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, *et al.* Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2010;105:1893-1900.

50. Komaki Y, Komaki F, Yamada A, *et al.* Risk of cancers in patients with pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2021;229: 102-117.

51. Elmahdi R, Lemser CE, Thomsen SB, *et al*. Development of cancer among patients with pediatric-onset inflammatory bowel disease: a meta-analysis of population-based studies. JAMA Netw Open 2022;5:e220595.

52. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, *et al.* Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J. Adolesc. Health 1993;14: 570-576.

53. Rosen DS. Transition of young people with respiratory diseases to adult health care. Paediatr. Respir. Rev. 2004;5:124-131.

54. Wallis C. Transition of care in children with chronic disease. BMJ. 2007;334:1231-1232.

55. Bennett DL, Towns SJ, Steinbeck KS. Smoothing the transition to adult care. Med. J. Aust. 2005;182:373-374.

56. McDonagh JE, Growing up and moving on: transition from pediatric to adult care. Pediatr. Transplant. 2005;9:364-372.

57. Giarelli E, Bernhardt BA, Mack R, *et al*. Adolescents' transition to self management of a chronic genetic disorder. Qual. Health Res. 2008;18:441-457.

58. Philpott JR. Transitional care in inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Hepatol. (NY) 2011;7:26-32.

59. Zeisler B, Hyams JS. Transition of management in adolescents with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:109-15.

60. Fu N, Bollegala N, Jacobson K, *et al.* Canadian Consensus Statements on the Transition of Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease from Pediatric to Adult Care: A Collaborative Initiative Between the Canadian IBD Transition Network and Crohn's and Colitis Canada. J Can Assoc Gastroenterol. 2022;5:105-15.

61. Hait EJ, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:70-3.

62. van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, *et al*. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO ESPGHAN guideline update. J Crohns Colitis 2021;15:171-194.

63. Narula N, Dhillon A, Zhang D, *et al.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2018;4:CD000542.

64. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan A, *et al*. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:645-56.

65. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, *et al*. Polymeric diet alone versus cortico steroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:744-53.

66. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, *et al*. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy-a randomised prospective clinical trial in children with Crohn's disease. J Crohns Colitis 2019;13:846-55.

67. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, *et al.* The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing frac tionated oral vs. continuous enteral feeding. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1332-9.

68. Catto S, Dugelay E, Viala J, *et al*. Exclusive enteral nutrition for induction of remission in pediatric Crohn's disease: Short- and long-term tolerance and acceptance. JPGN Rep. 2024;6:11-18.

69. Levine A, Kori M, Dinari G, *et al*. Israeli Pediatric Budesonide Study Group. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a ran domized placebo-controlled trial. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1055-61.

70. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, *et al*. Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn's Disease: systematic review and meta-analysis for the Cochrane Collaboration. J Can Assoc Gastroenterol. 2018;1:159-73.

71. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1215-20.

72. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, *et al*. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:69-81.

73. Costello R, Patel R, Humphreys J, *et al.* Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. BMJ Open 2017;7:e014603.

74. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, *et al.* REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007;132:863-73.

75. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, *et al*. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2012;143:365-74.

76. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, *et al*. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. Lancet 2017;389:1710-8.

77. Cozijnsen MA, van Pieterson M, Samsom JN, *et al*. Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease [TISKids]: an international multicentre randomised controlled trial. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3:e000123.

78. Jongsma MA, Aardoom M, Cozijnsen M, *et al*. Top-down infliximab superior to step-up in children with moderate-to-severe Crohn's disease: A multicentre randomised controlled trial. J Crohns Colitis 2020;14:S039.

79. Winter DA, Joosse ME, de Wildt SN, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and revised dosing considerations. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70:763-76.

80. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, *et al.* Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:2164-73.

81. Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, *et al*. Endoscopic and histologic healing in children with inflammatory bowel diseases treated with thalidomide. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:1382-9.

82. Yang C, Singh P, Singh H, *et al*. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1079-93.

83. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the treatment of pediatric Crohn's disease: a systematic review and meta analysis. Inflamm Bowel Dis. 2018;24:2135-41.

84. Scherkenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's disease in children. Ann Pharmacother. 2016;50:60-9.

85. Liu L, Liu S, Wang C, *et al*. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. J Clin Rheumatol. 2019;25:197-202.

86. Valentino PL, Church PC, Shah PS, *et al.* Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a sys tematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:47-59.

87. Turner D, Doveh E, Cohen A, *et al*. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. Gut 2015;64:1898-904.

88. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, *et al*. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;4: CD000067.

89. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al.* CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617-25.

90. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, *et al*. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:847-58.

91. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, *et al*. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2017;318:1679-86.

92. Joosse ME, Aardoom MA, Kemos P, *et al.*; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:523-37.

93. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, *et al*. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017;152:1901-14.

94. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, *et al*. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:36-41.

95. de Francisco R, Castaño-García A, Martínez-González S, *et al.* Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:723-30.

96. Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2014;8:443-68.

97. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, *et al*. Vaccinations and immunization status in pediatric inflammatory bowel disease: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis. 2020;26:1407-1414.

98. Levine A, Wine E, Assa A, *et al*. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2019;157:440-50.

99. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, *et al*. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009;136:441-50.

100. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al*. PREVENT Study Group. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. Gastroenterology 2016;150:1568-78.

101. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:867-79.

102. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al*. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015;385:1406-17.

103. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-63.

104. Hukkinen M, Pakarinen MP, Merras-Salmio L, *et al*. Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents. J Pediatr Surg. 2016;51:1467-72.

105. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, *et al.* combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:1525-32.

106. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, *et al*. Biosimilars in pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review and real life-based experience. Front Pharmacol 2022;13: 846151.

107. de Ridder L, Waterman M, Turner D, *et al*. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61:503-508.

108. Gianolio L, Armstrong K, Swann E, *et al*. Effectiveness of Switching to Subcutaneous Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients on Intravenous Maintenance Therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;77:235-239.

109. Duquerois AS, Martinez-Vinson C, Loppinet T, *et al*. A series of pediatric patients with inflammatory bowel disease switching from intravenous to subcutaneous infliximab maintenance therapy. Clin Res Hepatol Gastroenterol; 2025;49:102680.

110. Ledder O, Assa A, Levine A, *et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis 2017;11:1230-1237.

111. Dayan JR, Dolinger M, Benkov B, *et al*. Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69:61-67.

112. Hyams JS, Turner D, Cohen SA, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of intravenous vedolizumab in paediatric patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: results from the phase 2 HUBBLE study. J Crohn's Colitis 2022;16:1243-1254.

113. Attia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, *et al*. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDs): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8:31-42.

114. Klomberg RCW, de Ridder L. Vedolizumab in paediatric IBD: a huge step forward but not there yet. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8:3-4.

115. Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, *et al.* Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8:31-42.

116. Wlazlo M, Kierkus J. Dual biological therapy for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease: a review of the literature. J Clin Med. 2022;11:2004.

117. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, *et al.* Dual biologic or small molecule therapy in refractory pediatric inflammatory bowel disease (DOUBLE-PIBD): a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis. 2024;30:159-166.

118. Runde J, Ryan K, Hirst J, *et al.* Upadacitinib is associated with clinical response and steroid-free remission for children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;80:133-140.

119. Pasternak B, Patel A, Tran P, *et al.* Perioperative Management of Pediatric Crohn's Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76:137-141.

120. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, *et al*. Surgical management of Crohn disease in children: guidelines from the paediatric IBD Porto Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64: 818-835.

121. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care - an evidence based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:257-291.

122. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis - An evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:292-310.

123. Moore H, Dubes L, Fusillo S, *et al*. Tofacitinib therapy in children and young adults with pediatric-onset medically refractory inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;73:e57-e62.

5

Les cinq points forts

- L'évaluation de la croissance staturo-pondérale et pubertaire fait partie intégrante du processus diagnostique et de la surveillance de la réponse thérapeutique.
- Les MICI très précoces apparaissant avant l'âge de 6 ans impliquent le dépistage d'un déficit immunitaire et la recherche d'une cause monogénique.
- La demande d'examens complémentaires, notamment radiologiques, implique une réflexion sur l'invasivité des examens et leur répétition dans le temps.
- La nutrition entérale exclusive est un traitement d'induction privilégié dans la maladie de Crohn pédiatrique. De nombreuses alternatives thérapeutiques des MICI n'ont pas l'AMM en pédiatrie. Chaque molécule doit être utilisée de manière optimale et dans l'indication adéquate avant d'envisager un switch thérapeutique.
- La transition pédiatre-adulte est une étape majeure du parcours médical des patients, aboutissement d'une préparation anticipée et rigoureuse.

L'association de thérapies avancées dans les MICI : de la théorie à la pratique

Xavier ROBLIN

Service Gastroentérologie CHU Saint-Étienne - CHU Hôpital Nord - Avenue Albert-Reymond - 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ (France)
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le revours à une association de thérapies avancées dans les MICI
- Connaître les données d'efficacité
- Connaître les données de tolérance
- Connaître les principales associations utilisées
- Savoir quand discuter une association de thérapies avancées

LIENS D'INTÉRÊTS

Celltrion ; Pfizer ; Abbvie ; Amgen ; Takeda ; Janssen ; Lilly ; Ferring ; Theradiag.

ABRÉVIATIONS

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ;
MC : maladie de Crohn ;
RCH : rectocolite hémorragie ;
MEI : manifestation extra intestinale ;
IMID : maladie immuno-médiée ;
JakI : inhibiteur de Jak Kinases ;
IFX : infliximab ;
EI : effets indésirables ;
EIG : Effets indésirables graves ;
I : Infections ;
IS : Infections sévères

MOTS-CLÉS

Associations de thérapies avancées ;
MICI réfractaire ;
Manifestation extra digestive ;
Pathologie immuno-médiée.

Introduction

L'association de thérapies avancées, ou combiothérapie, se définit par l'usage concomitante de deux biothérapies (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab) ou d'une biothérapie avec une petite molécule (Jak-inhibiteurs : filgotinib, tofacitinib, upadacitinib, ou un modulateur de S1P : étrazimod) ou, enfin, de deux petites molécules ensemble. Les bénéfices de chaque association doivent être analysés par rapport aux risques possibles de cette stratégie. La figure 1 résume les choix possibles de ces associations de thérapies avancées avec les bénéfices et risques possibles (1).

Figure 1 : Possibles associations de thérapies avancées (1)

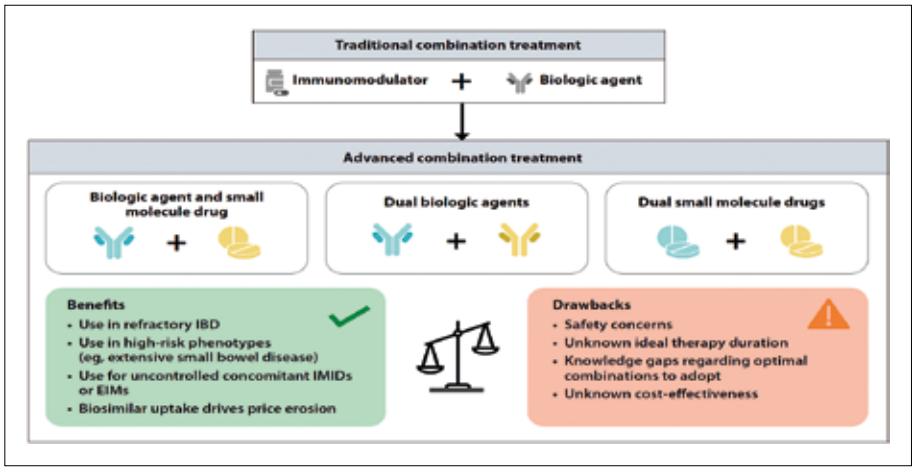
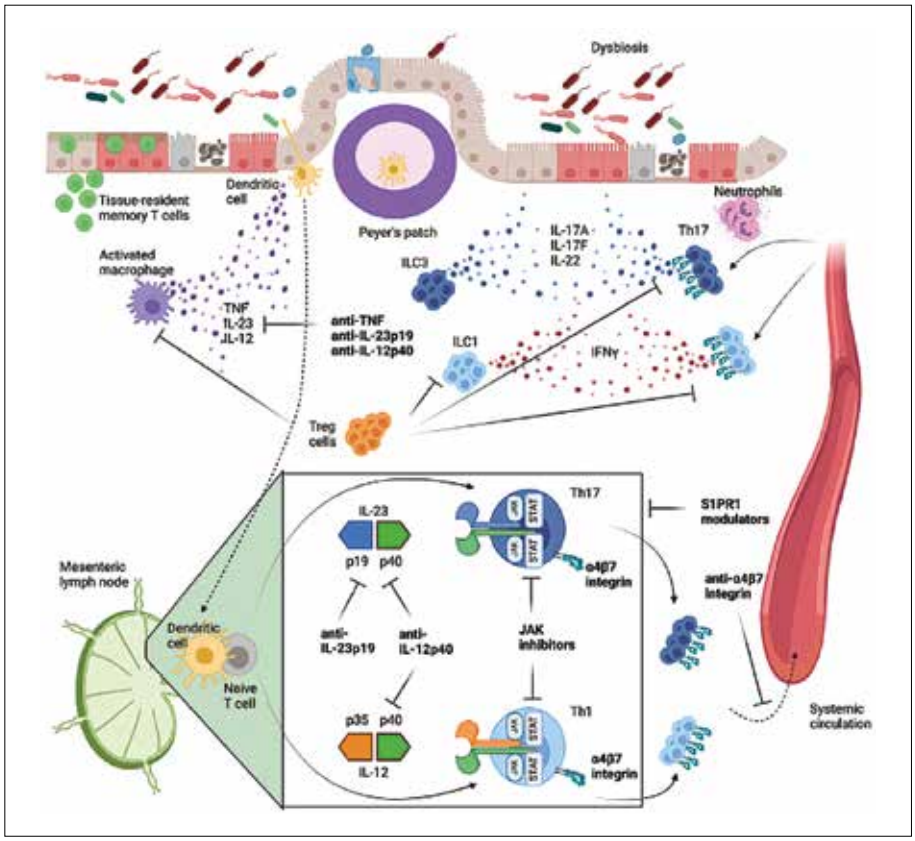


Figure 2 : Principaux mécanismes physiopathologiques dans les MICI (2)



Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques sous-tendant le recours à une association de thérapies avancées dans les MICI

Les MICI sont des pathologies immuno-médiées faisant intervenir plusieurs mécanismes inflammatoires en surexprimant plusieurs voies de signalisation (2). Ce point explique les limites de nos monothérapies qui n'obtiennent des taux de réponse à un an ne dépassant pas les 50 %. De plus, dans le temps, les mécanismes physiopathologiques de la MICI peuvent se modifier expliquant les pertes de réponses observées sur le long terme. Par ailleurs, les MICI peuvent être associées à d'autres maladies immuno-médiées (IMID) (psoriasis, rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde par exemple) ayant chacune une mécanistique différente. Enfin, près de 50 % de nos patients peuvent présenter des manifestations extra intestinales (MEI) de leur MICI qui ne vont répondre qu'à certains traitements, non efficaces pour les MICI et inversement (3).

C'est pourquoi, depuis 2024, les recommandations ECCO proposent déjà la possibilité d'associations de thérapies avancées (4) au cours des MICI avec une autre maladie immuno-médiée ou une MEI ne répondant pas à une thérapie avancée unique ou en cas de MICI réfractaires à de nombreuses lignes thérapeutiques.

Les principaux mécanismes physiopathologiques au cours des MICI sont représentés sur la figure 2 avec les principales molécules tentant de bloquer ces voies de signalisation (2).

Ainsi, en théorie, en fonction de chaque voie exprimée, les associations thérapeutiques peuvent être potentiellement synergiques (effet plus important que l'addition de chaque molécule séparément), complémentaire (addition de chacune) ou avec un overlap : chevauchement du mécanisme d'action (effet plus faible que l'addition des deux molécules). La figure 3 présente ces trois possibilités en fonction des molécules choisies.

L'appréciation de l'efficacité d'une association de thérapies avancées peut ainsi se résumer entre additive (efficacité égale à la somme de l'efficacité de deux molécules seules), sub-additive (efficacité inférieure à la somme de l'efficacité de deux molécules seules), amélioration (utilisation d'une molécule sans effet propre mais permettant d'améliorer l'efficacité de la seconde), synergique (efficacité supérieure à la somme de l'efficacité de deux molécules seules). La figure 4 résume ces définitions.

Connaître les données d'efficacité

Les données d'efficacité commencent à s'étoffer grâce à des séries plus ou moins importantes, des méta-analyses compilant ces séries de cas et des essais prospectifs randomisés ou non.

Figure 3 : Effets de différentes associations (Tas-TLT : molécule bloquant la migration cellulaire : anti-intégrines ou modulateurs de S1P) (5)

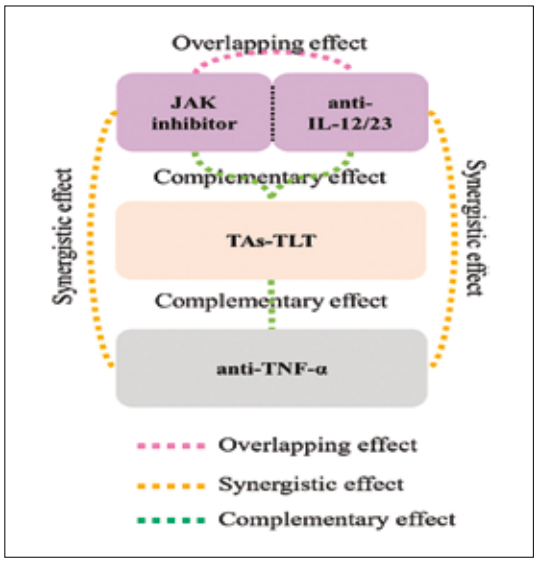
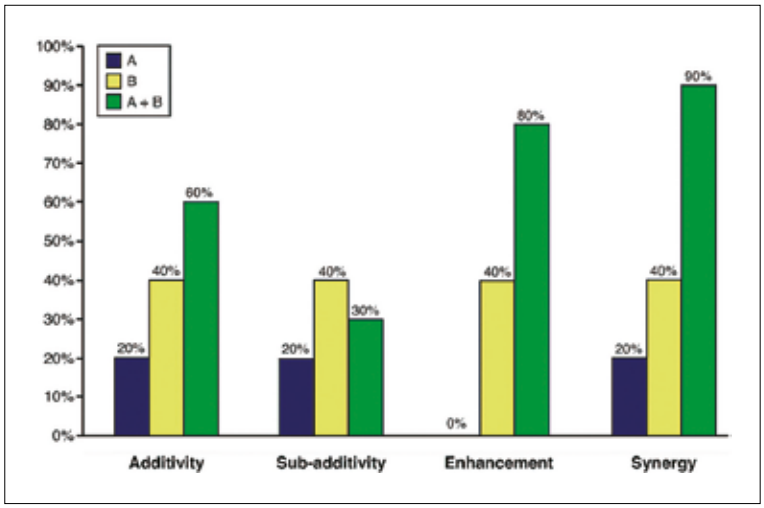


Figure 4 : Différentes possibilités d'efficacité d'une association de thérapies avancées (2)



Les données rétrospectives

Dans une étude multicentrique, Guillo *et al* (6) ont inclus 143 patients porteurs d'au moins une maladie inflammatoire immuno-médiée (dont 63,3 % de MC et 14 % de RCH) et traités par combiothérapie. À la semaine 104, 64,1 % des patients étaient toujours sous le même traitement ; 50 % des patients présentaient une amélioration clinique significative et 27 % une amélioration légère. La présence d'une seconde IMID (aOR= 3,46 ; IC95 : 1,29-9,26 ; p= 0,013) et une dure prolongée de la combiothérapie (aOR= 1,09 ; IC95 : 1,03-1,14 ; p= 0,002) amélioraient significativement les taux d'efficacité. Dans ce travail, les deux thérapies avancées les plus utilisées étaient l'association vedolizumab/ anti-TNF dans 30 % des cas et l'association ustekinumab/ anti-TNF dans 28,7 % des cas.

Dans un second travail (7) ayant colligé 104 associations de thérapies avancées (67 % de MICI active, 22 % avec MEI), le traitement était maintenu avec une durée médiane de 8 mois dans 55 % des cas. Près de 40 % des patients recevaient l'association vedolizumab et anti-TNF.

Dans une méta-analyse ayant inclus des études de cohorte de plus de 10 patients traités pour MICI avec une association de thérapies avancées, les auteurs (8) ont inclus 279 patients (81 % avec une MICI réfractaire). Les taux de rémission clinique et endoscopique à S32 étaient respectivement de 59 % et 34 %. Dans 48 % des cas, l'association utilisée était vedolizumab avec un anti-TNF. Enfin, les taux de succès étaient significativement plus favorables en cas de combiothérapie pour MICI avec MEI ou seconde IMID (tableau 1).

L'étude la plus récente est un travail multicentrique canadien ayant inclus 105 MICI sous combiothérapie (9). Dans 97 % des cas, il s'agissait de MICI réfractaires. Les taux de rémission clinique et endoscopique à un an étaient de 29,5 % et 28,6 % des cas. Les auteurs montraient que trois facteurs prédisaient une diminution significative de la réponse à ces associations : les lésions péri-anales (HR= 0,33 ; IC95 : 0,17-0,65 ; p= 0,001), une maladie de durée plus longue (HR= 0,96 ; IC95 : 0,92-0,99 ; p= 0,035) et enfin l'usage de corticoïdes à l'inclusion (HR= 0,39 ; p= 0,006). Les données avec les petites molécules étaient moins fréquentes, du fait d'une AMM plus tardive dans les MICI. Dans un travail rétrospectif chinois (10), les auteurs ont comparé l'efficacité de deux biothérapies (22 patients) à l'association jak-I avec un biologique (21 patients) dans les MICI. Les taux de réponse et rémission clinique étaient superposables dans cette étude : 22,7 % *vs.* 28,6 % à S12. Dans un second travail asiatique, les auteurs ont analysé l'association d'une biothérapie (essentiellement ustekinumab) avec l'ajout (prescription de type « add on » chez 16 patients avec MICI réfractaire) de l'upadacitinib. Dans 50 % des cas, les patients étaient en rémission clinique à S12 (11).

Tableau 1 : Taux de réponse en fonction de l'indication de l'association thérapeutique (8)

	All patients	Dual therapy initiated for intestinal disease only	Dual therapy initiated for concomitant EIM
Clinical response	72 (99/138)	69 (62/90)	76 (13/17)
Clinical remission	52 (110/211)	40 (69/172)	86 (18/21)
Endoscopic response	58 (28/48)	46 (13/28)	100 (2/2)
Endoscopic remission	33 (29/87)	23 (19/84)	50 (1/2)

Values are % (n/n).

En pédiatrie, une étude rétrospective multicentrique a analysé l'intérêt d'associations de thérapies avancées en cas de MICI réfractaires chez 62 enfants. Les taux de rémission clinique à 6 et 12 mois étaient de 50 et 63 % respectivement (12). À 12 mois, 64 % des enfants avaient amélioré les taux de calprotectine fécale. Comme chez l'adulte, l'association la plus utilisée était vedolizumab avec un anti-TNF dans 48 % des cas.

En résumé : l'efficacité d'une association de thérapies avancées est intéressante (environ 50 % de réponse à court terme) chez les patients MICI et, de manière plus nette, en cas d'association MICI et autre pathologie inflammatoire, probablement par un meilleur ciblage de l'association de thérapie avancée. L'association la plus publiée est anti-TNF/ vedolizumab, probablement par l'ancienneté de chacune au niveau des AMM et de la sécurité de l'anti-intégrine. L'usage de petites molécules avec une biothérapie semble donner des résultats comparables en termes d'efficacité.

Figure 5 : Étude VEGA dans la RCH (15)

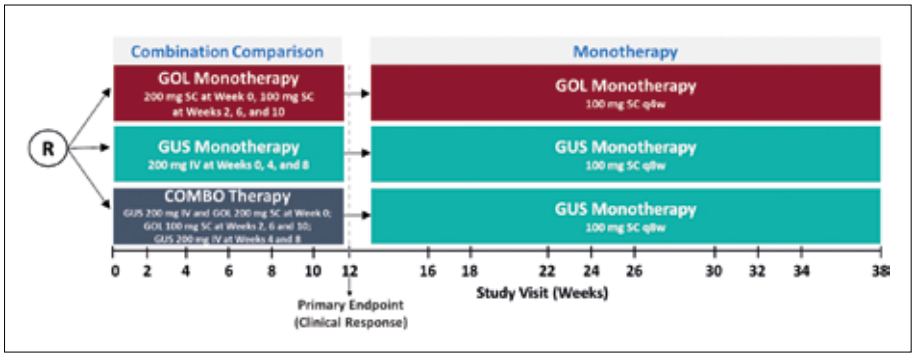
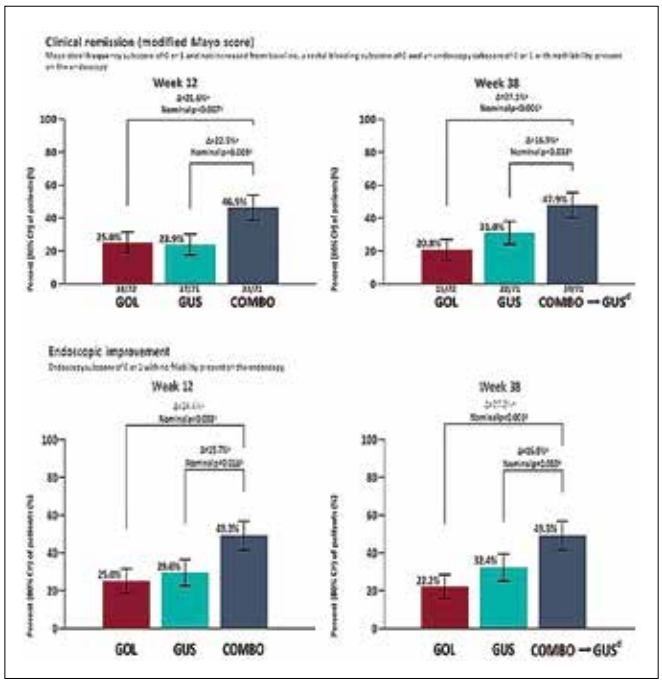


Figure 6 : Résultats à S12 et S38 de l'étude VEGA (15)



Les données prospectives

La première étude est une étude randomisée, en double aveugle avec placebo qui a comparé dans la MC, l'association natalizumab (anti-intégrine alpha1) et infliximab *versus* IFX seul. Le critère d'analyse principal était basé sur la sécurité d'emploi. Cependant, l'efficacité était numériquement plus élevée sous association que sous IFX seul. Ainsi le score CDAI moyen baissait de 34 points sous combiothérapie à 3 points sous IFX seul (p : 0,084) (13).

La seconde étude était une étude prospective analysant les taux de cicatrisation muqueuse dans la MC traitée par vedolizumab, adalimumab et méthotrexate. Les taux de rémission endoscopique (SES-CD entre 0 et 2) étaient à S26 de 34,5 %. Ainsi, après calcul par modèle bayesien, la probabilité pour cette trithérapie d'obtenir des taux de rémission endoscopique signficativement plus élevés étaient de 99,9 % par rapport au placebo, de 86,3 % par rapport au vedolizumab et de 71,4 % par rapport à l'adalimumab (14).

La dernière étude était une étude de type « proof of concept ». Il s'agissait d'une étude de stratégie, randomisée et en double aveugle comparant dans la RCH naïve d'anti-TNF et d'ustekinumab, un bras golimumab monothérapie, un bras guselkumab (anti IL23 p19) monothérapie et enfin un bras associant le guselkumab au golimuamb. La figure 4 résume le synopsis de l'étude VEGA (15).

Les taux de réponse clinique (critère d'analyse principal) à S12 étaient pour le golimumab de 61,1 %, pour le guselkumab de 74,6 % et enfin pour la combiothérapie de 83,1 % (p= 0,003 entre golimumab et combiothérapie, p= NS entre guselkumab et combiothérapie). En revanche, les taux de rémission clinique ou d'amélioration endoscopique étaient significativement plus élevés sous combiothérapie. À S12, les patients en combiothérapie repassaient en monothérapie avec le guselkumab et gardaient jusqu'à la fin de l'étude à S38 un taux significativement plus élevé d'efficacité quel que soit le paramètre choisi. La figure 6 rapporte les résultat cette étude.

Connaître les données de tolérance

Les données de tolérance sont très importantes, dans ce contexte d'association de thérapies avancées, du fait de la crainte de risques d'effets indésirables qui pourraient être importants. C'est, notamment, le cas d'études en rhumatologie où les effets indésirables de ces associations étaient considérés comme trop élevés, ayant ainsi fait arrêter de nombreux travaux (16).

Dans les MICI, Sands *et al.* (13) ne rapportaient pas de risque d'effets indésirables accrus sous IFX et natalizumab par rapport au bras IFX seul mais cette étude ne durait que 10 semaines. Dans l'étude EXPLORER (14) analysant l'intérêt de l'association vedolizumab, adalimumab et méthotrexate, les taux d'évènements indésirables étaient acceptables avec 8 effets indésirables sévères ayant conduit à un arrêt thérapeutique dans ce travail. Les taux d'infections dites sévères étaient faibles : 5 % durant les 26 semaines de trithérapie.

Dans l'étude VEGA (15), à la fin de l'étude à S50, les taux d'effets indésirables étaient superposables entre les trois

Tableau 2 : Effets indésirables sous association de traitements avancées

Étude	Méthodologie	EI	EIG	I	IS	Arret TTT
Guillo (6)	Rétrospective 143 patients				4,5/100 patients/ année	5 patients
Yerushalmy-Feler (12)	Rétrospective pédiatrique 62 patients	47,9 %	12,9 %			8 patients
Ahmed (8)	Meta analyse 279 patients	31 %	7 %	20 %		
Alayo (17)	Meta analyse 266 patients		9,6 %			
Goessens (7)	Rétrospective 98 patients et 104 combiothérapies				10 % avec hospitalisation	
Meng (11)	Rétrospective 16 patients	6,2 %				
Ying (10)	Rétrospective 43 patients	9,5 %				
Solitano (9)	Rétrospective 105 patients		12,4 %	7,6 %	4,8 %	

Effets indésirables (EI), Effets indésirables graves (EIG), Infections (I), infections sévères (IS).

bas de l'induction : 63 % pour la combiothérapie, 76 % pour le bras golimumab monothérapie et 65 % sous guselkumab seul. Les taux d'infections sévères étaient superposables dans les trois bras. Deux décès, un empoisonnement dans le bras combiothérapie et un par covid sous guselkumab, ont été rapportés. Il faut se rappeler que la combiothérapie n'était prescrite que sur 12 semaines et ensuite les patients revenaient en monothérapie.

Les études rétrospectives : Le tableau 2 résume les résultats.

En résumé : ces résultats sont plutôt rassurants, rapportant globalement 10 % d'effets indésirables sévères souvent infectieux pouvant nécessiter une hospitalisation. Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Il est, cependant, difficile de comparer les résultats de travaux rétrospectifs avec des définitions différentes de ces effets indésirables. De plus, les durées de ces traitements restaient encore courtes et de vastes études de population avec de longue durée d'exposition s'imposent. Aucune association dite à très haut risque n'a été identifiée.

Connaître les principales associations utilisées

Dans la littérature, les prescripteurs ont privilégié des associations où l'une, voire les deux biothérapies étaient reconnues comme très sûre en termes d'effets indésirables et, sur le plan mécanistique, supposées avoir un effet additif. C'est pourquoi l'on retrouve, en termes de prescription, en premier, l'association vedolizumab et anti-TNF puis ustekinumab avec vedolizumab ou anti-TNF. Cependant, le choix ustekinumab avec anti-TNF peut se comparer avec l'étude VEGA en s'appuyant sur le fait que chez les non répondeurs à un anti-TNF, une étude avait montré une sur-expression d'IL23 (18). Les auteurs avaient ainsi observé que les lymphocytes T CD4+ muqueux exprimant TNFR2 peuvent surmonter l'apoptose induite par les anti-TNF grâce à la co-expression de l'IL23R, activée par la production accrue d'IL-23 par les macrophages muqueux CD14+. Les lymphocytes T CD4+ muqueux expriment la protéine anti-apoptotique activée pSTAT3 après stimulation par l'IL-23 et produisent des quantités importantes de cytokines Th1 et Th17. Elles s'accumulent dans la muqueuse des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF, où elles perpétuent l'inflammation intestinale chronique par stimulation par l'IL-23. C'est ainsi l'idée d'associer un anti-TNF avec un anti-IL23 pour essayer d'obtenir un effet synergique.

Récemment, des études associant une biothérapie avec une petite molécule (Jak-inhibiteur dans ce cas) ont été proposées et ont montré leur intérêt. Pour le moment, l'association entre Jak-inhibiteur et un anti-IL23 (voire un anti-IL12-23) pourrait être plutôt redondant qu'additif car les anti-IL23 sont, d'une certaine manière, des inhibiteurs de Jak-Stat.

Comment utiliser ces associations en pratique

Le débat reste ouvert au niveau des séquences à proposer : induction simultanée, échelonnée, séquentielle. Même question pour l'entretien avec la figure 7 qui résume ces options (2).

Des données préliminaires pourraient laisser penser qu'une association Jak-inhibiteurs avec vedolizumab, pendant l'induction suivi de vedolizumab seul, pourrait être intéressante dans certains cas de MICI, évitant les effets indésirables des Jak-inhibiteurs sur le long terme tout en utilisant la rapidité et

Figure 7 : Les différents possibles de schémas d'associations de thérapies avancées (2)

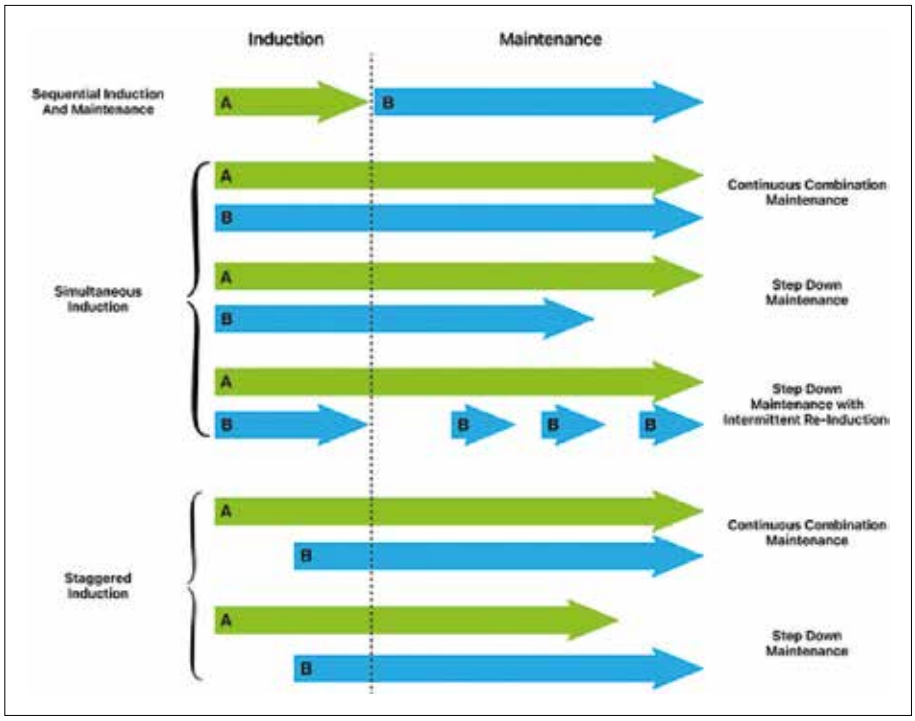
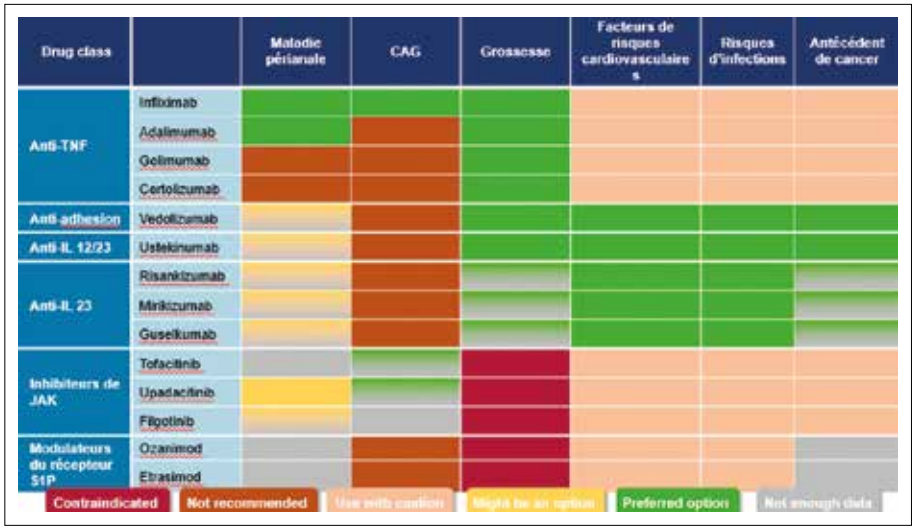


Figure 8 : Considérations cliniques à prendre en compte dans le choix d'associations de thérapies avancées (2)

	Agent to consider for inclusion in combination				
Disease	TNF antagonist	JAK inhibitor	Anti-integrin	IL23 or IL12/23 antagonist	S1P inhibito
Fistulizing Crohn's disease	Yes	Possible	Possible	Possible	–
Atopic dermatitis	–	Yes	–	–	–
Hidradenitis suppurativa	Yes	–	–	–	–
Pyoderma gangrenosum	Yes	–	–	–	–
Rheumatoid arthritis	Yes	Yes	–	–	–
Psoriatic diseases	Yes	Yes	–	Yes	–
Ankylosing spondylitis	Yes	Yes	–	–	–
Uveitis	Yes	–	–	–	–
Multiple sclerosis	–	–	–	–	Yes

Figure 9 : Caractéristiques du patient à prendre en compte (20)



l'efficacité de la molécule en induction. Dans un travail prospectif et randomisé (19), les auteurs ont inclus des patients RCH en échec d'une première ligne d'anti-TNF, recevant alors du vedolizumab ou du tofacitinib après randomisation. En cas d'échec de cette seconde ligne, tous ces patients ont reçu une combiothérapie (tofa et vedo). À la semaine 24, les taux de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse étaient de 58 % et 33 % respectivement. On ne peut exclure qu'une durée plus courte de tofacitinib aurait fait aussi bien.

En cas de prescription d'associations pour MEI ou autre maladie immunomédiée avec MICI :

Il est indispensable de se rappeler l'efficacité des molécules pour ces autres indications, qui vont ainsi guider nos choix d'associations. La figure 8 rappelle l'efficacité de nos traitements en fonction des pathologies associés (2).

De plus, les caractéristiques de nos patients ou leurs souhaits de vie devront être pris en compte. La figure 9 rappelle ces caractéristiques (20)

Savoir quand discuter une association de thérapies avancées

Les dernières recommandations ECCO (4) dans la MC suggèrent la possibilité de proposer des associations de thérapies avancées dans trois circonstances, qui sont identiques pour la RCH :

Point de pratique 4. Une association de thérapies avancées peut être nécessaire en cas de manifestations extra-intestinales non contrôlées ou de troubles symptomatiques d'une autre pathologie à médiation immunitaire nécessitant plusieurs agents pour obtenir une rémission.

Une association de thérapies avancées peut également être une option pour la MC réfractaire. Il n'existe actuellement aucune preuve justifiant cette association chez les patients naïfs de thérapies avancées, même chez les patients à haut risque. [Consensus : 100 %]

Il paraît nécessaire en 2025 dans ces indications validées, de les discuter en réunion de concertation pluridisci-

plinaire avec les experts des autres spécialités afin de choisir au mieux en fonction de chaque patient la stratégie idéale.

Dans les MICI réfractaires à de nombreuses lignes de traitement, il faudra discuter de ces stratégies, toujours en RCP, et de leurs prescriptions. Dans l'étude canadienne (9), chez ce type de patients en échec, la stratégie « Add On » (ajout en cas d'échec d'une molécule d'une seconde) représentait 93 % de leur prescription.

Même si l'étude VEGA (15) a montré un intérêt à des stades plus précoces d'associations de thérapies avancées, il est nécessaire d'attendre d'autres études plus larges et de durées plus importantes pour confirmer l'intérêt des combiothérapies, leurs modes de prescription, les stades les plus optimaux à proposer à nos patients et leurs sécurités d'emploi, entre autres. De très nombreuses études de phases 3 sont en cours pour lesquelles nous aurons les résultats avec différentes combinaisons dans les prochaines années.

Chez les patients à haut risque et naïfs de biothérapies, il n'est pas raisonnable et souhaitable, en l'état actuel de nos connaissances, de proposer une association de thérapies avancées d'emblée. Cette prescription est à discuter en cas d'échec d'au moins deux lignes de biothérapie chez des patients difficiles à traiter (21). En fait, c'est la définition d'une forme réfractaire qui ne fait pas consensus. La définition de ces patients difficiles à traiter (et non réfractaires) vient d'être revue après une conférence de consensus dont le tableau 3 résume les points clés de la définition. Ces définitions ont l'avantage d'être simples, consensuelles et pourraient dans l'avenir mieux cerner les formes justifiant plus précocement d'une combiothérapie.

Tableau 3 : Nouvelles propositions pour définir une MICI difficile à traiter (21)

	Proposed statement	Consensus	Voting
Statement 2	Failure of biologics and advanced small molecules with at least two different mechanisms of action define difficult-to-treat IBD*	Agree	14/16 (88%)
Statement 3	Postoperative recurrence of Crohn's disease after two or more intestinal resections defines difficult-to-treat Crohn's disease†	Agree	14/16 (88%)
Statement 7	Chronic antibiotic-refractory pouchitis defines difficult-to-treat IBD	Agree	15/16 (94%)
Statement 14	Complex perianal disease defines difficult-to-treat Crohn's disease	Agree	16/16 (100%)
Statement 19	A patient's coexisting psychosocial issues that impair adequate clinical management define difficult-to-treat IBD	Agree	13/16 (81%)

IBD=inflammatory bowel disease. *Before a treatment is deemed to have "failed", appropriate dosing and optimisation must have been ensured, and sufficient time must have passed before response is objectively assessed. †In paediatric patients with Crohn's disease, recurrence after any intestinal resection should be considered difficult-to-treat given the highly selective use of surgery among children.

Table 1: Approved statements

En conclusion

Il existe des indications claires à l'utilisation d'associations de thérapies avancées.

Les principales indications sont les MICI avec MEI ou autre pathologie immuno-médiée et en échec à une biothérapie, ainsi que les MICI réfractaires à des biothérapies ou petites molécules.

L'indication devra être discutée en RCP, en tenant en compte de l'indication et des caractéristiques du patient.

Les associations les plus utilisées, actuellement, privilégient une association de type additive avec au moins une biothérapie reconnue comme relativement sûre.

Les données de sécurité d'emploi sont actuellement acceptables, mais des études avec des données de long terme s'imposent.

Avant d'envisager ce type d'association, il faut, notamment dans la MC, ne pas méconnaître un choix chirurgical acceptable.

À l'avenir, les résultats de nombreux essais thérapeutiques nous permettront de mieux cibler les meilleures associations avec une analyse du rapport bénéfice/ risque le plus favorable, le meilleur schéma d'utilisation (simultané, séquentiel, en induction ou en maintenance) et enfin, peut-être, d'isoler, notamment dans les groupes à risque , des indications plus précoces susceptibles de modifier l'histoire de nos MICI.

Références

1. Solitano V, Ma C, Hanžel J, *et al*. Advanced Combination Treatment With Biologic Agents and Novel Small Molecule Drugs for Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023;19:251-263.
2. Battat R, Chang JT, Loftus EV Jr, Sands BE. IBD Matchmaking: Rational Combination Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23:469-479.
3. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, *et al.* The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. J. Crohns Colitis. 2019;13:541–554.
4. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, *et al*. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2024;18:1531–1555.
5. Feng Z, Kang G, Wang J, *et al*. Breaking through the therapeutic ceiling of inflammatory bowel disease: Dual-targeted therapies. Biomed Pharmacother. 2023;158:114174.
6. Guillo L, Flachaire B, Avouac J, *et al*. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. Dig Liver Dis. 2023;55:61-68.
7. Goessens L, Colombel JF, Outtier A, European COMBIO study group. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study. United European Gastroenterol J. 2021;9:1136-1147.
8. Ahmed W, Galati J, Kumar A, Christos PJ, Longman R, Lukin DJ, *et al.* Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022;20:e361–e379.

9. Solitano V, Ogunsakin RE, Yuan Y, *et al*. Effectiveness and Safety of Advanced Combination Treatment in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease or Concomitant Immune-Mediated Disease or Extraintestinal Manifestations: A Multicenter Canadian Study. Am J Gastroenterol. 2025 Jun 5.

10. Yin F, Liu X, He D, *et al*. Comparative Effectiveness of Dual Biologic Therapy and Biologic Small-Molecule Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Single-Center Study. Clin Transl Sci. 2025;18:e70198

11. Meng MJ, Kuo CJ, Lai MW, *et al*. Advanced Combination Therapy with Biologics and Upadacitinib in Refractory Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study from Taiwan. J Inflamm Res. 2025;18:2733-2742.

12. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, *et al.* Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis. 2024;30:159-166.

13. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, *et al*. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. Inflamm. Bowel Dis. 2007;13:2–11.

14. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, *et al.* Vedolizumab, Adalimumab, and Methotrexate Combination Therapy in Crohn's Disease (EXPLORER) Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2024;22:1487–1496.

15. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, *et al.* VEGA Study Group. Guselkumab plus golimumab combination therapy *versus* guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): A randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2023;8:307–320.

16. Solitano V, Yuan Y, Singh S, *et al*. Efficacy and safety of Advanced Combination Treatment in immune-mediated inflammatory disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Autoimmun. 2024;149:103331.

17. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, *et al.* Systematic Review with Meta-analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease. Crohns Colitis 360.

18. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, *et al.* Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. Gut. 2019;68:814–828.

19. Baraht P, Patel R, Mekala D, *et al*. Efficacy and safety of vedolizumab and tofacitinib (VET) combination therapies in refractory ulcerative colitis unresponsive to anti TNFs and a second line advanced therapy. DDW 2025, OP 747.

20. Lobaton T. Selection of drugs. Oral presentation ECCO 2025.

21. Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, *et al*. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8:853-859.

5

Les cinq points forts

- L'association de thérapies avancées se définit par la prescription concomitante de deux biothérapies (anti TNF, anti-Intégrine, anti-IL12/23, Anti-IL23) ou d'une biothérapie avec une petite molécule (inhibiteurs de Jak-Kinase, modulateurs de la sphingosine 1-phosphate) ou de deux petites molécules.
- Les indications actuellement retenues par ECCO sont les MICI avec manifestations extra-intestinales ou autre pathologie immunomédiée, ne répondant pas à un traitement. Elles peuvent être une option thérapeutique en cas de MICI réfractaire.
- Ces indications doivent être validées en réunions de concertation pluridisciplinaires.
- L'efficacité rapportée dans ces indications est comprise entre 30 et 50 % avec une tolérance acceptable.
- Des études randomisées en double aveugle sont en cours pour mieux définir les bonnes associations, doses et indications dans le futur.

COLOPROCTOLOGIE

COLOPROCTOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Sport et complications anopérinéales

Jean-Michel DIDELOT (Montpellier)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le facteur de risque d'incontinence anale lors de la pratique sportive chez la femme ?

- ❍ A. Début de l'activité physique régulière à l'adolescence.
- ❍ B. Âge jeune.
- ❍ C. IMC élevé.
- ❍ D. Pratique intensive plus de 3 heures par semaine.
- ❍ E. Grossesse.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition vraie ?

- ❍ A. Le sport est un facteur aggravant avéré de maladie hémorroïdaire.
- ❍ B. Il existe deux hypothèses opposées sur les conséquences de l'activité physique sur le plancher pelvien.
- ❍ C. L'information sur les risques pelvi-périnéaux lors de la pratique sportive ne permet pas de réduire leur incidence.
- ❍ D. Le port d'un maillot de bain suffit à éviter les traumatismes rectaux en jet-ski.
- ❍ E. La bursite ischiatique se traduit par une douleur de la partie supérieure de la fesse et crurale postérieure augmentant en position assise.

Question 3

1 seule réponse exacte

En prévention des complications ano-périnéales de la pratique du vélo, quel modèle de selle peut-on privilégier ?

- ❍ A. Une selle plate pour éviter les neuropathies pudendales.
- ❍ B. Une selle sans bec/nez pour éviter les bursites ischiatiques.
- ❍ C. Une selle percée pour éviter les neuropathies pudendales.
- ❍ D. Une selle avec un coussin en gel pour éviter le « 3e testicule ».
- ❍ E. Une selle plate pour éviter le « 3e testicule ».

→ Complications ano-périnéales de la radiothérapie

Véronique VENDRELY (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle complication est la plus fréquente après une chimioradiothérapie pour un cancer du canal anal ?

- ❍ A. Incontinence urinaire.
- ❍ B. Troubles de la continence anale.
- ❍ C. Sténose vaginale.
- ❍ D. Hypertension artérielle.
- ❍ E. Fibrose cutanée.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est l'avantage principal de la radiothérapie adaptative guidée par IRM ?

- ❍ A. Elle permet de réduire la durée totale du traitement.
- ❍ B. Elle minimise l'irradiation des tissus sains en ajustant à chaque séance la dosimétrie aux modifications anatomiques.
- ❍ C. Elle permet une meilleure visualisation des structures pelviennes.
- ❍ D. Elle permet de diminuer la dose totale à délivrer.
- ❍ E. Elle permet d'augmenter la dose par fraction.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel facteur n'est pas impliqué dans la survenue de complications ano-périnéales de la radiothérapie pelvienne ?

- ❍ A. La diversité du microbiote intestinal.
- ❍ B. Le tabagisme.
- ❍ C. L'infection HPV.
- ❍ D. La dose totale de radiothérapie délivrée.
- ❍ E. Le volume ano-périnéal irradié.

→ La chirurgie hémorroïdaire en vidéo : techniques et indications

Pauline MERLE (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

L'hémorroïdectomie pédiculaire :

- ❍ A. Est exclusivement pratiquée dans le cadre d'une pathologie hémorroïdaire interne de grade IV.
- ❍ B. Est peu douloureuse et à faible risque hémorragique.
- ❍ C. Est une technique récente pratiquée par une minorité de chirurgiens proctologues.
- ❍ D. Nécessite une durée de cicatrisation de 3 à 4 semaines.
- ❍ E. Est la plus à risque de complication à type de sténose.

Question 2

1 seule réponse exacte

L'hémorroïdopexie par agrafage circulaire selon Longo :

- ❍ A. Est de moins en moins pratiquée en raison des risques de complications rares mais graves.
- ❍ B. Est une technique chirurgicale permettant de prendre en charge la pathologie hémorroïdaire externe associée à la pathologie hémorroïdaire interne.
- ❍ C. Repose sur le principe de résection par agrafage de la ligne pectinée.
- ❍ D. Est une technique possible dans le cadre de sténose anale.

Question 3

1 seule réponse exacte

Les techniques chirurgicales mini invasives (hémorroïdoplastie laser ou thermocoagulation par radiofréquence) :

- ❍ A. Sont très efficaces sur le prolapsus de grade IV avec un taux de récidive de moins de 30%.
- ❍ B. Sont une bonne indication pour la pathologie hémorroïdaire interne de grade II responsable de saignement.
- ❍ C. Peuvent être responsable de sténose du canal anal.
- ❍ D. Ne présentent aucun risque hémorragique et sont donc à privilégier chez les patients sous anticoagulants.
- ❍ E. Consistent à réaliser une cautérisation de la muqueuse en surface du tissu hémorroïdaire interne.

→ Pathologies anorectales et obésité

Charlène BROCHARD (Rennes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle pathologie anorectale est la plus probablement associée à l'obésité ?

- ❍ A. L'incontinence anale.
- ❍ B. La constipation d'évacuation.
- ❍ C. Le prolapsus rectal.
- ❍ D. La rectocèle.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle pathologie anorectale est la mieux documentée sur le plan physiopathologique en cas d'obésité ?

- ❍ A. L'incontinence anale.
- ❍ B. La constipation d'évacuation.
- ❍ C. Le prolapsus rectal.
- ❍ D. La rectocèle.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle pathologie anorectale peut être améliorée par la chirurgie bariatrique ?

- ❍ A. L'incontinence anale.
- ❍ B. La constipation d'évacuation.
- ❍ C. Le prolapsus rectal.
- ❍ D. La rectocèle.

→ Premier épisode de rectite : Quelle démarche diagnostique pour quel traitement ?

Amine ALAM (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes concernant les rectites liées aux IST, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Elles sont souvent dues à une co-infection.
- ❍ B. Elles ne peuvent pas devenir chroniques.
- ❍ C. Elles ne doivent pas être traitées d'emblée sans documentation microbiologique.
- ❍ D. Les rectites à gonocoque sont moins fréquentes que les rectites herpétiques.
- ❍ E. Elles ne sont jamais confondues avec une première poussée de rectite sur MICI.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement de première intention recommandé devant une IST anorectale bactérienne ?

- ❍ A. Ciprofloxacine 500 mg*2/j + métronidazole 500 mg *3/j pendant 10 jours.
- ❍ B. Ceftriaxone 500 mg/jour en intramusculaire pendant 7 jours.
- ❍ C. Ceftriaxone 1 g en intramusculaire monodose + doxycycline 100 mg*2/j pendant 7 à 21 jours.
- ❍ D. Azithromycine 1 g orale en dose unique.
- ❍ E. Gentamicine 240 mg IM + azithromycine 2 g per os.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la cause la plus fréquente d'un premier épisode de rectite parmi les suivantes ?

- ❍ A. IST à syphilis.
- ❍ B. IST à *Chlamydia trachomatis*.
- ❍ C. Rectite de prolapsus.
- ❍ D. Rectite médicamenteuse.
- ❍ E. Rectite dans le cadre d'une rectocolite hémorragique.

Sport et complications anopérinéales

Jean-Michel DIDELOT

1019, avenue du Pr Louis Ravaz - 34080 MONTPELLIER (France)

dr-jm.didelot@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les sports à risque anopérinéal et les sujets à risque
- Connaître les conséquences anatomiques de l'exercice physique
- Connaître les complications en fonction du sport
- Connaître la prise en charge des complications anopérinéales liées à l'activité sportive
- Savoir réduire le risque de complications anopérinéales lors de la pratique sportive

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Sport ; Anus ; Hémorroïdes ; Incontinence anale ; Névralgie pudendale.

ABRÉVIATIONS

Pas d'abréviation.

Introduction

Si l'on en croit l'adage populaire, « le sport, c'est la santé ! ». Cette assertion est de plus en plus partagée puisque, selon une enquête réalisée en France en 2022, le sport est pratiqué plus souvent qu'auparavant pour améliorer la santé (52 %, + 6 points) et moins pour le plaisir et l'amusement (28 %) (1).) Cela rejoint les nouvelles notions de « sport-santé » et « d'activités physiques adaptées » qui peuvent être prescrites médicalement (2). *A contrario* de la sédentarité qui, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, représente l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde et est responsable de plus de deux millions de décès par an, l'activité physique a des bénéfices bien établis : amélioration de la condition physique (endurance, fonctions respiratoires et cardiaques, souplesse, force musculaire...), amélioration de la santé mentale, du bien-être et de la qualité de vie (amélioration de la qualité du sommeil, diminution du stress, de l'anxiété, prévention des états dépressifs...), prévention des maladies chroniques (diminution des maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, cancer du sein, du colon, du poumon), prévention de l'ostéoporose... (3) Cependant, l'activité physique et sportive n'est pas exempte de risques et peut s'accompagner de complications de toutes sortes pouvant mettre en danger la santé: accidents cardiovasculaires ou neurologiques, complications orthopédiques diverses mais également anopérinéales. Selon les sports pratiqués, on peut voir survenir des pathologies anopérinéales cutanées et tégumentaires, neurologiques, des complications liées à une hyperpression intra-abdominale ou à des traumatismes.

Notre présentation s'intéressera uniquement aux complications anopérinéales, excluant les pathologies urologiques ou gynécologiques pourtant les plus décrites dans la littérature.

État de la pratique sportive en France

Selon le rapport publié en 2022 par l'INJEP et le CREDOC, 72 % des Français de plus de 15 ans ont pratiqué au moins une activité physique et sportive au cours des 12 derniers mois, 12 % de façon occasionnelle (moins de 52 séances par an) et 60 % de façon régulière (en moyenne une fois par semaine) (1).

Les taux de pratique sportive régulière selon les univers se répartissent de la façon suivante : course et marche (47 %), activités de la forme et de gymnastique (27 %), sports de cycles ou motorisés (21 %), sports aquatiques et nautiques (19 %), sports collectifs (15 %), sports de raquette (13 %), sports d'hiver ou de montagne (10 %). En 2022, les fédérations en charge du football, du tennis et de l'équitation ont été celles qui ont délivré le plus grand nombre de licences parmi les fédérations unisports ayant délivré au moins 100 000 licences (4).

Sachant que les pratiquants réguliers réalisent des séances de plus en plus intenses (16 % en 2022 contre 12 % en 2018), le risque de voir survenir des complications liées à ces pratiques augmente mécaniquement et devrait amener à une augmentation des consultations médicales dédiées.

Activité physique et complications hémorroïdaires

Alors que la pleine connaissance de la physiopathologie et des étiologies des thromboses hémorroïdaires externes ou de la maladie hémorroïdaire interne reste débattue, les efforts physiques sont classiquement accusés d'être responsables d'épisodes thrombotiques (5). L'étude française réalisée en 2005 auprès de 931 gastroentérologues français portant sur 1 033 patients a conclu au facteur favorisant d'une activité physique inhabituelle pratiquée dans les 15 jours précédant la crise thrombotique hémorroïdaire.

Une étude italienne (7) a analysé le lien entre activité physique et pathologie hémorroïdaire chez 312 participants répartis en 8 groupes :

groupe 1 : bodybuilding ;

groupe 2 : cyclisme/équitation ;

groupe 3 : escalade/danse/athlétisme ;

groupe 4 : course à pied ;

groupe 5 : padel/tennis/volleyball/basketball/rugby/football ;

groupe 6 : trekking/ski alpin/ski de fond ;

groupe 7 : sports multiples ;

groupe 8 : autres.

La prévalence de la maladie hémorroïdaire dans cet échantillon (34 %) est supérieure à celle de la population générale et les auteurs en concluent que l'activité sportive augmente le risque de maladie hémorroïdaire. Cette étude retient une prévalence significativement supérieure de maladie hémorroïdaire pour les groupes 1 et 2 chez les hommes. En analyse multivariée, seule la pratique du bodybuilding est associée à la survenue d'une maladie hémorroïdaire. En revanche, ce risque semble diminuer pour le groupe 6.

Alors que, d'après Mashbari *et al*, l'activité physique n'est pas retenue comme facteur de risque de maladie hémorroïdaire (8), une étude coréenne affirme au contraire que les symptômes hémorroïdaires sont plus fréquents à mesure que le nombre de séances d'exercice physique par semaine augmente. La fréquence du recours à la chirurgie hémorroïdaire est par ailleurs plus élevée dans le groupe pratiquant une activité physique (9).

Une étude se focalisant sur les modifications sphinctériennes chez les pratiquants de VTT montre, outre la survenue d'une hypertonie anale, une augmentation des saignements hémorroïdaires (et de fissure anale) chez ceux parcourant plus de 6 000 km par an comparés au groupe contrôle parcourant moins de 300 km par an (10).

Pour ne rien simplifier, une étude récente, a conclu au contraire que l'absence d'activité physique était un facteur de risque de récidive de symptômes hémorroïdaires après injections sclérosantes (11)…

Il est donc recommandé aux patients souffrant de problèmes hémorroïdaires de ne pas renoncer à l'exercice, mais de choisir le bon programme d'exercices en évitant ou en limitant les sports impliquant des efforts intenses (musculation, aérobic à fort impact, etc.) ou des traumatismes périnéaux (vélo, équitation, etc.) alors que des activités aérobies et modérées sont fréquemment recommandées pour leur efficacité dans la prévention d'autres facteurs de risque tels que la prise de poids, la sédentarité, la stase veineuse, la constipation… Ainsi, une activité physique modérée (20 à 60 minutes, 3 à 5 jours par semaine) pourrait être recommandée car elle améliore la qualité de vie et aide à gérer efficacement les symptômes hémorroïdaires (12). Cependant, il n'existe aucune recommandation officielle dans ce sens dans les recommandations françaises (13), américaines (14), italiennes (15), portugaises (16) ou japonaises (17) de prise en charge de la maladie hémorroïdaire. Seules les recommandations européennes (18) précisent de façon sibylline, selon un accord d'experts, qu'« *il convient d'encourager l'adoption de modes de vie sains, tels que la consommation d'eau, une alimentation saine et l'activité physique* ».

Activité physique et complications anopérinéales

Rappels anatomiques

Les muscles du périnée se déploient sur trois plans : un plan superficiel constitué de quatre muscles (bulbo-caverneux, ischio-caverneux, transverse superficiel et sphincter externe anal) impliqués dans la sexualité et la continence anale, un plan moyen comprenant le muscle transverse profond du périnée soutenant les organes du petit bassin, accessible à la rééducation et le sphincter strié de l'urètre jouant un rôle dans la continence urinaire et enfin un plan profond (muscle releveur de l'anus avec ses faisceaux ilio-pubien, pubo-coccygien et pubo-rectal et muscle coccygien) sur lequel porte la prévention et la rééducation (19).

Sports à risque anopérinéaux

Une classification des pratiques sportives est proposée en fonction de leur impact sur le périnée et est résumée dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Classification des sports selon les contraintes anopérinéales engendrées par leur pratique [à partir de Bourcier (20) et Maître (19)]

Sports à « haut impact » à « composante dynamique forte »	Sports à « haut impact » à « composante isométrique forte »	Sports à « impact modéré » à « composante dynamique forte »	Sports à « faible impact » à « composante isométrique forte »	Sports à « faible impact » ou à « faible risque périnéal »
• Trampoline • Gymnastique au sol • Corde à sauter • Athlétisme : saut en longueur, triple saut, saut de haies • Cross-fit® • Danse • Football • Volley-ball • Handball • Rugby • Basketball • Ski nautique	• Arts martiaux (lutte, judo, taekwondo…) • Boxe • Rugby • Cross-fit® • Haltérophilie • Athlétisme : lancers (poids, marteau, disque, javelot) • Grimper à la corde	• Equitation (trot) • Athlétisme : courses • Aérobic • Natation artistique • Sports de raquette (tennis, tennis de table, badminton, squash, padel) • Sports de glace (patinage, ski…) • Trekking • Mountain bike	• Aviron, kayak • Escrime • Natation artistique • Planche à voile	• Sports techniques (tir) • Marche nordique • Randonnée • Natation • Cyclisme • Golf

Effets généraux des pratiques sportives sur le périnée et le plancher pelvien

Il existe actuellement deux hypothèses opposées sur les conséquences de l'activité physique sur le plancher pelvien.

La première soutient que cette activité physique le renforce en raison d'éventuelles adaptations de l'entraînement aux impacts se produisant pendant l'effort et produisant des contractions simultanées des muscles du plancher pelvien. Cet effet d'entraînement indirect aigu peut provoquer dans la durée une hypertrophie et un raccourcissement musculaires soulevant le plancher pelvien et les organes internes. De fait, ces changements morphologiques pourraient réduire le risque d'incontinence urinaire, d'incontinence anale et de prolapsus utérin.

La deuxième hypothèse classique est celle que l'entraînement physique surcharge, étire et affaiblit le plancher pelvien par augmentation de la pression intra-abdominale (PIA). Deux modalités d'exercice peuvent augmenter la PIA plus que d'autres et donc affecter le plancher pelvien : l'entraînement musculaire intense, tel que le soulèvement de poids (musculation et haltérophilie) et les activités à fort impact, telles que le saut et la course à pied. Les activités à fort impact provoquent des augmentations de la PIA provenant des forces de réaction au sol d'intensité variable selon l'activité pratiquée. Ainsi, les forces maximales verticales réactionnelles aux impacts au sol sont 3 à 4 fois supérieures au poids du corps pendant la course, 5 à 12 fois pendant le saut, 9 fois pendant la réception d'un saut périlleux avant, 14 fois pendant la réception d'un double saut périlleux arrière et 16 fois pendant le saut en longueur (21). Selon cette théorie, la surcharge du plancher pelvien peut augmenter le risque d'incontinence anale ou urinaire et de prolapsus utérin (22) (23). Il n'y a cependant pas d'études publiées portant spécifiquement sur le prolapsus rectal.

Activité physique et incontinence anale

L'incontinence anale (IA) est une donnée sous-représentée dans l'ensemble des études réalisées sur les désordres pelviens en relation avec l'activité physique (24) (25). Il existe essentiellement dans la littérature des études combinées où l'IA n'est que brièvement ou incomplètement rapportée. De plus, les résultats sont empreints d'une grande hétérogénéité du fait de définitions très différentes du terme « incontinence anale » allant de la simple incontinence aux gaz à la perte de selles liquides ou dures (incontinence fécale [IF]).

Données générales

L'activité physique rapide, la course à pied en particulier, peut prédisposer les femmes aux troubles pelvi-périnéaux. Les femmes ayant une activité physique régulière après l'adolescence ont un risque accru d'IF selon une étude finlandaise rétrospective. Les femmes d'âge moyen ayant débuté du sport de compétition en tant que jeunes adultes ont plus de risque d'incontinence urinaire mais pas d'IF alors que celles ayant débuté une activité physique régulière après l'adolescence ont un risque accru d'IF, d'autant plus que l'activité physique a été poursuivie en milieu de vie. On note comme facteurs associés un âge et un IMC plus élevés (26).

De même, selon Vitton *et al.*, les femmes de 18 à 40 ans pratiquant un sport de haute intensité plus de 8 heures par semaine présentent un risque d'IA significativement plus élevé que les femmes moins actives (respectivement 15 % contre 5 % ; p= 0,001). Le risque d'IF est lié à la pratique d'une activité physique régulière dès le début de l'âge adulte et n'est pas retrouvé en cas de pratique d'un sport de compétition au début de l'âge adulte ou d'activité physique actuelle à l'âge moyen. Dans cette étude, on retrouve un IMC plus élevé et un niveau d'éducation plus faible chez les sportives souffrant d'IA. Chez les sportives pratiquant la natation, le cyclisme et l'athlétisme, l'IA était notée en cas de pratique intensive dans 21 % des cas, essentiellement par perte de gaz (84 % des cas), avec un besoin de protection dans 8 % des cas. Les fuites anales étaient quotidiennes dans 20 % des cas, hebdomadaires dans 36 % des cas et mensuelles dans 44 % des cas. Le soïling durait moins de 6 mois dans 52 % des cas, de 6 à 12 mois dans 8 % des cas, de 12 à 24 mois dans 24 % des cas et plus de 24 mois dans 16 % des cas. Les femmes atteintes d'IA étaient plus jeunes et pratiquaient plus

fréquemment un sport de haut niveau. La pratique du sport intensif et l'IMC étaient les deux paramètres liés à l'IA (27).

Pour Almeida *et al*., sur 67 sportives (âge médian : 18 ans), celles pratiquant des activités à fort impact ou des activités à fort effort (volleyball, judo, gymnastique artistique, trampoline, natation) sont plus susceptibles de développer une incontinence aux gaz mais sans différence statistiquement significative (28).

Selon Drummond *et al*., il n'existe aucune association significative entre l'exercice récréatif et les atteintes du plancher pelvien mais on note une augmentation du risque d'IA en cas d'exercice physique de plus de 10 heures par semaine. Il n'y a en revanche pas de différence sur divers marqueurs d'incontinence anale (perte de gaz ou de selles, souillures, urgences fécales) chez les femmes pratiquant plus ou moins de 2 h 30 d'exercice physique par semaine (29).

Bonaldi *et al* ont étudié la relation entre troubles fonctionnels pelvi-périnéaux et pratique sportive dans une population de moins de 40 ans sans comorbidités. Cette étude conclut qu'il s'agit d'un problème sous-estimé chez les hommes sportifs de moins de 40 ans. Parmi les activités sportives, la course à pied semble la plus à risque avec une prévalence élevée de fuites fécales pendant et en dehors de l'activité sportive. Cependant, il semble que le sport a un rôle protecteur s'il est pratiqué pendant un nombre modéré d'heures par semaine. Il existe également une dépendance statistiquement significative entre incontinence urinaire et IA, confirmant ainsi la continuité anatomique et fonctionnelle entre les structures du plancher pelvien (30).

L'IA ne semble en revanche pas plus fréquente chez les athlètes de haut niveau enceintes (31). Ceci pourrait être en lien avec un plancher pelvien des sportives régulières plus tonique en milieu de grossesse que chez celles ne pratiquant pas d'activité physique (32).

Données spécifiques en fonction de certaines activités sportives

Il existe quelques études s'intéressant spécifiquement à l'IA et certaines activités sportives.

Ainsi, les sportifs souffrent de façon variable mais parfois non négligeable d'IA (perte de gaz ou de selles) avec des taux de prévalence allant de 28 % chez les triathlètes à 80 % chez les haltérophiles ou les gymnastes. Un haltérophile sur quatre fait état de symptômes de prolapsus pelvien (33).

GYMNASTIQUE ET « CHEARLEADING »

Les « pom-pom girls » sont 2,3 fois plus susceptibles de signaler des symptômes d'IA que les femmes non sportives (34). Dans une autre étude, chez 319 femmes gymnastes ou « pom-pom girls », la prévalence de l'IA était de 84 %. L'âge, un entraînement plus de 4 jours par semaine et l'effort pour uriner étaient significativement associés à l'incontinence urinaire d'effort (IUE) et les années d'entraînement à l'IA. Si l'on étudie les accidents survenus pendant l'entraînement et/ou la compétition, 88 % d'entre elles ont eu une émission incontrôlée des gaz, 22 % des pertes de selles liquides et 18 % une incontinence aux selles. Cependant, l'IA ne semble pas les gêner pendant les activités quotidiennes ce qui sous-entend que l'impact pendant ces activités n'est pas suffisant pour induire une incontinence permanente et que les fuites peuvent être principalement liées aux activités sportives (35).

HALTÉROPHILIE

Une étude spécifique a été menée chez les haltérophiles norvégiens masculins et féminins olympiques. La prévalence de l'incontinence urinaire (IU), de l'incontinence anale (IA) et du prolapsus des organes pelviens (chez les femmes) était respectivement de 50 %, 80 % et 23 %. La prévalence de l'IA était de 62 % chez les hommes (contre 9 % seulement pour l'IU) et l'âge et les efforts de poussée pour uriner étaient significativement associés à l'IA. Chez les femmes, le niveau international de compétition et la pratique de l'haltérophilie plus de 4 jours par semaine étaient significativement associés à l'IA. Dans les deux sexes, la perte involontaire de gaz était la forme prédominante d'incontinence anale (77 % chez les femmes et 56 % chez les hommes) mais loin d'être exclusive, sous-tendant ainsi la présence de symptômes plus importants de fréquence non négligeable (36).

COURSE À PIED ET CROSSFIT®

Contrairement à la course en stade ou hors stade en contexte de sport encadré (fond et marathon), la course à pied hors stade a pris son essor dans les années 1980-1990. En 2020, 19 % des personnes âgées de 15 ans et plus en France déclarent avoir fait du jogging ou du running au moins une fois au cours des 12 derniers mois et 11 % au moins une fois par semaine (37). Selon le 7e Observatoire du running publié en avril 2024, 12.4 millions de personnes courent en France avec une progression dans tous les secteurs : fréquence de pratique, intensité, durée... Deux tiers des coureurs pratiquent au moins trois fois par semaine et 21 % sont des coureurs réguliers (> 1/semaine). Le temps moyen d'une sortie est de plus de 61 mn avec près de 10 km de course (38). La pratique de la course à pied hors stade est une activité plus régulière que les autres (60 %> 1 fois/semaine), s'exerçant plus souvent tout au long de l'année, avec assiduité et dans des volumes non négligeables (37). La course à pied sur route entraîne plus de contraintes périnéales que sur terrain naturel du fait des forces de rebond plus marquées.

Selon Sullivan *et al.*, les coureurs de longues distances rapportent des accidents d'IA pendant ou après l'épreuve dans 7 % des cas ainsi que des saignements anorectaux dans la même proportion (39).

Une étude a comparé les différences d'atteintes pelvi-périnéales chez les femmes pratiquant deux sports à haut impact périnéal, la course à pied et le Crossfit®. Alors qu'il n'y avait pas de différence significative en termes d'incontinence urinaire entre les deux groupes, les symptômes en relation avec un prolapsus pelvien (POP) et une IA étaient significativement plus élevés chez les coureuses ayant eu des enfants que chez les pratiquantes de Crossfit® mais pas chez les nullipares (40). Cependant, cette étude n'indiquait pas l'ancienneté de la pratique sportive ni si elles avaient des troubles préalables ce qui ne permet pas de dire si la pratique du Crossfit® est finalement sans risque (41).

En effet, l'étude transversale de Pisani GK a montré une forte prévalence d'atteintes pelvi-périnéales chez les pratiquantes de CrossFit®, l'IA étant le symptôme le plus signalé (53 % dont 93 % d'incontinence aux gaz). La constipation et la fréquence d'entraînement hebdomadaire étaient significativement associées à l'incontinence aux gaz (42). Ces résultats

sont cependant discordants de ceux de l'étude de High *et al.* qui note une prévalence de l'IF chez 6 % des 314 pratiquantes étudiées et une prévalence générale des troubles du plancher pelvien équivalente à celle de la population générale (43).

TRIATHLON

Une étude portant sur 311 triathlètes féminines âgées de 35 à 44 ans (course à pied 3,7 jours, vélo 2,9 jours et natation 2,4 jours par semaine) a montré une prévalence d'IA de 28 % sans augmentation du risque selon le kilométrage, l'intensité de l'entraînement ou la parité. Les personnes souffrant d'IA présentaient des niveaux plus élevés de douleurs lombaires et pelviennes (44).

ESCALADE

Une étude a été menée chez 343 femmes pratiquant l'escalade ou le grimper à la corde. Ces dernières ont significativement plus de prolapsus pelvien et d'incontinence anale que les grimpeuses de bloc (45).

RUGBY

Parmi 56 joueuses australiennes de rugby, 57 % d'entre elles avaient des troubles pelvi-périnéaux. La prévalence de l'IA pendant la pratique sportive a été estimée à 29 % contre 41 % pour l'incontinence urinaire (46). Cependant, dans une autre étude où la prévalence de l'IA est nettement plus importante, elle ne semble pas plus fréquente chez les joueuses de rugby que chez les témoins (47).

ÉQUITATION

Dans une étude polonaise réalisée chez des femmes, l'équitation récréative semble ne pas être un facteur de risque de dysfonction du plancher pelvien, notamment d'IA[48]. Une autre étude réalisée sur des pratiquantes de saut d'obstacles n'a pas trouvé de surrisque d'IA, les impacts produits lors du saut à cheval étant différents de ceux produits pendant d'autres sports à haut impact. Dans les sports équins, les impacts sont en outre absorbés par les articulations du cheval et le positionnement variable du cavalier suivant le mouvement du cheval (49).

VTT (MOUNTAIN-BIKE)

Hors trouble du transit associé, l'IA ne fait pas partie des risques du VTT au vu de l'augmentation significative du tonus de base et de la contraction volontaire avec absence de modification de la compliance rectale (19 professionnels/groupe contrôle) (10).

Conséquences de l'incontinence anale sur la pratique d'une activité physique

De façon attendue, la survenue d'une incontinence anale est régulièrement retenue comme facteur de diminution ou d'arrêt de l'activité physique de celles et ceux qui en sont atteints.

Dans une étude sur 4 556 femmes se plaignant de troubles pelvi-périnéaux, 31 % estimaient qu'ils étaient une barrière à la pratique d'une activité physique. Parmi elles, 42 % ayant une IA la considéraient comme une limitation importante à cette pratique et un facteur d'arrêt une fois sur deux le cas échéant (50).

L'existence d'une IA a également un impact évident sur la performance sportive. Ainsi, chez les joueuses de rugby australiennes, les troubles pelvi-périnéaux dont l'IA, présents dans 53 % des cas, induisent une réduction de l'intensité de l'entraînement (34 %), un évitement de certains gestes techniques comme les sauts (25 %) ou une perte de concentration (9 %) (46).

Une étude qualitative confirme que ces troubles sont une cause d'arrêt des activités physiques à haut impact mais également à faible impact (33).

Prévention des troubles pelvi-périnéaux

La prévention des troubles pelvi-périnéaux, dont l'IA, liés à la pratique sportive repose à la fois sur l'information en luttant contre les tabous ou les idées reçues et sur un programme éducatif. Ainsi, par exemple, 41 % des gymnastes et « pom-pom girls » étudiées (22). n'avaient jamais entendu parler des muscles du périnée et 74 % ont déclaré être intéressées par une formation pour prévenir/traiter l'IU ou l'IA. Selon une autre étude, le risque d'IA est moins connu que celui d'IU chez les pratiquants d'athlétisme (51). Il est donc essentiel d'informer les sportifs et les sportives de la localisation et du rôle du périnée, du soutien apporté par le muscle transverse de l'abdomen...

La prévention comprend la compréhension et la répétition d'exercices de verrouillage du périnée dits « exercices de Kegel » (exercices de contractions pour renforcer le périnée suivis d'un temps de relâchement périnéal) et un travail de renforcement du muscle transverse de l'abdomen pour favoriser l'automatisation d'une co-contraction anticipatrice lors des activités sportives à risque. Il convient par ailleurs de favoriser l'apprentissage d'un travail de gainage hypopressif des muscles abdominaux avec étirements excentriques, en expiration, limitant la pression sur le plancher pelvien (19), (52).

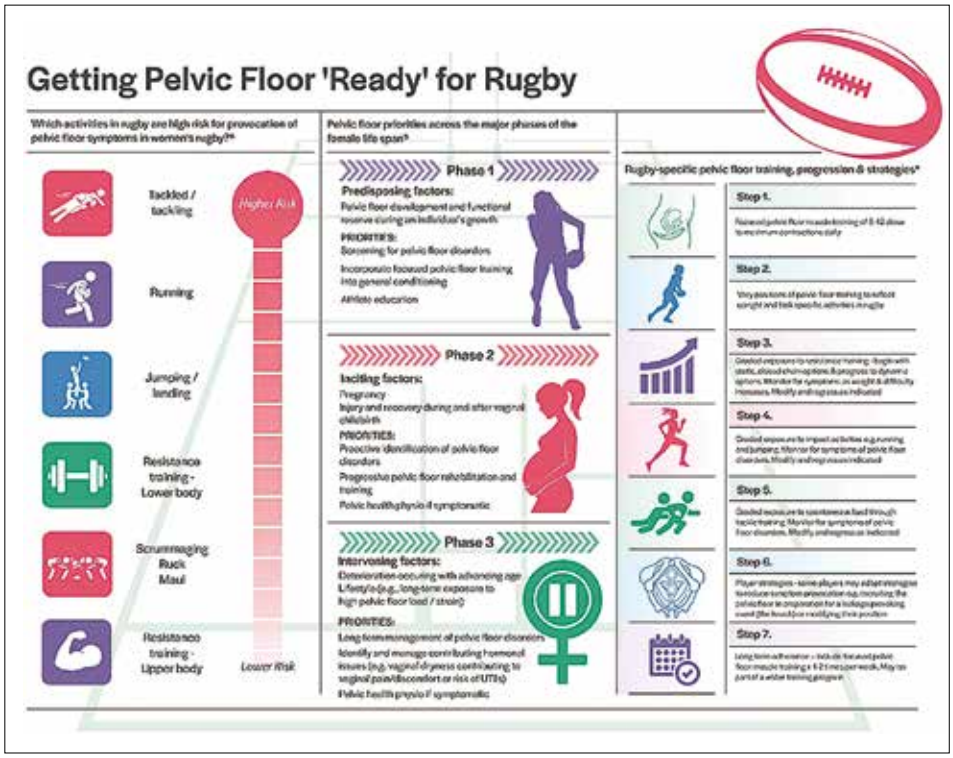
Il est également recommandé de se concentrer sur la capacité de contraction rapide, la contraction soutenue, de favoriser l'entraînement sous-maximal, de surveiller les schémas de substitution des abdominaux, des fessiers, des adducteurs ou des manœuvres de Valsalva, de travailler dans plusieurs positions (accroupi, debout), d'ajouter les muscles synergiques du plancher pelvien si les participants sont incapables de coordonner les muscles, d'éviter les abdominaux croisés chez ceux souffrant de diastasis et de mettre l'accent sur le transverse, d'enseigner des schémas respiratoires appropriés seuls et en conjonction avec l'activité des muscles du plancher pelvien et d'utiliser les techniques d'éducation posturale et de stabilité du tronc (20).

Le yoga et le Pilates, pratiqués avec des adaptations si nécessaire, peuvent aider à renforcer en douceur les muscles du plancher pelvien, tout en améliorant la posture globale. Le vélo elliptique peut remplacer la course à pied ou le cyclisme.

Au cours et au décours de la grossesse chez la sportive, la prévention repose sur un ensemble de recommandations :

- privilégier les sports à faible impact (vélo, natation) au-delà du 5e mois de grossesse,
- pratiquer du Pilates adapté pouvant favorablement renforcer la musculature pelvienne (53),
- éviter un excès de prise de poids par la pratique d'une activité sportive régulière, adaptée,
- suivre une rééducation périnéale manuelle au cours de la grossesse,

Figure 2 : Pelvis et rugby (54)



- reprendre le sport à six semaines du post-partum par une activité sans risque pour le périnée,
- reporter la reprise de la course à pied après le 3e mois du post-partum,
- faire une évaluation du périnée vers six à huit semaines après l'accouchement et pratiquer une rééducation périnéale si nécessaire (19).

La sensibilisation et la formation des professionnels du sport (entraîneurs sportifs, préparateurs physiques, professeurs de sport) font partie intégrante de l'obligation de prévention. Le médecin traitant, le médecin du sport et le colo-proctologue ont un rôle majeur à jouer, notamment lors de la réalisation du certificat de non contre-indication à la pratique sportive, en dépistant d'éventuels troubles de la statique pelvienne, en diffusant les bonnes pratiques et en évoquant les techniques de rééducation.

Un suivi médical lors de la pratique d'un sport de haut niveau ou intensif permet d'adapter la prévention en fonction des facteurs de risques individuels des pratiquants et en l'adaptant au sport pratiqué en en connaissant toutes ses contraintes. Des recommandations spécifiques peuvent ainsi être édictées, à l'instar de celles émises pour les joueuses de rugby ci-dessus (*figure 2*).

Cyclisme, sports assis et complications anopérinéales

Le cyclisme, sport « assis », est un facteur d'agressions de la région ano-périnéale, soit par frottements/cisaillements, soit par (micro)traumatismes, soit par compression.

Données générales sur la pratique du cyclisme en France

Après les années cinquante, le vélo, alors simple mode utilitaire de déplacement, devient un engin tourné vers le loisir. La recherche actuelle de mobilités alternatives, l'évitement des transports en commun après la pandémie de Covid 19 ont augmenté sa pratique. En France, la pratique du vélo figure parmi les cinq activités physiques et sportives préférées avec 18,8 millions d'adeptes, soit 34 % des Français de plus de 15 ans. Les cyclistes sont « omnivores » en termes de sports et gros consommateurs quelle que soit la modalité considérée (VTT, cyclisme sur route ou vélo de ville). Ils sont près de deux sur trois à avoir pratiqué plus de sept activités au cours des douze derniers mois contre un tiers de l'ensemble des pratiquants ayant déclaré au moins une activité physique ou sportive (37). Ils peuvent donc multiplier les risques de complications anopérinéales par les différents sports pratiqués.

Pathologies anopérinéales du cyclisme : peaux de chamois et selles

Aborder le sujet complications anopérinéales du cyclisme requiert un rappel sur les peaux de chamois et les selles de vélos pour comprendre les discussions interminables avec les pratiquants, certaines complications liées à la pratique du cyclisme et leur prévention.

De la peau de chamois…

Lors des premières courses cyclistes, les coureurs portaient des shorts en laine tricotée, plus souples que les pantalons en toile, de forme proche des cuissards actuels, sa couleur noire (toujours majoritairement utilisée) choisie pour masquer les tâches provoquées par les selles en cuir graissées pour l'assouplir. Une véritable peau de chamois, fine et souple, était alors utilisée à laquelle on rajoutait parfois, lors des longues étapes du Tour de France, des escalopes de veau

Figure 3 : exemples d'inserts (« peaux de chamois ») ou de cuissards

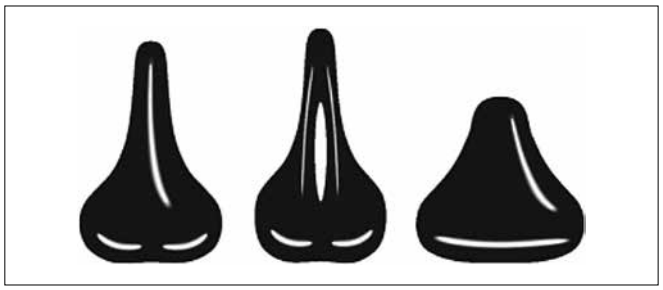
(55) ! Actuellement, les « peaux de chamois », ou « inserts », sont des concentrés de technologies, les fabricants jouant sur la fermeté et la densité des mousses utilisées pour favoriser les appuis sur les ischions avec des matériaux respirant, capables de sécher rapidement pour évacuer la sueur. Il est indispensable de les adapter à l'anatomie personnelle et à la pratique, la position dépendant du type de vélo utilisé (*figure 3*).

De la forme de la selle des vélos…

La recherche de la « selle idéale » reste un Graal chez la plupart des cyclistes et d'innombrables articles ont été publiés sur la forme de la selle et son incidence sur les symptômes anopérinéaux. Elle ne peut cependant régler seule tous les problèmes puisqu'intervient aussi l'inclinaison sur le vélo (angle d'assise de 80° à 90° en position vélo de ville, de 40° à 60° en VTT, de 35° à 50° en vélo de course et de 25° à 40° en triathlon/contre la montre) pouvant varier avec la hauteur du guidon.

On décrit schématiquement trois formes de selles : standard ou « traditionnelle », avec une découpe centrale ou « sans nez/bec » (*figure 4*).

Figure 4 : les différentes formes de selles de vélo

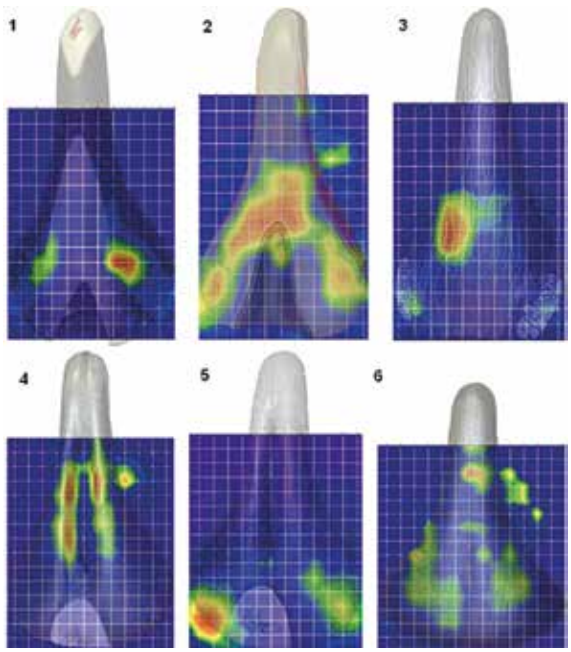


Les selles « standards » ont l'avantage d'être plus larges et de répartir les pressions. L'utilisation de selles traditionnelles est associée à des pressions moyennes périnéales plus faibles que lors de l'utilisation de selles découpées mais les effets de la conception de la selle sur la fonction sensorielle du nerf pudendal ne sont pas toujours évidents (56). Les selles traditionnelles peuvent être conseillées chez les femmes en cas de gêne dans la région périnéale mais elles ne doivent pas être « trop » larges car elles augmenteraient la pression moyenne antérieure et diminuerait la pression moyenne postérieure, augmentant ainsi significativement la gêne au niveau de la tubérosité ischiatique. Une selle de largeur « moyenne » apparaît comme le meilleur compromis en évitant l'augmentation de la gêne à l'entrejambe et en redistribuant les pressions exercées par la selle (57).

Les selles découpées permettent de diminuer les risques cutanés périnéaux et de « 3e testicule » ou de nodule vulvaire mais augmentent la pression dans la zone des nerfs et des vaisseaux pudendaux (*figure 5*), avec un risque plus élevé de troubles érectiles ou de paresthésies périnéales par rapport à une selle de forme traditionnelle.

Les selles sans nez/bec apportent une solution validée pour réduire l'impact négatif du cyclisme sur le périnée chez les hommes (troubles neurologiques, impuissance…) et les femmes. Cependant, elles n'emportent pas forcément l'adhésion des cyclistes du fait d'une moins bonne maniabilité du vélo et de la crainte de glisser vers l'avant (58). Pour diminuer cet inconfort, certains fabricants ont conservé le bec de la selle mais de façon incurvée vers le bas.

Figure 5 : comparaison des pressions en fonction de 2 formes de selles (56)



Reconstruction numérique des appuis chez des femmes avec des selles traditionnelles (1-3,5) +/- large (6) et des selles découpées (4-5). **1.** Pression isolée sur les tubérosités ischiatiques bilatérales (n =5) ; **2.** Pression plus largement répartie le long de la selle postérieure et des tubérosités ischiatiques (n=11) ; **3.** Pression isolée sur le périnée (n=4) ; **4.** Selle découpée avec pression dans la région périnéale, le long des bords de la découpe (n=15) ; **5.** Selle découpée avec pression isolée sur les tubérosités ischiatiques bilatérales (n=4) ; **6.** Selle simple et large présentant une faible pression uniformément répartie sur l'ensemble de la selle (n=1).

Certaines études plaident par ailleurs pour l'utilisation de formes de selles différentes entre les hommes et les femmes sans preuve sur la prévention des troubles neurologiques (59).

Toutefois, l'essentiel des études publiées correspond à des études en laboratoire ou sur des essais de courte durée, sans corrélation avec la pratique habituelle du vélo.

Les critères de choix de la selle de vélo peuvent être résumés dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : selle à privilégier (+) en fonction des complications liées à la pratique du vélo

	Neuropathie pudendale	Indurations nodulaires périnéales
Selle plate	-	+
Selle découpée	-	+
Selle sans bec/nez	+	-
Housse de selle souple en gel	+	-

Lésions des parties molles du périnée

Atteintes tégumentaires

La pratique régulière du vélo provoque un massage progressif de la peau des tubérosités ischiatiques qui va peu à peu s'épaissir, se « tanner » (60). Cela peut aller d'un épaississement modéré des couches de kératine à une peau calleuse. Le frottement et la sueur peuvent engendrer une macération cutanée, altérer la peau et favoriser l'apparition d'une folliculite ou de furoncles sur le périnée, les cuisses, l'aine et les fesses, voire de rares ulcérations cutanées aux points de pression avec la selle, des ecchymoses (61) ou des hématomes, notamment vulvaires (62), en cas de chutes.

Les mycoses des plis ou *tinea cruris* (*figures 6 et 7*) se développent préférentiellement sur des intertrigos (inflammation des plis par le frottement, la chaleur et l'humidité). Il s'agit d'infections de la peau génitale, pubienne, périnéale et péri-anale causées par des dermatophytes (Trichophyton, Epidermophyton et Microsporum) (63).

On décrit également l'« acné mécanique » (*figure 8*) désignant les éruptions papulo-pustuleuses provoquées par la pression, la tension, la friction, l'étirement, le frottement, le pincement, la traction et presque tous les types de contraintes mécaniques sur la peau. La transpiration accrue est un cofacteur (65). Le traitement de ces modifications généralement peu douloureuses consiste généralement à attendre et à surveiller ou éventuellement à appliquer des stéroïdes.

Figure 6 : intertrigo du pli inguinal (63)

Figure 7 : intertrigo inguino-scrotal (64)

Figure 8 : « acné mécanique » (65)

Les mesures préventives les plus souvent citées sont un entretien systématique de la peau de chamois après chaque utilisation, la crème pour les peaux de chamois, un équipement cycliste de haute qualité et bien ajusté et une bonne hygiène personnelle (66).

Indurations nodulaires périnéales (INP)

Communément appelées « troisième testicule » des cyclistes, ces indurations nodulaires bénignes peuvent également se voir exceptionnellement au niveau des grandes lèvres ou des tubérosités ischiatiques chez la femme (67). Ces lésions se rencontrent non seulement chez les cyclistes professionnels, mais aussi chez les cyclistes amateurs et les cyclotouristes qui parcourent généralement de longues distances.

Il s'agit d'hypodermites fibreuses avec œdème induré du périnée et éventuellement jusqu'au scrotum. Le plus souvent, ces indurations sont bilatérales, mesurant 1 à 2 cm, de part et d'autre du raphé, en arrière des bourses testiculaires, souvent au contact des tubérosités ischiatiques. La forme classique de « 3e testicule » est une forme unique, latérale, mesurant 2 à 5 cm de diamètre (*figure 9*).

Figure 9 : « 3e testicule » d'un cycliste (© Coll JM Didelot)

Ces nodules sont fermes et rénitents à la palpation avec une peau normale en regard. Ils peuvent être douloureux et compromettre la poursuite du cyclisme.

La physiopathologie reste débattue et plusieurs hypothèses sont évoquées :

les traumatismes répétés du collagène et de la graisse sous-cutanée par la pression, les vibrations et les forces de frottements entraînent des microtraumatismes chroniques du fascia superficiel du périnée comprimé entre la selle et les tubérosités ischiatiques induisant en retour une prolifération réparatrice des fibroblastes et des myofibroblastes. Le lymphœdème chronique entraînant le développement d'un tissu fibreux a également été suggéré comme mécanisme causal. Les résultats histopathologiques varient mais tendent à montrer une nécrose aseptique du fascia périnéal superficiel avec une dégénérescence myxoïde des fibres de collagène et du tissu adipeux, ainsi que la formation occasionnelle d'un pseudo-kyste central (68). Il ne s'agit ni d'hygromas ni de bursites.

Une échographie ou une IRM peuvent aider à la confirmation du diagnostic en cas de doute [*figure 10* (69)]. L'échographie montre une masse hypoéchogène bien délimitée avec aspect hétérogène et un ombrage par réfraction (« edge shadow »), sans flux Doppler. En IRM, on observe le plus souvent un hyposignal T1 et un hypersignal T2 dans le périnée, juste sous la tubérosité ischiatique et un respect du tissu musculaire environnant (70).

Les diagnostics différentiels cliniques varient en fonction de l'âge et du sexe du patient : kystes sébacés ou épidermiques, hydrocèles, varicocèles, adénopathies, hernies, anévrismes, lésions urétrales, syringocèles et diverses tumeurs (angiomyofibroblastomes, pseudosarcomes, tumeurs fibroblastiques...).

Le traitement de l'INP implique le repos avec arrêt de la pratique du vélo. Un avis en médecine du sport est judicieux pour une évaluation ergonomique. Afin d'éliminer la pression inégale de la selle, il est souhaitable de modifier la selle et le vélo pour charger sélectivement les tubérosités ischiatiques et décharger le périnée (71). Des selles plus plates, en association avec un cuissard rembourré et à une crème d'assise, plutôt que des selles en forme de dôme, permettent de créer un « pont » ischiatique au-dessus de la selle et de décharger ainsi le périnée. Les coussins de gel souples font descendre le bassin plus profondément et peuvent paradoxalement augmenter la pression périnéale, alors que les selles plus dures devraient soulager les symptômes. Une découpe ou un canal au milieu de la selle peuvent également aider. Une selle « sans nez/bec », recommandée pour diminuer le risque de neuropathie, augmente en revanche la pression d'assise postérieure et le risque de survenue d'INP (58). La pratique du vélo « en danseuse » a un intérêt pratique débattu.

Les injections intralésionnelles de corticostéroïdes peuvent apporter un soulagement mais sont recommandées pour les petites lésions en raison du risque d'atrophie sous-cutanée. Les injections de hyaluronidase ont également été utilisées dans certains pays. Enfin, l'excision chirurgicale et le lambeau cutané peuvent être envisagés pour les cas graves réfractaires au traitement (68). L'athlète doit être informé du risque de cicatrice gênante et de récidive après l'opération.

Nodules acquis de la région coccygienne

Une discrète hyperkératose associée à une prolifération marquée de fibres collagènes peut engendrer des nodules cutanés au contact de la selle et de la région coccygienne. Ils semblent associés à une flexion antérieure du tronc lors de la pratique du vélo (72), (73).

Bursites ischiatiques

Entre la face postérieure de la tubérosité ischiatique et le bord inférieur du grand fessier se trouve une bourse de petite taille, adventitielle (c'est-à-dire non constante, se développant en réaction à des frottements), profonde (*figure 11*). Cette bourse réduit la friction entre la tubérosité ischiatique et le muscle grand fessier pendant la flexion et l'extension de la hanche, ce qui facilite considérablement le glissement latéral du grand fessier et du tissu adipeux qui l'entoure pendant la flexion de la hanche (74). Elle n'a pas de revêtement endothélial et ne produit ni ne contient donc de liquide synovial ; le liquide de la bursite adventitielle apparaît après une blessure répétitive, ce qui entraîne une vasodilatation et une perméabilité vasculaire accrue, avec extravasation de protéines sériques et de liquide extracellulaire dans la bourse.

Le traumatisme de cette bourse par le contact prolongé entre la selle et les tubérosités ischiatiques peut engendrer une inflammation responsable d'une douleur aiguë de la partie inférieure de la fesse et crurale postérieure augmentant en position assise. Une autre étiologie est l'application d'une force de cisaillement chronique ou aiguë après une chute impliquant la tubérosité ischiatique, notamment chez les sportifs qui tombent fréquemment sur la tubérosité ischiatique, comme les cavaliers, les canoéistes et les sportifs en fauteuil.

On peut la repérer cliniquement. En décubitus dorsal, talon posé sur le genou du côté indemne, la douleur est exacerbée par l'appui sur le genou du côté atteint. En décubitus ventral, la palpation de la tubérosité ischiatique est douloureuse. Au toucher rectal, on note une « zone inflammatoire » douloureuse latéro-rectale.

Les cyclistes professionnels, devant l'impossibilité de l'arrêt prolongé de l'activité, peuvent opter pour des traitements médi-

Figure 10 : aspect IRM axiale en T2 d'un « 3e testicule » chez un cycliste (69) (flèche)

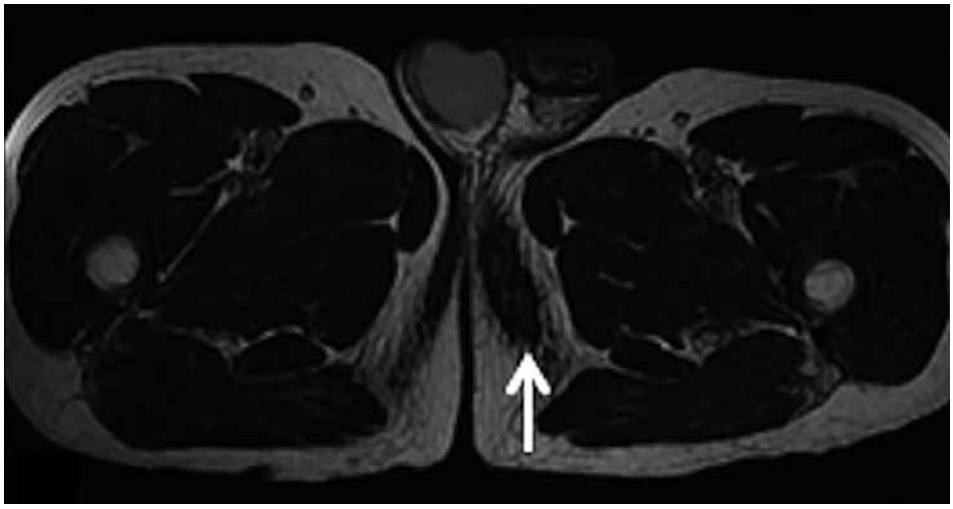
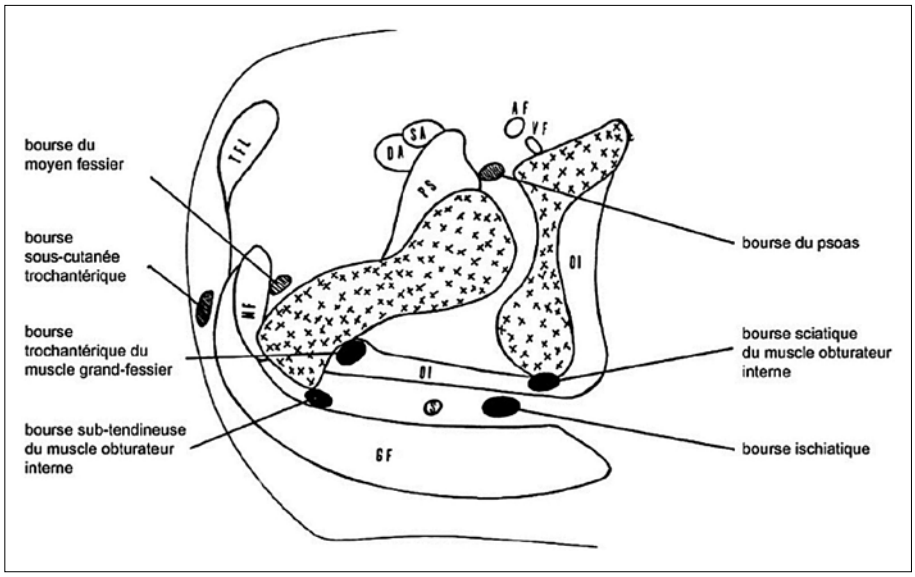


Figure 11 : coupe axiale montrant les différentes bourses de la ceinture pelvienne (dont la bourse ischiatique) (75)



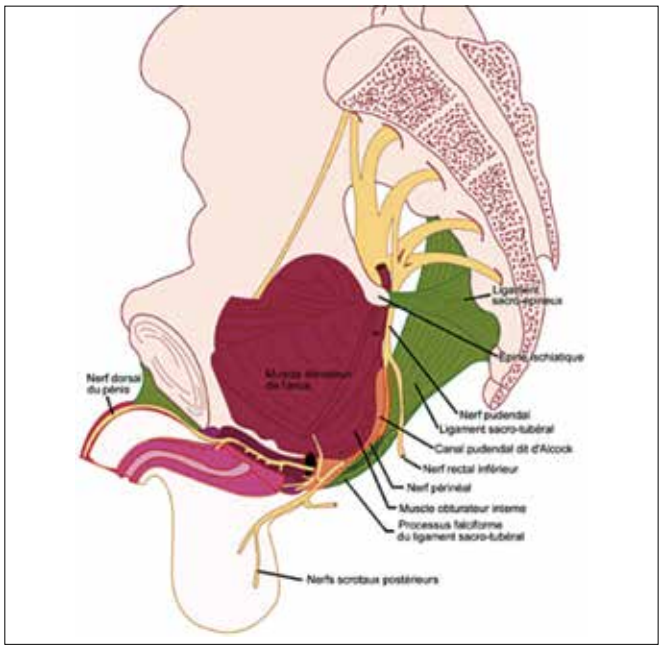
caux dans la mesure où ils ont habituellement déjà optimisé l'ajustement de leur vélo et de leur selle. Le traitement repose sur le repos, les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'apposition de glace, la physiothérapie, voire des infiltrations cortisoniques (60). La prévention repose sur la kinésithérapie (étirement et renforcement des muscles de la hanche et des ischio-jambiers) et les ajustements ergonomiques dans les activités quotidiennes et sportives.

Symptômes neurologiques

Neuropathie pudendale : généralités

Le nerf pudendal (*figure 12*), issu des racines S3 +/- S2 et S4, est un nerf mixte sensitivo-moteur possédant des contingents sympathiques et parasympathiques. Il comprend une branche à destinée anale (nerf anal ou rectal inférieur)

Figure 12 : schéma anatomique du nerf pudendal et de ses branches (76)



donnant des branches motrices pour le sphincter anal externe et sensitives pour la peau de la région anale. À la sortie du canal d'Alcock, le nerf pudendal se divise à la partie antérieure de la fosse ischio-anale en deux branches terminales : le rameau périnéal, destiné à la peau du périnée, au sphincter strié urétral et aux muscles ischio- et bulbocaverneux et le nerf dorsal de la verge qui, parvenu au-dessous du pubis, passe au clitoris ou à la face dorsale de la verge en donnant un rameau pour le gland et un rameau pour les corps caverneux et les téguments de la verge.

Il existe 4 principales zones de conflit :

- type I : sous le muscle piriforme, au moment où le nerf pudendal sort de la grande échancrure sciatique ;
- type II : entre les ligaments sacro-épineux et sacro-tubéreux ; le site le plus courant de compression du nerf pudendal ;
- type III : dans le canal d'Alcock ;
- type IV : branches nerveuses terminales uniquement (nerfs rectaux inférieurs, nerfs périnéaux superficiels et profonds, et nerf dorsal du pénis ou du clitoris).

La névralgie pudendale aiguë, causée par la compression du nerf pudendal, se caractérise par une douleur aiguë et intense le long du nerf pudendal, un engourdissement génital, une sensation de corps étranger profond intra-rectal ou une pesanteur interne, un dysfonctionnement érectile et une impuissance chez l'homme.

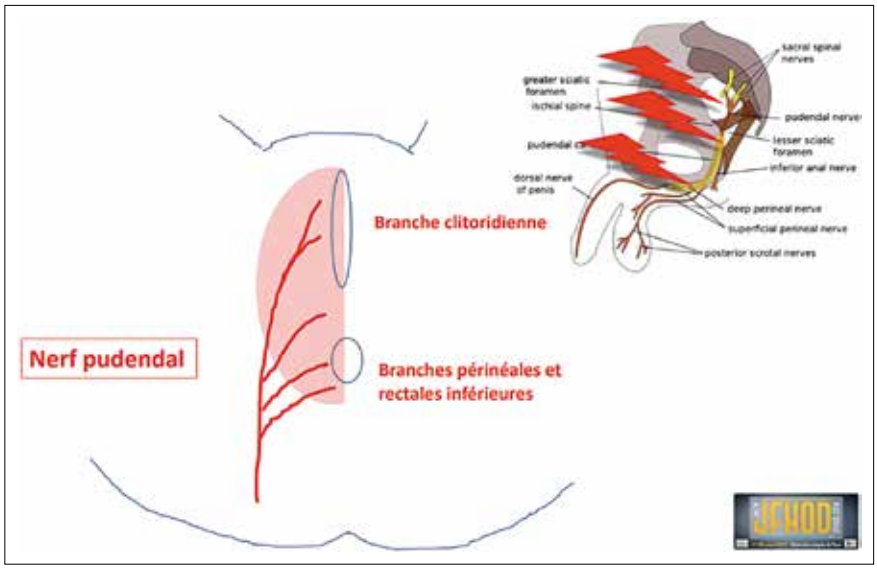
Sur un plan proctologique, une atteinte pudendale se traduit par une douleur péri-anale (*figure 13*) dans le territoire du nerf pudendal (région anale et vulvovaginale incluant le clitoris et le pénis, la peau du scrotum mais pas les testicules). La prédominance unilatérale est évocatrice. La douleur peut déborder un peu, mais elle doit exister dans le territoire principal. Une douleur fessière pure est plus évocatrice d'un conflit myo-fascial au niveau des muscles obturateur interne ou piriforme. Un syndrome du canal d'Alcock « pur » comprend une douleur exclusive en position assise selon les critères de Nantes (77).

Mécanismes des troubles sensitifs anopérinéaux

La compression du nerf pudendal sur le vélo pourrait être liée à la posture penchée en avant qui presse le périnée en avant de l'épine ischiatique ou à sa hauteur (dans le triathlon) mais peut également avoir lieu directement dans le canal d'Alcock.

Si l'ischémie du nerf par la « posture de compression » dure moins de 6 heures, le bloc de conduction nerveuse est rapidement réversible, alors que si la période d'ischémie persiste au-delà de 8 heures, la récupération prend des semaines ou mois. Il pourrait être lié à un bloc démyélinisant provoqué par une pression directe sur le périnée (79).

Figure 13 : zones ano-périnéales d'innervation du nerf pudendal d'après Pigot F (78)



Recommandations préventives pratiques des complications neurologiques liées à la pratique du cyclisme

L'utilisation de selles découpées pourrait augmenter la pression dans la zone des nerfs et des vaisseaux pudendaux, avec un risque plus élevé de troubles érectiles par rapport à une forme de selle traditionnelle, en particulier chez les personnes souffrant de paresthésies périnéales. Comme évoqué, il n'existe pas de preuve sur l'intérêt de l'utilisation de selles de formes différentes entre les hommes et les femmes sur la prévention des troubles neurologiques. L'utilisation d'une selle sans bec, le fait de se tenir régulièrement debout (toutes les dix minutes) sur les pédales et l'utilisation d'un vélo couché sont efficaces pour protéger le périnée pendant la pratique du cyclisme. Cependant, une fois de plus, ces recommandations peuvent difficilement être mises en œuvre et sont mal acceptées par les cyclistes (58).

Au final, c'est avec une conjonction de mesures (du repos, une selle adaptée et une modification de l'ajustement du vélo) que la plupart des cyclistes sont en mesure de reprendre leur activité. Le *tableau 3* résume les mesures les plus couramment proposées en prévention primaire ou secondaire.

Tableau 3 : recommandations pratiques (adapté d'après Chiaramonte *et al* (79))

Recommandations pratiques	Caractéristiques du vélo et conseils de pratique
Eléments du vélo : la selle	Souple et large
	Selle horizontale et non inclinée
	Nez de selle absent ou flexible (chez les hommes)
	Selle sans découpe
Eléments du vélo : le guidon	Hauteur du guidon inférieure à la selle
	Eviter les guidons de triathlon
Vêtement de sport	Cuissard de vélo rembourré (peau de chamois)
Repos	Diminution de l'activité physique
Conseils divers	Pauses fréquentes
	Passer à la vitesse supérieure et se tenir périodiquement debout sur les pédales (?)* (en danseuse)
Programme de réhabilitation	Exercices spécifiques d'ajustement de la technique et de la posture du corps pour une position plus droite, étirements

(« ? » signifie une proposition débattue)*

Syndromes myo-fasciaux

Les syndromes myo-fasciaux peuvent être associés à une névralgie pudendale (inflammation des muscles obturateur interne et syndrome du piriforme notamment) et donner des symptômes quasi identiques.

Le syndrome du piriforme est particulièrement documenté dans le cyclisme et la course à pied. Ce muscle pelvi-trochantérien, rotateur externe de la cuisse (hanche en extension) et abducteur en position assise, peut être traumatisé par des chocs au contact de la selle du vélo ou par la pratique de la course à pied. Son hypertrophie isolée peut entraîner des douleurs glutéales basses unilatérales, profondes, basses, augmentant en position assise. Cette augmentation de volume peut comprimer le nerf pudendal contre la partie postérieure du ligament sacro-épineux et provoquer les douleurs classiques de neuropathie pudendale. Elle peut également comprimer les nerfs situés dans le canal infra-piriforme avec une atteinte du nerf fémoral cutané postérieur provoquant des paresthésies glutéales basses et de la face postérieure de la cuisse.

La prise en charge thérapeutique repose sur une modification de l'activité physique (correction de posture, réduction des séances) et sur une prise en charge en kinésithérapie (« rééducation pelvi-périnéale avec massages à visée décontracturante pour syndrome myo-fascial obturateur interne et syndrome du piriforme »).

Équitation et complications anopérinéales

L'équitation est un autre « sport assis ». Elle peut donc avoir les mêmes complications cutanéo-tégumentaires que la pratique du cyclisme (80).

Outre les chutes pouvant être responsables de lésions sacro-coccygiennes, la démarche du cheval et les chocs pelviens induits chez les cavalières peuvent être un facteur de risque de névralgie pudendale. Des tests révèlent que l'équitation provoque des pics de pression élevés dans la

Figure 14 : répartitions des pressions sur le périnée féminin sur une selle (81)

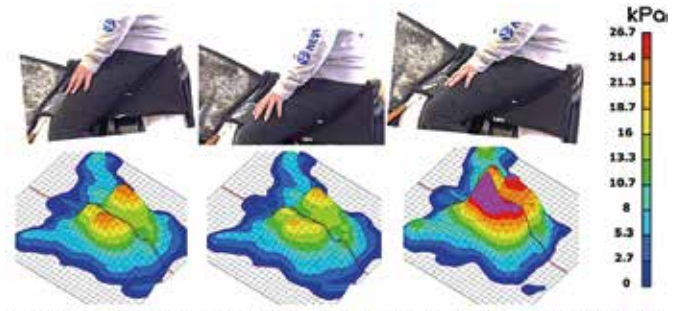


Figure 4. Pressure mapping during a slow dynamic test: posterior (left), centered (middle), and anterior (right) phases.

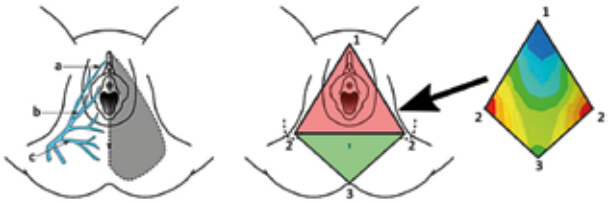


Figure 3. (Left) Ramifications of the pudendal nerve: dorsal nerve of the clitoris (a), perineal nerve (b), inferior rectal nerve (c), and pudendal nerve territory (shaded); (Center) Perineum anatomy: urogenital (red) and anal (green) triangles with their vertices, i.e., pubic symphysis (1), ischial tuberosities (2), and apex of the sacrum (3). (Right): Typical pressure mapping over the perineum area. Original artwork.

région périnéale pouvant induire ou aggraver une neuropathie pudendale. Cependant, les sollicitations mécaniques (niveaux de pression et fréquence de pratique) responsables de l'apparition de neuropathie pudendale en équitation restent peu claires (*figure 14*).

Sports nautiques et complications anopérinéales

Jet-ski et ski nautique

Les accidents de ski nautique sont décrits depuis les années 1950 et se sont complétés avec l'essor d'engins motorisés puissants comme les jet-skis. Alors que les accidents périnéaux étaient décrits à grande vitesse en ski nautique, le développement des engins motorisés comme le jet-ski a vu survenir d'autres accidents, affectant essentiellement le passager tombant en arrière lors d'une accélération brusque, le plus souvent au démarrage alors que l'engin est à l'arrêt exposant le périnée à l'insufflation brutale d'eau dans le vagin et l'anus (*figure 15*) (82).

Sur le plan ano-rectal, on décrit deux types de lésions :

- soit des recto-sigmoïdites liées à des « lavements » rectaux brutaux dans un phénomène d'écopage (« syndrome du Canadair ») lors de la pratique du ski nautique ou du wake-board. L'atteinte inflammatoire de la muqueuse recto-sigmoïdienne se manifeste 1 à 36 heures après la chute avec des douleurs abdominales, des selles diarrhéiques puis des rectorragies. Les lésions sont de type colite ulcéreuse, continues, situées entre 12 et 25 cm de la marge anale respectant la muqueuse rectale basse. L'histologie est non spécifique. La guérison est habituellement spontanée.
- soit des plaies anales, périnéales ou rectales (*figures 16 et 17*) pouvant intéresser toute l'épaisseur de la paroi

Figure 15 : mécanisme des traumatismes rectaux et vaginaux en jet-ski (82)

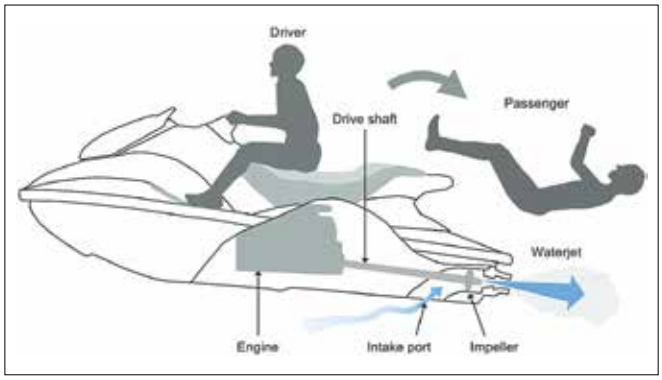


Figure 16 : perforation ano-rectale lors d'un accident de jet-ski (83)

a : dilacérations ano-rectales de 5 cm de profondeur, médianes antérieure et postérieure ; **b :** sur la scanner abdomino-pelvien : perforation complète de la paroi rectale postérieure et fuites de matières fécales dans l'espace extrapéritonéal (flèche jaune) ; **c :** aspect coloscopique après suture.

Figure 17 : vue per-opératoire d'une plaie périnéale postérieure chez une patiente de 19 ans suite à une chute en jet-ski (84)

rectale et l'appareil sphinctérien anal ou provoquer des hématomes pelviens ou rétropéritonéaux. Lors de la pratique du jet-ski, les lésions sont plus sévères, pouvant atteindre le sphincter externe (83),(84).

Dans l'étude TP-JET multicentrique française portant sur 14 patientes ayant eu un accident de jet-ski, l'atteinte ano-rectale était isolée dans 30 % des cas. Les séquelles fonctionnelles sont majeures avec 2 stomies définitives, incontinence fécale (18 %) ou aux gaz (36 %), constipation (45 %), dysfonctions sexuelles sévères et vessies neurologiques (84).

Afin de limiter ces risques, la loi française a rendu obligatoire en octobre 2023 le port, pour la pratique du jet-ski, d'un « équipement néoprène (short, shorty ou combinaison intégrale) d'une épaisseur minimale de 2 mm ». Le conducteur est, lui, protégé en cas de chute par le coupe-circuit également rendu obligatoire sur ces engins (85).

Aviron, canoë et kayak

Le revêtement cutané des fesses des rameurs peut subir une lichénification chronique résultant de la pratique de l'aviron en étant assis pendant de longues périodes. Le traitement consiste à privilégier un siège rembourré et à utiliser des liniments ou des crèmes à base de cortisone sur la lésion lichénifiée (86). En cas de station assise prolongée, des complications infectieuses par macération peuvent s'observer.

Les coups de pagaie en kayak entraînant des forces de frottements avec une pression importante sur les tubérosités ischiatiques peuvent provoquer des bursites ischiatiques (87).

Natation

Hormis d'exceptionnelles complications en plongeon de haut vol à type d'ecchymoses ou de plaies rectales comme dans la physiopathologie des accidents de ski nautique, on décrit en natation des lésions cutanées « en maillot de bain » de mycoses, d'infections bactériennes favorisées par la macération ou par eczéma de contact avec les vêtements de bain (86).

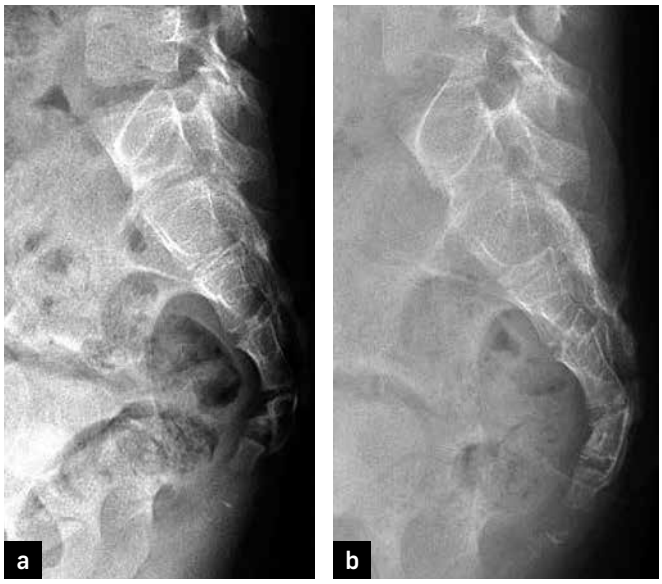
Activité physique et complications coccygiennes

La pratique de sports assis peut se compliquer de coccygodynies par les traumatismes répétés (88).

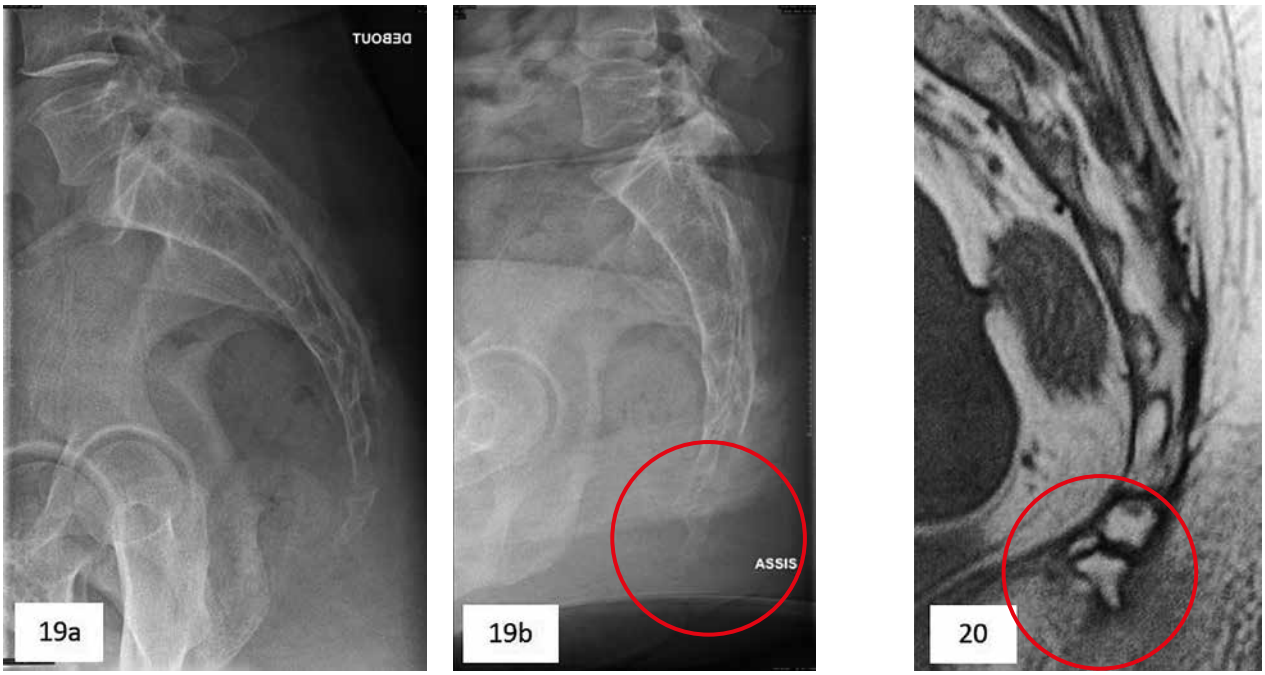
Les sports à risque de chutes sur les fesses peuvent provoquer des fractures coccygiennes (*figure 18*) dont l'évolution à long terme est variable après une période initiale douloureuse : chute de vélo ou de cheval, ski et snow-board (89) ou patinage sur glace, gymnastique (cheval d'arçon), chute du pilote de jet-ski… Il est même cité un cas de contusion du coccyx chez une footballeuse ayant sauté au sol lors d'une « célébration » d'un but (90) !

L'atteinte neurologique est rarement associée aux luxations de la partie terminale du sacrum ou de la jonction sacro-coccygienne et peut survenir lorsque la fracture luxation est plus proximale dans le sacrum (91).

Figure 18 : fracture sacro-coccygienne (91)



Figures 19a, 19b et 20 : luxation postérieure du coccyx [19a et 19b] (© Coll JM Didelot) et épine coccygienne [20] (92)



Outre les fractures, l'activité sportive peut être responsable de coccygodynies liées à une instabilité coccygienne par luxation (*figures 19a et 19b*), nécessitant un examen radiologique de profil en position debout puis assise, à une arthrose coccygienne ou à une épine coccygienne (92) pouvant engendrer une bursite (*figure 20*).

Activité physique et effets secondaires esthétiques sur la région anopérinéale et fessière

La pratique sportive peut induire des modifications esthétiques par asymétrie de la taille et du volume des muscles de la fesse. Ainsi, chez le tennisman professionnel, l'hypertrophie des muscles fessiers est asymétrique, le côté non dominant est 20 % plus grand (la fesse gauche d'un joueur de tennis droitier contient plus de muscles que sa fesse droite et inversement) tandis que le côté dominant est similaire aux témoins. La même étude a conclu que cette asymétrie n'est pas constatée dans le football (93).

Conclusion

Au moment où la pratique sportive, globalement bénéfique sur la santé des pratiquants, se développe et où l'activité physique à des fins de santé peut être prescrite par les médecins (94), il est utile d'en connaître les conséquences éventuelles.

Elle peut engendrer des complications notamment anopérinéales dont la plupart peuvent être évitées avec des précautions simples.

Le colo-proctologue peut être en première ligne dans leur prise en charge. Il doit pouvoir identifier ou suspecter des « technopathies » liées à l'activité physique qui doivent faire éventuellement orienter les patients vers des consultations spécialisées de médecine du sport.

Références

1. Müller J. Baromètre national des pratiques sportives 2022 [Internet]. Paris: Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP); 2023 mars. Report No.: INJEPR-2023/02. Disponible sur: https://injep.fr/wp-content/uploads/2023/04/rapport-2023-02-Barometre-pratiques-sportives-2022.pdf
2. HAS. Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité [Internet]. 2022 juill. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf
3. Ministère du Travail, de la Santé; des Solidarités et des familles. Activité physique, sédentarité et santé [Internet]. Paris; 2025 févr. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/activite-physique-sedentarite-et-sante#:~:text=Actuellement%20les%20recommandations%20sont%20les,'assouplissement%20et%20d'%C3%A9quilibre.
4. Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP). Les chiffres clés du sport 2023 – Pratiques sportives des Français [Internet]. Paris: Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP); 2022. Disponible sur: https://injep.fr/tableau_bord/les-chiffres-cles-du-sport-2023-pratiques-sportives-des-francais/
5. Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Aetiology of thrombosed external haemorrhoids: a questionnaire study. BMC Res Notes. 2009;2(1):216.
6. Pigot F, Siproudhis L, Allaert FA. Risk factors associated with hemorrhoidal symptoms in specialized consultation. Gastroentérologie Clinique et Biologique. déc 2005;29(12):1270-4.

7. Romano L, Giuliani A, Paniccia F, Masedu F, Tersigni L, Padula M, *et al*. Sport practice and hemorrhoidal disease: results from a self-assessment questionnaire among athletes. Int J Colorectal Dis. 8 janv 2025;40(1):8.

8. Mashbari H, Iskander O, Alyahyawi K, AlMarei SO, Maashi AQ, Mahnashi MS, *et al.* Prevalence and risk factors of hemorrhoids in Jazan Region, Saudi Arabia: A cross-sectional study. Journal of Family Medicine and Primary Care. févr 2025;14(2):662-6.

9. Hong J, Kim I, Song J, Ahn BK. Socio-demographic factors and lifestyle associated with symptomatic hemorrhoids: Big data analysis using the National Health insurance Service-National Health screening cohort (NHIS-HEALS) database in Korea. Asian Journal of Surgery. janv 2022;45(1):353-9.

10. Sauper T, Lanthaler M, Biebl M, Weiss H, Nehoda H. Impaired anal sphincter function in professional cyclists. Wien Klin Wochenschr. avr 2007;119(5-6):170-3.

11. Zhu Y, Yang Y, Xu W, Bao X. Multicenter analysis of the efficacy and factors related to recurrence of endoscopic sclerotherapy for internal hemorrhoids: a large-sample, retrospective cohort study. Surg Endosc. 26 août 2025;

12. De Marco S, Tiso D. Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. Front Surg. 18 août 2021;8.

13. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte Duhoux C, *et al*. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). Journal of Visceral Surgery. juin 2016;153(3):213-8.

14. Hawkins AT, Davis BR, Bhama AR, Fang SH, Dawes AJ, Feingold DL, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. Diseases of the Colon & Rectum. mai 2024;67(5):614-23.

15. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, Clerico G, Milito G, Marino F, *et al.* Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. Tech Coloproctol. févr 2020;24(2):145-64.

16. Salgueiro P, Caetano AC, Oliveira AM, Rosa B, Mascarenhas-Saraiva M, Ministro P, *et al*. Portuguese Society of Gastroenterology Consensus on the Diagnosis and Management of Hemorrhoidal Disease. GE Port J Gastroenterol. 2020;27(2):90-102.

17. Yamana T. Japanese Practice Guidelines for Anal Disorders I. Hemorrhoids. J Anus Rectum Colon. 27 juill 2017;1(3):89-99.

18. Van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N, *et al.* European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Disease. juin 2020;22(6):650-62.

19. Maître C. Incontinence urinaire d'effort chez les sportives : un tabou. Revue du Praticien. juin 2024;74(6):612-6.

20. P Bourcier A, Haab F, A Juras J. Physical Activities, Sports and Female Pelvic Floor: From Causes to Management-A Review. Act Scie Medic. 12 mai 2020;4(6):55-65.

21. Hay JG. Citius, altius, longius (faster, higher, longer): The biomechanics of jumping for distance. Journal of Biomechanics. janv 1993;26:7-21.

22. Skaug KL, Engh ME, Bø K. Acute Effect of Heavy Weightlifting on the Pelvic Floor Muscles in Strength-Trained Women: An Experimental Crossover Study. Medicine & Science in Sports & Exercise. janv 2024;56(1):37-43.

23. Bø K, Anglès-Acedo S, Batra A, Brækken IH, Chan YL, Jorge CH, *et al.* Strenuous physical activity, exercise, and pelvic organ prolapse: a narrative scoping review. Int Urogynecol J. juin 2023;34(6):1153-64.

24. Bø K, Nygaard IE. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. Sports Med. mars 2020;50(3):471-84.

25. Giagio S, Salvioli S, Pillastrini P, Innocenti T. Sport and pelvic floor dysfunction in male and female athletes: A scoping review. Neurourology and Urodynamics. janv 2021;40(1):55-64.

26. Kuutti MA, Hyvärinen M, Kauppinen M, Sipilä S, Aukee P, Laakkonen EK. Early adulthood and current physical activity and their association with symptoms of pelvic floor disorders in middle-aged women: An observational study with retrospective physical activity assessment. BJOG. mai 2023;130(6):664-73.

27. Vitton V, Baumstarck-Barrau K, Brardjanian S, Caballe I, Bouvier M, Grimaud JC. Impact of High-Level Sport Practice on Anal Incontinence in a Healthy Young Female Population. Journal of Women's Health. mai 2011;20(5):757-63.

28. Almeida MBA, Barra AA, Saltiel F, Silva-Filho AL, Fonseca AMRM, Figueiredo EM. Urinary incontinence and other pelvic floor dysfunctions in femaleathletes in Brazil: A cross-sectional study. Scandinavian Med Sci Sports. sept 2016;26(9):1109-16.

29. Campbell KG, Batt ME, Drummond A. Prevalence of pelvic floor dysfunction in recreational athletes: a cross-sectional survey. Int Urogynecol J. oct 2023;34(10):2429-37.

30. Bonaldi L, Mascolini MV, Todesco M, Zara A, Rossato C, Fede C, *et al.* Urinary Incontinence and Other Pelvic Floor Dysfunctions as Underestimated Problems in People under Forty Years: What Is Their Relationship with Sport? Life. 30 déc 2023;14(1):67.

31. Bø K, Backe-Hansen KL. Do elite athletes experience low back, pelvic girdle and pelvic floor complaints during and after pregnancy? Scandinavian Med Sci Sports. oct 2007;17(5):480-7.

32. Bø K, Ellstrøm Engh M, Hilde G. Regular exercisers have stronger pelvic floor muscles than nonregular exercisers at midpregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. avr 2018;218(4):427.e1-427.e5.

33. Dakic JG, Hay-Smith J, Lin KY, Cook J, Frawley HC. Experience of Playing Sport or Exercising for Women with Pelvic Floor Symptoms: A Qualitative Study. Sports Med - Open. 25 avr 2023;9(1):25.

34. Carvalho C, Da Silva Serrão PRM, Beleza ACS, Driusso P. Pelvic floor dysfunctions in female cheerleaders: a cross-sectional study. Int Urogynecol J. mai 2020;31(5):999-1006.

35. Skaug KL, Engh ME, Frawley H, Bø K. Urinary and anal incontinence among female gymnasts and cheerleaders—bother and associated factors. A cross-sectional study. Int Urogynecol J. avr 2022;33(4):955-64.

36. Skaug KL, Engh ME, Frawley H, Bø K. Prevalence of Pelvic Floor Dysfunction, Bother, and Risk Factors and Knowledge of the Pelvic Floor Muscles in Norwegian Male and Female Powerlifters and Olympic Weightlifters. Journal of Strength and Conditioning Research. oct 2022;36(10):2800-7.

37. Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP). Les pratiques physiques et sportives en France [Internet]. Paris: Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP); 2023 mars. Disponible sur: https://injep.fr/wp-content/uploads/2023/03/ouvrage-ENPPS.pdf

38. Petit C. Ils courent, ils courent les Français : les chiffres fous de la pratique du running. Ouest-France [Internet]. 11 avr 2025; Disponible sur: https://www.ouest-france.fr/sport/running/ils-courent-ils-courent-les-francais-voici-les-chiffres-fous-de-la-pratique-du-running-9a3fc5b4-15cc-11f0-9759-9654df6b878b

39. Sullivan SN, Wong C. Runners' Diarrhea. Different Patterns and Associated Factors. Journal of Clinical Gastroenterology. mars 1992;14(2):101-4.

40. Forner LB, Beckman EM, Smith MD. Do women runners report more pelvic floor symptoms than women in CrossFit®? A cross-sectional survey. Int Urogynecol J. févr 2021;32(2):295-302.

41. Koch M. Commentary on "Do women runners report more pelvic floor symptoms than women in CrossFit? A cross-sectional survey" by Forner *et al*. Int Urogynecol J. févr 2021;32(2):303-303.

42. Pisani GK, De Oliveira Sato T, Carvalho C. Pelvic floor dysfunctions and associated factors in female CrossFit practitioners: a cross-sectional study. Int Urogynecol J. nov 2021;32(11):2975-84.

43. High R, Thai K, Virani H, Kuehl T, Danford J. Prevalence of Pelvic Floor Disorders in Female CrossFit Athletes. Female Pelvic Med Reconstr Surg. août 2020;26(8):498-502.

44. Yi J, Tenfelde S, Tell D, Brincat C, Fitzgerald C. Triathlete Risk of Pelvic Floor Disorders, Pelvic Girdle Pain and the Female Athlete Triad. Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery. 9 oct 2016;22(5):373-6.

45. Altshuler PC, Burgard IM, Poling JK, Muffly T. Scaling the Heights: Rates of Pelvic Floor Dysfunction in Female Rock-Climbing Enthusiasts. Wilderness & Environmental Medicine. 25 nov 2024;10806032241290804.

46. Dakic J, Perraton L, Lindstrom J, Hain E, Chuah S, Stay S. Pelvic floor symptoms in elite female rugby players: prevalence and impact on performance. Journal of Science and Medicine in Sport. oct 2024;27:S83-4.

47. Dakic J, Perraton L, Lindstrom J, Hain E, Chuah S, Stay S. The Hidden Challenge: Pelvic Floor Symptoms and Their Impact on Performance and Well-Being in Elite Female Rugby Players. European Journal of Sport Science. août 2025;25(8).

48. Urbowicz M, Saulicz M, Saulicz A, Saulicz E. Self-Assessment of the Pelvic Floor by Women Practicing Recreational Horseback Riding. IJERPH. 13 févr 2022;19(4):2108.

49. Cygańska AK, Giżewska B, Zdunek K. Evaluating Pelvic Floor Dysfunction in Female Horse Show Jumpers Using the Australian Pelvic Floor Questionnaire. Med Sci Monit. 6 févr 2025;31.

50. Dakic JG, Cook J, Hay-Smith J, Lin KY, Ekegren C, Frawley HC. Pelvic Floor Symptoms Are an Overlooked Barrier to Exercise Participation: A Cross-Sectional Online Survey of 4556 Women Who Are Symptomatic. Physical Therapy. 1 mars 2022;102(3).

51. Bosch-Donate E, Vico-Moreno E, Fernández-Domínguez JC, González-Trujillo A, Sastre-Munar A, Romero-Franco N. Symptomatology and knowledge regarding pelvic floor dysfunctions and influence of gender stereotypes in female athletes. Sci Rep. 14 mai 2024;14(1).

52. Navarro-Brazález B, Prieto-Gómez V, Prieto-Merino D, Sánchez-Sánchez B, McLean L, Torres-Lacomba M. Effectiveness of Hypopressive Exercises in Women with Pelvic Floor Dysfunction: A Randomised Controlled Trial. JCM. 17 avr 2020;9(4):1149.

53. Turan Alagöz A, Gercek H, Unuvar BS, Findik FY, Ozgul S. The effects of pilates method in pregnant women: scoping review. BMC Pregnancy Childbirth. 24 avr 2025;25(1):485.

54. Donnelly GM, Bø K, Forner LB, Rankin A, Moore IS. Up for the tackle? The pelvic floor and rugby. A review. European Journal of Sport Science. déc 2024;24(12):1719-34.

55. Laborde C. Dictionnaire amoureux du Tour de France. Plon. Paris; 2007. (Dictionnaire amoureux).

56. Guess MK, Partin SN, Schrader S, Lowe B, LaCombe J, Reutman S, *et al*. Women's Bike Seats: A Pressing Matter for Competitive Female Cyclists. The Journal of Sexual Medicine. 1 nov 2011;8(11):3144-53.

57. Larsen AS, Larsen FG, Sørensen FF, Hedegaard M, Støttrup N, Hansen EA, *et al.* The effect of saddle nose width and cutout on saddle pressure distribution and perceived discomfort in women during ergometer cycling. Applied Ergonomics. juill 2018;70:175-81.

58. Litwinowicz K, Choroszy M, Wróbel A. Strategies for Reducing the Impact of Cycling on the Perineum in Healthy Males: Systematic Review and Meta-analysis. Sports Med. févr 2021;51(2):275-87.

59. Potter JJ, Sauer JL, Weisshaar CL, Thelen DG, Ploeg HL. Gender Differences in Bicycle Saddle Pressure Distribution during Seated Cycling. Medicine & Science in Sports & Exercise. juin 2008;40(6):1126-34.

60. Bauer P, Etienney I. Affections périnéales liées au sport. GCB. nov 2003;27(11):999-1007.

61. Bury K, Leavy JE, Lan C, O'Connor A, Jancey J. A Saddle sores among female competitive cyclists: A systematic scoping review. Journal of Science and Medicine in Sport. avr 2021;24(4):357-67.

62. Virgili A, Bianchi A, Mollica G, Corazza M. Serious hematoma of the vulva from a bicycle accident. A case report. J Reprod Med. août 2000;45(8):662-4.

63. Pippin MM, Madden ML, Das M. Tinea Cruris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554602/

64. Ely JW, Rosenfeld S, Stone MS. Diagnosis and Management of Tinea Infections. American Family Physician. 15 nov 2014;90(15):702-10.

65. Köhler AT, Stolle H, Hartmann R, Zimmerlinkat A. Acne mechanica der Perinealregion beim Sportler. Coloproctol. avr 2002;24(2):96-100.

66. Napier D, Heron N. Getting to the Bottom of Saddle Sores: A Scoping Review of the Definition, Prevalence, Management and Prevention of Saddle Sores in Cycling. IJERPH. 30 juin 2022;19(13):8073.

67. Egli H, Totschnig L, Samartzis N, Kalaitzopoulos DR. Biker's nodule in women: A case report and review of the literature. Case Reports in Women's Health. sept 2023;39:e00539.

68. Mayer JM, Spies SI, Mayer CK, Zubler C, Loucas R, Holzbach T. How to Treat a Cyclist's Nodule?—Introduction of a Novel, ICG-Assisted Approach. JCM. 16 févr 2024;13(4):1124.

69. Stoneham A, Thway K, Messiou C, Smith M. Cyclist's nodule: no smooth ride. BMJ Case Reports. 10 mars 2016;2016:bcr2015213087.

70. Norman M, Vitale K. "Bumpy" ride for the female cyclist: A rare case of perineal nodular induration, the ischial hygroma. International Journal of Surgery Case Reports. 2020;73:277-80.

71. Vicari DSS, Patti A, Giustino V, Figlioli F, Zangla D, Maksimovic N, *et al*. Saddle pressures distribution at different pedaling intensities in young off-road cyclists: focus on sex. Annals of Medicine. 31 déc 2025;57(1):2495764.

72. Bauer P, Etienney I. [Perineal lesions related to sport activities]. Gastroenterol Clin Biol. nov 2003;27(11):999-1007.

73. Nakamura A, Inoue Y, Ishihara T, Matsunaga W, Ono T. Acquired Coccygeal Nodule Due to Repeated Stimulation by a Bicycle Saddle. The Journal of Dermatology. mai 1995;22(5):365-9.

74. Johnson DB, Varacallo MA. Ischial Bursitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482285/

75. Noel L, Gilg C. La bursopathie ischiatique. Journal de Traumatologie du Sport. mars 2007;24(1):46-9.

76. Puget J, Kastler B, Aubry S, Laborie L, Fergane B, Delabrousse E, *et al.* Infiltration scano-guidée en deux sites dans la névralgie pudendale. Journal de Radiologie. mai 2009;90(5):577-82.

77. Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn. 2008;27(4):306-10.

78. Pigot F. Neurpathie pudendale et syndromes apparentés. Connaître pour soulager. Post'U 2022 [Internet]. mars 2022;289-93. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/neuropathie-pudendale-et-syndromes-apparentes-connaitre-pour-soulager/#:~:text=La%20n%C3%A9vralgie%20pudendale%20est%20un%20syndrome%20douloureux%20de%20diagnostic%20clinique,(valeur%20des%20infiltrations%20diagnostiques).

79. Chiaramonte R, Pavone P, Vecchio M. Diagnosis, Rehabilitation and Preventive Strategies for Pudendal Neuropathy in Cyclists, A Systematic Review. JFMK. 10 mai 2021;6(2):42.

80. Devers KG, Heckman SR, Muller C, Joste NE. Perineal Nodular Induration: A Trauma-induced Mass in a Female Equestrian. International Journal of Gynecological Pathology. juill 2010;29(4):398-401.

81. Murer S, Polidori G, Beaumont F, Bogard F, Hakim H, Legrand F. Could Horse Gait and Induced Pelvic Dynamic Loads in Female Equestrians Be a Risk Factor in Pudendal Neuralgia? Sports. 10 janv 2023;11(1):16.

82. Katano K, Furutani Y, Hiranuma C, Hattori M, Doden K, Hashidume Y. Anorectal injury related to a personal watercraft: a case report and literature review. surg case rep. déc 2020;6(1):226.

83. Bronstein JA, Caumes JL, Richecœur M, Lipovac AS, Viot E, Garcin JM. Pathologies digestives dues au sport. EMC - Hépato-Gastroenterologie. févr 2005;2(1):28-34.

84. Giraud P. Évaluation des répercussions fonctionnelles digestives, urologiques et sexuelles après traumatisme ano-périnéal suite à un accident de Jet-Ski. [Internet]. [Montpellier]: Université de Montpellier - Faculté de Médecine; 2024. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04741729v1

85. Ministère de la Transition Ecologique et de la Biodiversité, de la Forêt, de la Mer et de la Pêche. Arrêté du 1er octobre 2023 portant modification de l'arrêté du 23 novembre 1987 relatif à la sécurité des navires (division 240 –Articles 240-1-02 II-3 (définition) et article 240-2.12 (conditions d'utilisation des véhicules nautiques à moteur) [Internet]. Sect. 240-2.12, Journal Officiel de la République Française N°288 déc 13, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/Pammo_sFqcJCBpsKYZ986azJjClAdyVcIT8YLRvUK-g=/JOE_TEXTE

86. Pharis DB, Teller C, Wolf JE. Cutaneous manifestations of sports participation. Journal of the American Academy of Dermatology. mars 1997;36(3):448-59.

87. Spittler J, Gillum R, DeSanto K. Common Injuries in Whitewater Rafting, Kayaking, Canoeing, and Stand-Up Paddle Boarding. Curr Sports Med Rep. oct 2020;19(10):422-9.

88. Dampc B, Słowiński K. Coccygodynia – pathogenesis, diagnostics and therapy. Review of the writing. Pol Przegl Chir. 31 août 2017;89(4):33-40.

89. Huffman WH, Jia L, Pirruccio K, Li X, Hecht AC, Parisien RL. Acute Vertebral Fractures in Skiing and Snowboarding: A 20-Year Sex-Specific Analysis of National Injury Data. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 1 juill 2022;10(7).

90. Zeren B, Öztekin HH. Score-Celebration Injuries among Soccer Players: A Report of 9 Cases. Am J Sports Med. août 2005;33(8):1237-40.

91. Hamoud K, Abbas J. Fracture dislocation of the sacro-coccygeal joint in a 12-year-old boy. A case report and literature review. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. nov 2015;101(7):871-3.

92. Doursounian L, Maigne JY, Jacquot F. Coccygectomy for coccygeal spicule: a study of 33 cases. Eur Spine J. mai 2015;24(5):1102-8.

93. Sanchis-Moysi J, Idoate F, Izquierdo M, Calbet JAL, Dorado C. Iliopsoas and Gluteal Muscles Are Asymmetric in Tennis Players but Not in Soccer Players. Konigsberg L, éditeur. PLoS ONE. 29 juill 2011;6(7):e22858.

94. HAS. Guide Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte [Internet]. 2022 juill. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_vf.pdf

5

Les cinq points forts

- Les bénéfices ou les risques de la pratique sportive sur les hémorroïdes ne sont pas clairement déterminés.
- La pratique à haute intensité des sports à fort impact est un facteur de risque d'incontinence anale chez les femmes.
- L'information sur les risques ano-périnéaux de l'activité physique améliore leur prévention et leur prise en charge.
- Lors de la pratique cycliste, une selle sans bec/nez et une housse de selle en gel diminuent le risque de neuropathie pudendale alors qu'une selle plate ou découpée diminue celui des indurations nodulaires périnéales.
- Lors de la pratique du jet-ski, l'utilisation de tenues en néoprène de plus de 2 mm est obligatoire en France pour éviter les traumatismes ano-périnéaux.

NOTES

Complications ano-périnéales de la radiothérapie

Véronique VENDRELY

Service de radiothérapie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan, 33600 PESSAC (France)
veronique.vendrely@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes physiopathologiques des complications ano-périnéales induites par la radiothérapie
- Connaître leur fréquence selon l'organe traité et le type de radiothérapie
- Connaître les stratégies de prévention
- Savoir les détecter précocement
- Connaître la prise en charge thérapeutiqueIntroduction

LIENS D'INTÉRÊT

Coordonnatrice de l'essai randomisé de phase 3 Kanalrad.

MOTS-CLÉS

Radiothérapie ; Complications ano-périnéales ; Patient Reported Outcome.

ABRÉVIATIONS

Gy : Gray (unité de dose de radiothérapie)
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
IGRT : Radiothérapie Guidée par l'Image
RILA : RadiationInduced Lymphocyte Apoptosis
D90% : dose reçue par 90 % du volume
V50Gy : volume qui reçoit 50Gy
LARS : syndrome de résection antérieure du rectum
PRO : Patient-Reported Outcome

Introduction

La radiothérapie occupe une place centrale dans les stratégies thérapeutiques des cancers, aux côtés de la chirurgie et des traitements systémiques, tels que la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et l'hormonothérapie. Elle est indiquée chez plus de 60 % des patients, tous cancers confondus, et particulièrement pour les cancers de la sphère pelvienne, notamment les cancers de la prostate, du rectum, du canal anal, du col utérin et de la vulve (1-4). Elle est responsable d'effets secondaires aigus pendant les traitements, aux dépens des tissus à renouvellement rapide, qui sont bien connus et pris en charge. L'amélioration du pronostic des patients, avec un nombre croissant de guérisons ou de survies prolongées, est associée à l'émergence de complications tardives et de séquelles. Ces dernières, parfois sous-estimées, nécessitent une attention particulière en raison de leur impact significatif sur la qualité de vie des patients. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces complications tardives sont complexes et multifactoriels. Ils dépendent non seulement des paramètres dosimétriques, tels que le volume irradié, la dose totale et la dose par fraction, mais aussi de la radiosensibilité individuelle et de facteurs environnementaux, comme le microbiote intestinal ou les comorbidités. Les progrès technologiques, notamment l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), ont permis une meilleure épargne des organes sains, réduisant ainsi le risque de

complications. Cependant, celles-ci persistent et peuvent affecter plusieurs dimensions de la santé des patients, notamment les fonctions digestives, avec des troubles de la continence anale, des rectites ou des sténoses ; les fonctions urologiques, avec des cystites ou une incontinence urinaire ; et les fonctions sexuelles, souvent sous-évaluées en raison de leur caractère tabou et de l'absence de systématisation de leur évaluation clinique.

La prévention de ces complications repose avant tout sur l'optimisation des protocoles de radiothérapie, visant à réduire les doses délivrées aux organes à risque, ainsi que sur la mise en place de soins de support précoces, incluant la rééducation périnéale, la prise en charge sexologique et le suivi nutritionnel. Une fois installées, ces complications nécessitent une prise en charge multidisciplinaire, combinant des approches médicales, chirurgicales et rééducatives, afin de limiter leur impact sur la qualité de vie des patients.

Effets secondaires et mécanismes physiopathologiques

Les effets secondaires et les complications dépendent du volume irradié, de la dose totale et, pour les effets secondaires tardifs, de la dose par fraction (5). Ainsi les complications ano-périnéales sont possibles lorsque l'irradiation a intéressé la sphère ano-périnéale, typiquement en cas d'irradiation pelvienne en particulier de cancer du canal anal, de la vulve ou du vagin, mais aussi en cas de cancer utérin étendu ou de cancer du bas rectum. On distingue les effets secondaires aigus qui touchent les tissus à renouvellement comme les épithéliums digestifs, les muqueuses et la peau, des effets secondaires tardifs dont les mécanismes physiopathologiques sont plus complexes. Ces mécanismes impliquent également les cellules endothéliales, à l'origine de phénomènes d'hypoxie et de fibrose, de modification de l'équilibre des espèces réactives de l'oxygène aboutissant à une activation du TGFβ qui favorise le recrutement, la prolifération et l'activation des fibroblastes, entraînant la sécrétion de collagène dans la matrice extracellulaire (6). Classiquement, on considère que les effets secondaires aigus ne préjugent pas du risque de séquelles, néanmoins les études récentes montrent que la déplétion aiguë en cellules souches peut obérer les capacités de régénération tissulaire ultérieure et que la persistance d'une inflammation chronique favorise une évolution vers la fibrose, conduisant finalement à des complications à long terme.

Plusieurs études mettent en évidence un rôle important du microbiome dans la survenue des effets secondaires aigus et tardifs : la composition du microbiote intestinal avant radiothérapie comme les modifications induites par la radiothérapie pelvienne, notamment la diminution de la diversité du microbiote, peuvent favoriser l'inflammation, augmenter le stress oxydatif et favoriser les complications d'entérite radique (7). De façon similaire, au niveau cutané, une sur-représentation de Pseudomonas, Staphylococcus, et de Stenotrophomonas peut ralentir la cicatrisation des lésions de radio-épithélite aiguë (8).

Par ailleurs, le risque de complications dépend également de facteurs de radiosensibilité individuelle, telles que des syndromes génétiques affectant les mécanismes de réparation de l'ADN (syndrome ataxie-télengectasie ou maladie de Fanconi) qui sont des contre-indications à la radiothérapie (9), ou des maladies inflammatoires ou auto-immunes (MICI, lupus, sclérodermie), considérées comme des situations à risque. Néanmoins, une méta-analyse récente n'a pas retrouvé de surrisque significatif d'effets secondaires aigus ou tardifs parmi 621 patients traités par radiothérapie malgré des contre-indications relatives liées à des maladies inflammatoires intestinales ou des maladies de système (10). Les complications ano-périnéales après radiothérapie pelvienne sont aggravées par les comorbidités ou les pathologies vasculaires.

Le diabète favorise la fibrose, les ulcérations et les retards de cicatrisation en raison de la microangiopathie et de l'ischémie tissulaire, augmentant ainsi le risque de sténoses, fistules et troubles de la continence. Le tabagisme aggrave les complications en induisant une vasoconstriction, une hypoxie tissulaire et un stress oxydatif, favorisant ainsi les rectites hémorragiques, les fistules et les retards de cicatrisation. Les antécédents chirurgicaux (résection rectale, hystérectomie, etc.) modifient l'anatomie pelvienne et la vascularisation, augmentant le risque de sténoses, de fistules et de troubles de la continence après irradiation.

Des tests de sensibilité à la radiothérapie ont été développés et ont démontré leur validité chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Ces tests, comme le test RILA (Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis), mesurent le taux d'apoptose des lymphocytes CD8 après exposition aux radiations. Un taux élevé d'apoptose lymphocytaire indique une radiosensibilité accrue du patient, prédisant un risque plus important de complications tardives (fibrose, nécrose, ulcérations) après radiothérapie (11). Cependant, ces tests ne sont pas encore largement proposés en routine, en raison de l'absence de remboursement et de leur accessibilité limitée.

Enfin, le risque de cancer secondaire est un risque faible et mesurable, mais qui ne dépend pas de la dose de radiothérapie : dans les cohortes de patients traités par radiothérapie pour cancer prostatique comparés aux patients traités par chirurgie, le risque de second cancer primitif est augmenté significativement à 3,7 % contre 2,5 % respectivement (12).

Les différents types de complications ano-périnéales

Les complications ano-périnéales induites par la radiothérapie peuvent être classées en plusieurs catégories, selon les organes et les fonctions affectés. Les troubles de la continence anale peuvent survenir après irradiation pelvienne, en particulier pour cancer du canal anal ou du rectum. Ainsi pour les cancers du canal anal, les troubles de la continence anale sont retrouvés chez 43 % des survivants après chimioradiothérapie comparés à 5 % chez une population comparable de volontaires sains (13). Ces troubles sont directement liés à la dose de radiothérapie reçue par le sphincter anal, avec des seuils critiques identifiés pour la dose moyenne, la D90% (dose reçue par 90 % du sphincter) et le V50Gy (volume du sphincter recevant une dose de 50 Gy) (14). Ces recherches de doses seuils peuvent permettre de définir des modèles

prédictifs de risque de complication et des recommandations de dose, mais restent difficiles à évaluer dans la mesure où d'autres mécanismes viennent interférer. Par exemple, la destruction du sphincter par la tumeur avant tout traitement, la taille tumorale initiale ou, dans le cas des cancers du rectum, la résection rectale et la localisation de l'anastomose, qui sont des facteurs bien identifiés de syndrome de résection antérieure du rectum (LARS), participent aux troubles de la continence fécale (13). En cas d'irradiation prostatique, la dose reçue par le canal anal n'est pas toujours renseignée et des recommandations de délinéation du canal anal sont nécessaires pour évaluer correctement cet effet dose-volume (15). Enfin, les troubles du transit à type de fractionnement des selles, de constipation ou au contraire de diarrhée viennent majorer les symptômes d'incontinence anale et peuvent également être secondaires à l'irradiation de l'intestin grêle en position pelvienne. Les douleurs anales sont également possibles et peuvent être liées à une hypertonie du sphincter ou une fissure anale. Elles peuvent être associées à des symptômes de proctite et s'intégrer dans un tableau plus large de douleurs pelviennes. Il est d'ailleurs recommandé après chimioradiothérapie d'un cancer anal d'éviter les biopsies systématiques sur le canal anal, qui peuvent aggraver les lésions tissulaires et favoriser la fibrose et de ne les réaliser qu'en cas de suspicion de récidive tumorale, après une évaluation clinique et radiologique approfondie (2).

Les troubles de la fonction sexuelle sont souvent mal évalués par les médecins et sous rapportés par les patients qui n'osent pas toujours aborder la question. Ils peuvent être liés à des effets directs sur les organes génitaux : par exemple une sécheresse vaginale ou une sténose vaginale peuvent être secondaires à la dose de radiothérapie reçue (*a fortiori* en cas de curiethérapie vaginale ou utéro-vaginale) mais aussi à des modifications hormonales (3). Ainsi l'irradiation pelvienne chez une femme en âge de procréer induit une ménopause, responsable également de troubles sexuels. Dans les cas d'atteinte de la cloison recto-vaginale par un cancer du canal anal, il existe un risque de fistule recto-vaginale qui peut apparaître en cours de traitement et qui nécessitera une colostomie de décharge. Enfin les troubles de la continence anale sont un facteur majeur de troubles de la sexualité avec une appréhension des fuites possibles et une diminution de l'estime de soi.

La radioépithélite aiguë ano-périnéale qui débute généralement à la troisième semaine de traitement peut laisser place plus tardivement à une fibrose cutanée, une dépilation de la zone périnéale et des télengiectasies. Ces séquelles cutanées peuvent participer aux difficultés d'estime de soi. Les complications urinaires ne font pas partie à proprement parler des complications ano-périnéales mais peuvent participer de façon indirecte aux complications ano-périnéales et en particulier aux séquelles sexuelles.

Dépistage et traitement des complications

L'évaluation des troubles de la fonction anale chez les patients traités par radiothérapie pelvienne doit être systématiquement réalisée avant le début du traitement, puis régulièrement au cours de la surveillance, afin de permettre une détection précoce des complications et une prise en charge adaptée. Cette évaluation repose sur un examen clinique approfondi, incluant un interrogatoire détaillé sur les symptômes fonctionnels, tels que l'incontinence, les douleurs, les saignements ou les troubles du transit, ainsi qu'un examen proctologique complet. L'utilisation de scores validés, comme le score de Jorge-Wexner, permet une évaluation objective et reproductible de la sévérité des troubles de la continence anale. Ce score, qui prend en compte cinq critères – l'incontinence aux gaz, aux liquides, aux solides, le besoin de porter une protection et l'altération du mode de vie – est particulièrement utile pour le suivi longitudinal des patients et l'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'évolution des symptômes. En complément de l'examen clinique, des explorations fonctionnelles, telles que la manométrie anale, l'échographie endo-anale ou l'IRM pelvienne peuvent être réalisées pour évaluer l'intégrité du sphincter anal et identifier d'éventuelles lésions structurelles responsables des troubles. La prise en charge des troubles de la fonction anale repose en première intention sur la rééducation périnéale, menée par des kinésithérapeutes spécialisés. Cette rééducation combine des exercices de renforcement musculaire, notamment par biofeedback, des techniques de rééducation sensitivo-motrice et des conseils hygiéno-diététiques visant à améliorer la continence et la qualité de vie des patients. Dans les cas où la rééducation s'avère insuffisante, des traitements spécifiques peuvent être envisagés. Pour les patients présentant une incontinence anale sévère, la mise en place d'irrigation transanale peut être proposée. Cette technique a montré son efficacité chez les patients présentant un syndrome de LARS dans plusieurs études randomisées (16-18). Une alternative peut être de proposer des irrigations antérogrades, en créant un accès direct au cæcum (19). En cas de séquelles fonctionnelles réfractaires, et en particulier en cas de tumeurs initialement délabrantes, une amputation abdomino-périnéale avec stomie définitive peut être nécessaire (20).

Par ailleurs, la toxine botulinique a été proposée pour traiter l'incontinence anale en dehors du contexte de la radiothérapie (21). Cependant, son utilisation après radiothérapie reste peu documentée dans la littérature, et elle ne peut pas être recommandée à ce jour.

Parmi les options qui peuvent être discutées, l'oxygénothérapie hyperbare est proposée pour les proctites radiques réfractaires. En augmentant la pression partielle en oxygène dans les tissus, cette technique favorise la cicatrisation et réduit la fibrose, améliorant ainsi la vascularisation et stimulant la régénération cellulaire (22). Elle a montré son efficacité dans le traitement des cystites radiques après radiothérapie pelvienne, mais son efficacité sur les complications ano-périnéales reste mal évaluée (23).

Prévention

La prévention des complications ano-périnéales induites par la radiothérapie repose sur une approche multidimensionnelle, combinant une meilleure connaissance des effets secondaires à long terme, une optimisation des protocoles

de traitement, une personnalisation des indications thérapeutiques et une prise en charge globale des patients. Une meilleure évaluation des effets secondaires à long terme est essentielle pour adapter les stratégies de prévention et de prise en charge. À cet égard, la généralisation des Patient-Reported Outcomes (PRO) permettrait de recueillir des données précises sur la qualité de vie, les symptômes et les séquelles fonctionnelles, souvent sous-estimés par les cliniciens (24). Ces outils, associés à des études mécanistiques sur la physiopathologie des complications, pourraient permettre d'affiner les recommandations de doses aux organes sains et de développer des stratégies de prévention ciblées, adaptées aux profils individuels des patients.

La réduction de la dose délivrée aux organes sains est un élément clé de la prévention des complications. Cela passe par une meilleure définition des contraintes de dose pour des organes sains proches du volume tumoral (25) : si les doses de tolérance sont bien connues pour la paroi rectale, elles restent à évaluer pour le canal anal (15). L'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), avec imagerie embarquée par scanner (disponible en pratique courante) ou IRM (disponible dans certains centres), améliore la précision du traitement en réduisant les variations quotidiennes de positionnement, ce qui permet d'adapter les marges du volume cible planifié et de minimiser l'irradiation des tissus sains. Avec l'intelligence artificielle, les progrès des logiciels de délinéation et de dosimétrie permettent d'ajuster le plan de traitement en fonction des modifications anatomiques observées à chaque séance. Cette radiothérapie adaptative représente une avancée majeure pour réduire les toxicités aiguës et tardives. La radiothérapie adaptative guidée par IRM a déjà montré un bénéfice en tolérance urinaire et gastro-intestinale chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique dans un essai randomisé de phase 3 (26).

Parmi les innovations technologiques, la radiothérapie FLASH, qui délivre des doses à ultra-haut débit (plus de 40 Gy/s), a montré dans des modèles précliniques une préservation significative des tissus sains, tout en maintenant une efficacité antitumorale comparable à celle de la radiothérapie conventionnelle (27). Il s'agit là d'une rupture technologique, qui pourrait révolutionner la prise en charge des patients en limitant les complications.

L'adaptation de l'indication de radiothérapie en fonction des caractéristiques individuelles des patients est un autre aspect de la prévention des complications. La médecine personnalisée, qui intègre en plus du stade TNM des facteurs tels que l'âge, les comorbidités, la radiosensibilité individuelle et les préférences du patient, permet d'optimiser les décisions thérapeutiques. La décision médicale partagée est particulièrement importante dans les situations où différentes stratégies thérapeutiques offrent des résultats oncologiques équivalents, comme c'est le cas pour certains cancers de la prostate à faible risque où une surveillance active peut être préférée à une radiothérapie immédiate afin d'éviter des complications inutiles. Enfin, les soins de support jouent un rôle essentiel dans la prévention des complications, tant pendant qu'après le traitement. Ceux-ci incluent un suivi nutritionnel pour limiter les troubles du transit, une prise en charge précoce de la douleur et des symptômes inflammatoires, ainsi qu'une éducation thérapeutique pour informer les patients sur les effets secondaires potentiels et la conduite à tenir.

Références

1. Chargari C, Renard S, Ossedat MA, Cordoba A, Lucia F, Petit A, *et al*. Role of radiotherapy in the management of vulvar cancer: Recommendations of the Société française de radiothérapie oncologique, 2025 update. Cancer/Radiothérapie. nov 2025;29(7-8):104726.
2. Raynaud C, Jolnerovski M, Lemanski C, Schipman B, Moureau-Zabotto L, Bessières I, *et al*. Role of radiotherapy in the management of anal canal cancer: Recommendations of the Société française de radiothérapie oncologique. Cancer/Radiothérapie. nov 2025;29(7-8):104770.
3. Chargari C, Ducassou A, Laville A, Lucia F, Petit A, Flandin I, *et al*. Radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer: Recommendations of the Société française de radiothérapie oncologique. Cancer/Radiothérapie. nov 2025;29(7-8):104753.
4. Blache A, Jolnerowski M, Durand-Labrunie J, Meillan N, Bessières I, Schipman B, *et al*. Rectal cancer radiotherapy: 2025 update. Cancer/Radiothérapie. nov 2025;29(7-8):104722.
5. Verginadis II, Citrin DE, Ky B, Feigenberg SJ, Georgakilas AG, Hill-Kayser CE, *et al*. Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions. The Lancet. janv 2025;405(10475):338-52.
6. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mai 2000;47(2):277-90.
7. Wang W, Cui B, Nie Y, Sun L, Zhang F. Radiation injury and gut microbiota-based treatment. Protein Cell. 1 févr 2024;15(2):83-97.
8. Ramadan M, Hetta HF, Saleh MM, Ali ME, Ahmed AA, Salah M. Alterations in skin microbiome mediated by radiotherapy and their potential roles in the prognosis of radiotherapy-induced dermatitis: a pilot study. Sci Rep. 4 mars 2021;11(1):5179.
9. Alapetite C, Cosset JM, Bourguignon MH, Masse R. Genetic susceptibility to radiations. Which impact on medical practice? Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR. déc 2000;44(4):347-54.
10. Lin D, Lehrer EJ, Rosenberg J, Trifiletti DM, Zaorsky NG. Toxicity after radiotherapy in patients with historically accepted contraindications to treatment (CONTRAD): An international systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juin 2019;135:147-52.
11. Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, *et al*. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. EBioMedicine. déc 2015;2(12):1965-73.
12. Bagshaw HP, Arnow KD, Trickey AW, Leppert JT, Wren SM, Morris AM. Assessment of Second Primary Cancer Risk Among Men Receiving Primary Radiotherapy vs Surgery for the Treatment of Prostate Cancer. JAMA Netw Open. 1 juill 2022;5(7):e2223025.
13. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, Wanderås EH, Frykholm G, Wilsgaard T, *et al*. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juill 2013;108(1):55-60.
14. Kronborg CJS, Christensen P, Pedersen BG, Spindler KLG. Anorectal function and radiation dose to pelvic floor muscles after primary treatment for anal cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. avr 2021;157:141-6.
15. Sargos P, Faye MD, Bacci M, Supiot S, Latorzeff I, Azria D, *et al*. Late Gastrointestinal Tolerance After Prostate Radiotherapy: Is the Anal Canal the Culprit? A Narrative Critical Review. Front Oncol. 2021;11:666962.

16. Meurette G, Faucheron JL, Cotte E, Denost Q, Portier G, Loriau J, *et al.* Low anterior resection syndrome after rectal resection management: multicentre randomized clinical trial of transanal irrigation with a dedicated device (cone catheter) versus conservative bowel management. Br J Surg. 11 août 2023;110(9):1092-5.

17. Enriquez-Navascues JM, Labaka-Arteaga I, Aguirre-Allende I, Artola-Etxeberria M, Saralegui-Ansorena Y, Elorza-Echaniz G, *et al.* A randomized trial comparing transanal irrigation and percutaneous tibial nerve stimulation in the management of low anterior resection syndrome. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mars 2020;22(3):303-9.

18. Pieniowski EHA, Bergström CM, Nordenvall CAM, Westberg KS, Johar AM, Tumlin Ekelund SF, *et al.* A Randomized Controlled Clinical Trial of Transanal Irrigation Versus Conservative Treatment in Patients With Low Anterior Resection Syndrome After Rectal Cancer Surgery. Ann Surg. 1 janv 2023;277(1):30-7.

19. Ricard J, Quénéhervé L, Lefevre C, Le Rhun M, Chabrun E, Duchalais-Dassonneville E, *et al.* Anterograde colonic irrigations by percutaneous endoscopic caecostomy in refractory colorectal functional disorders. Int J Colorectal Dis. janv 2019;34(1):169-75.

20. Vendrely V, Lemanski C, Pommier P, LE Malicot K, Saint A, Rivin Del Campo E, *et al.* Treatment, outcome, and prognostic factors in non-metastatic anal cancer: The French nationwide cohort study FFCD-ANABASE. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 21 févr 2023;183:109542.

21. Leroi AM, Queralto M, Zerbib F, Siproudhis L, Vitton V, Amarenco G, *et al.* Intrarectal injections of botulinum toxin versus placebo for the treatment of urge faecal incontinence in adults (FI-Toxin): a double-blind, multicentre, randomised, controlled phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. févr 2024;9(2):147-58.

22. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. juill 2004;72(1):1-13.

23. Fernández E, Morillo V, Salvador M, Santafé A, Beato I, Rodríguez M, *et al.* Hyperbaric oxygen and radiation therapy: a review. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. juin 2021;23(6):1047-53.

24. Faithfull S, Lemanska A, Chen T. Patient-reported Outcome Measures in Radiotherapy: Clinical Advances and Research Opportunities in Measurement for Survivorship. Clin Oncol. nov 2015;27(11):679-85.

25. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, *et al*. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S10-19.

26. Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, Casado M, Wilhalme H, Low DA, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: The MIRAGE Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 mars 2023;9(3):365-73.

27. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, *et al.* Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. Sci Transl Med. 16 juill 2014;6(245):245ra93.

5

Les cinq points forts

- Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de complications ano-périnéales de la radiothérapie sont complexes et dépendent de facteurs dosimétriques, des volumes traités mais aussi de facteurs génétiques et des comorbidités du patient.
- Les complications ano-périnéales incluent principalement les troubles de la continence anale et les troubles sexuels.
- La rééducation périnéale associée à une prise en charge nutritionnelle peut améliorer les troubles de la continence fécale.
- Les progrès de la radiothérapie permettent d'adapter le traitement en fonction des modifications anatomiques au cours de la prise en charge et de réduire la dose délivrée aux tissus sains.
- Les soins de support jouent un rôle essentiel dans la prévention des complications, tant pendant qu'après le traitement.

NOTES

La chirurgie hémorroïdaire en vidéo : techniques et indications

Pauline MERLE

Clinique La Croix du Sud, groupe Ramsay, 52bis, chemin de Ribaute - 31130 QUINT FONSEGRIVES (France)
p.merle@gastro-procto31.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le principe de l'hémorroïdectomie standard selon Milligan et Morgan
- Connaître le principe de l'hémorroïdopexie circulaire selon Longo
- Connaître le principe de la ligature artérielle sous contrôle Doppler avec mucopexie
- Connaître le principe de la radiofréquence hémorroïdaire
- Connaître le principe de la chirurgie hémorroïdaire par laser

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Chirurgie hémorroïdaire ; Vidéos chirurgicales ; Indications

ABRÉVIATIONS

SNFCP : Société Nationale Française de Colo Proctologie
ESGE : European Society of gastrointestinal Endoscopy
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
DGHAL : Doppler-Guided Haemorrhoid Artery Ligation
SFAR : Société Francaise D'Anesthésie et de Réanimation
LHP : Laser Hemorroidoplasty

Introduction

La pathologie hémorroïdaire est un motif fréquent de consultation en consultation de proctologie, pouvant toucher 4 à 17 % de la population, avec une prévalence de maladie sévère de 14 % (1)(2).

La prévalence augmente avec l'âge, mais également du fait des événements de la vie (grossesse, accouchement par voie basse, obésité, constipation chronique...).

La maladie hémorroïdaire se manifeste par de multiples symptômes : simple gêne anale, tuméfaction périanale douloureuse, saignements (post-défécatoires ponctuels ou quotidiens), prolapsus, suintements.

Ces manifestations peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie ou être responsables de carence martiale voire d'anémie.

La pathologie hémorroïdaire interne est décrite par la classification de Goligher (tableau 1).

Tableau 1 : classification des grades de prolapsus selon Goligher

Grade de prolapsus	Présentation clinique
Grade I	Hémorroïdes internes congestives, gonflant dans l'anuscope, non prolabées
Grade II	Hémorroïdes internes se prolabant à la défécation ou à l'effort physique mais se réintégrant spontanément
Grade III	Hémorroïdes internes se prolabant à la défécation ou à l'effort physique mais nécessitant une réintégration manuelle
Grade IV	Hémorroïdes internes prolabées en permanence ou se prolabant immédiatement après tentative de réintroduction manuelle

Cependant, les symptômes cliniques ne sont pas tous corrélés au grade du prolapsus clinique (1) *(figure 1)*.

La prise en charge est orientée par les symptômes décrits par le patient et plus uniquement par le stade clinique ; elle peut être guidée par les recommandations françaises (SNFCP), européennes (ESGE) et américaines (3)(5)(26).

La technique historique d'hémorroïdectomie pédiculaire ouverte reste, à ce jour, la plus largement pratiquée avec plus de 80 % de l'ensemble des actes chirurgicaux rapportés.

La technique d'anopexie par agrafage circulaire (Longo) est de moins en moins pratiquée du fait des complications rares mais graves.

Les techniques mini invasives apparues plus récemment, telles que la thermocoagulation par radiofréquence, la ligature des artères hémorroïdaires sous contrôle Doppler (DGHAL) avec mucopexie et l'hémorroïdoplastie laser sont recommandées pour la maladie hémorroïdaire interne grade 2 et 3.

À l'ère des réseaux sociaux, il est important de connaître le déroulement de chaque intervention chirurgicale, leurs avantages et inconvénients afin de poser les bonnes indications et de pouvoir répondre aux questions de nos patients.

Prise en charge chirurgicale : généralité

Pour toutes les interventions, une anesthésie générale ou loco-régionale (rachianesthésie) est réalisée.

Le patient est installé en décubitus dorsal, avec surélévation des jambes, en position de la taille.

Une antibioprophylaxie est recommandée par métronidazole 1g préopératoire (recommandations SFAR 2024).

Un bloc pudendal (éventuellement guidé par neurostimulation) avec de la ropivacaïne dans chaque fosse ischio anale (3mg/kg maximum) doit être systématique. Il permet un contrôle de la douleur post opératoire pendant 6 à 12 heures (24). Il existe très peu de complications (20 à 23).

Hémorroïdectomie pédiculaire ouverte ou technique de Milligan et Morgan

Indications : pathologie hémorroïdaire interne quel que soit le grade, saignements responsables d'anémie sévère, thrombose hyperalgique en échec du traitement médical, pathologie externe (thromboses hémorroïdaires externes récurrentes, volumineuses marisques) (26).

Contre-indications relatives : trouble de la coagulation, trouble de la continence anale, rectite radique, Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), antécédent de suppuration complexe anale.

Principe de la technique : Résection du tissu hémorroïdaire selon les 3 axes anatomiques artériels en position antérieure droite, postérieure droite, et latérale gauche (4-5).

Description de la technique : Durée moyenne : 45 minutes *(figures 1 et 1 bis)*.

1) Repérage des 3 paquets hémorroïdaires antérieur droit, postérieur droit et latéral gauche.

2) Placement des pinces sur chaque paquet hémorroïdaire : la première pince sur l'anoderme, la 2e sur la ligne pectinée et la 3e sur la muqueuse rectale au niveau du pédicule vasculaire.

3) Dissection au bistouri (ou lame froide /ciseau) avec libération progressive des fibres sous cutanées mises sous tension en prenant garde de ne pas léser le sphincter externe et interne.

4) Section du ligament de Parks situé au niveau de la ligne pectinée libérant l'espace sous muqueux.

5) Ligature du pédicule vasculaire, à l'aide d'un fil résorbable de gros calibre avec un nœud de Meunier.

6) Section du paquet hémorroïdaire en aval du nœud.

7) Réalisation de la même procédure sur les 2 autres paquets. La préservation de ponts cutanés larges entre les plaies est nécessaire et permet de limiter le risque de sténose cicatricielle, et de ne pas créer de trouble de continence fécale sur le long terme.

Avantages : technique radicale et définitive avec peu de récidives des saignements et du prolapsus, comparée aux alternatives mini invasives ou instrumentales. Seul traitement des hémorroïdes externes et des marisques périanales.

Inconvénients : durée de cicatrisation longue (8 semaines en moyenne), douleurs intenses à la défécation et lors des soins intenses les 7 à 10 premiers jours (71 %) (9).

Complications : hémorragie 5-7 % dans les 7 à 21 jours post opératoires (chute d'escarre), rétention aiguë d'urine 16,4 % (liée aux douleurs post opératoires, aux antalgiques et au bloc pudendal), fécalome 2 %, abcès/fistule exceptionnels 0,5 %, sténose anale 2,9 % à moyen terme, pouvant compromettre une sexualité anale réceptive (10).

Techniques mini-invasives

Les techniques mini-invasives ont été développées pour diminuer la douleur post opératoire et favoriser une reprise rapide des activités. Elles sont caractérisées par l'absence de plaie opératoire cutanée et ne traitent que la pathologie hémorroïdaire interne.

Actuellement, **5 techniques** sont décrites :

- l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire aussi appelée technique de Longo ;
- la ligature artérielle hémorroïdaire sous contrôle Doppler (DGHAL) avec mucopexie ;
- l'hémorroïdoplastie laser ;
- la thermocoagulation hémorroïdaire par radiofréquence ;
- l'embolisation radiologique des artères hémorroïdaires (Emborrhoid) qui ne sera pas traitée ici.

Technique de Longo ou hémorroïdopexie par agrafage circulaire

Indications : Pathologie hémorroïdaire interne exclusive, circonférentielle et harmonieuse, de grade 2-3, responsable de prolapsus et de saignements (13).

Contre-indications : Sténose anale, rectite radique, suppurations anales, sexualité anale (risque de blesser le partenaire), MICI, dyschésie, hypocontinence préalable (17).

Principe de la technique : Résection et suture dans le même temps, d'une collerette de muqueuse rectale par pince mécanique transanale permettant l'exérèse de l'excès de muqueuse rectale, la dévascularisation du réseau hémorroïdaire interne, avec un effet de « lifting hémorroïdaire » en préservant l'anoderme (12).

Description de la technique : (17) *(figure 3)*

Durée d'intervention : environ 20 à 30 minutes en moyenne

1) Introduction du dilatateur et inspection de la muqueuse qui sera retirée en amont de la ligne pectinée et de la zone hémorroïdaire pour retendre cette dernière.

2) Réalisation d'une bourse au niveau du bas rectum par un faufilage sous muqueux au fil monofilament résorbable, à l'aide de l'anuscope.

3) Introduction de la tête de l'agrafeuse en amont de la bourse et serrage de la bourse autour de l'axe de la tête de l'agrafeuse. Fixation de la bourse à l'un des trous de l'axe de la tête de l'agrafeuse, puis clippage de l'agrafeuse sur l'axe de sa tête. Vérification de l'intégrité de la paroi vaginale chez la femme.

4) En serrant la poignée de l'agrafeuse, on déclenche la résection de la collerette de muqueuse rectale et l'agrafage qui réalise une suture muco-muqueuse.

Avantages : intervention rapide, douleur post opératoire moins intense et arrêt de travail plus court (7 à 10 jours) que pour l'hémorroïdectomie, cicatrisation de la suture en 3 à 4 semaines, absence de soin infirmier post opératoire, remboursement du matériel pris en charge par la sécurité sociale (600 à 1 200 euros selon fabricants) (14-15-16).

Inconvénients : taux de récidive 3 à 5 fois supérieur à celui d'une hémorroïdectomie (58,9 %) (18) avec 10 % de récidive du prolapsus à 1 an, technique en aveugle de la résection, pas de prise en charge de la pathologie hémorroïdaire externe.

Complications : Technique de moins en moins réalisée du fait des complications (19).

- Complications précoces environ 16 % selon données méta-analyses : hémorragie (hématome péri-rectal) 0 à 68 %, thrombose hémorroïdaire externe 4,5 %, rétention aiguë d'urine 0 à 22 %.
- Complications rares mais graves nécessitant une stomie : lésion de la cloison recto-vaginale avec fistule, perforation rectale, abcès, fistule, cellulite pelvienne, rétro-pneumopéritoine. La mortalité est de 10 % en cas de septicémie.
- Complications tardives (> 7 jours) : sténose sus-anale jusqu'à 15,6 %, trouble de continence en lien avec trouble de compliance rectale 0,1 à 17,8 %, impériosité fécale 0,2 à 25 %, dyschésie jusqu'à 40 %, agrafes résiduelles pouvant être la source d'irritation, de douleur ou de fistule ou de risques pour la sexualité anale.

DGHAL et mucopexie

Indications : Pathologie hémorroïdaire interne de grade 2-3 (26-28) en échec des traitements instrumentaux (ligature élastique, infrarouge).

Contre indications : Pathologie anale associée (fissure chronique, fistule, infection anorectale), troubles de la coagulation, MICI, rectite radique.

Principe : « Désartérialiser » les plexus hémorroïdaires par ligature des artères hémorroïdaires guidée par le Doppler (DGHAL) et retendre les paquets hémorroïdaires par (mucopexie).

Déroulement : Durée opératoire : **30-60 minutes**

1) Introduction de l'anuscope fenêtré équipé de la sonde Doppler dans l'anus puis repérage artériel Doppler et ligature artérielle grâce à un point en croix ou en Z au fil résorbable réalisé à travers l'anuscope fenêtré *(figure 4a)*.

On répète ces gestes pour réaliser 6 à 8 points de ligature artérielle sur les flux Doppler perçus à 1, 3, 5, 7, 9 et 11 heures en position de la taille.

2) Réalisation d'une mucopexie par un surjet sur le prolapsus hémorroïdaire en partant du point le plus haut et en descendant jusqu'à 1 cm en amont de la ligne pectinée. Puis on « remonte » le prolapsus hémorroïdaire jusqu'au point d'ancrage précédemment réalisé et on le bloque par un nœud *(figure 4b)*.

Avantages : douleur post opératoire moins intense et arrêt de travail plus court (quelques jours) que pour l'hémorroïdectomie, cicatrisation **plus rapide** (car absence de plaie cutanée), taux de satisfaction de 80 % à court terme (27).

Inconvénients : inefficace sur les marisques et les hémorroïdes externes, **risque de récidive plus élevé** qu'avec l'hémorroïdectomie surtout pour les prolapsus grade IV (17,5 % selon méta-analyses groupées à 2 ans) (27) (32) et 35 % à 5 ans avec un taux de ré intervention dans ce cas d'environ 20 % (33). Une étude monocentrique a montré un taux de récidive de 10 % à 10 ans (48).

Complications : (29)

- Mineures : saignements, rétention aiguë d'urine, douleur transitoire, thrombose hémorroïdaire externe, ténesme et syndrome rectal, dyschésie.
- Rares : abcès/ fistules (0,5 %), hématome sous muqueux (3,7 %) (47).

Le **repérage Doppler** permet de localiser précisément les artères ; toutefois, une méta-analyse récente australienne (31) discute l'apport réel du Doppler par rapport à une ligature dirigée anatomiquement. Ces données suggèrent une non-infériorité de la procédure sans guidage Doppler sur le risque de récidive, ou de complications, mais les données restent hétérogènes et en évolution. L'absence de nécessité de guidage Doppler pourrait permettre un meilleur accès à la technique à faible coût.

Thermocoagulation par radiofréquence

Indications : pathologie hémorroïdaire interne de grade 2-3 en échec de traitement médico instrumental.

Contre-indications relatives : trouble de coagulation, suppuration, MICI, rectite radique.

Principe : Obtenir une fibrose du tissu hémorroïdaire par thermocoagulation de celui-ci à l'aide de micro-ondes de radiofréquence.

Déroulement : Durée d'intervention relativement courte d'environ 15-20 minutes *(figure 5 et photo 5)*.

1) Repérage des paquets hémorroïdaires internes et infiltration des paquets par 2 à 3 cc de sérum physiologique afin de les décoller du plan musculaire et de mieux diffuser le courant électrique.

2) Introduction de l'extrémité de la sonde de radiofréquence au-dessus de la ligne pectinée au sein du paquet hémorroïdaire interne.

3) Retrait progressif de la sonde (2 à 4 secondes par paquet) en délivrant des ondes de radiofréquence basse température à 4 mHz. On évite de léser le plan musculaire sous-jacent et la muqueuse. L'énergie délivrée est de l'ordre de 500 à 1 500 joules/paquet.

4) Refroidissement du paquet par application en surface de compresses imbibées de sérum physiologique froid.

5) Contrôle de la coagulation de l'ensemble des paquets en fin de procédure par palpation retrouvant un aspect induré du tissu coagulé en profondeur.

La fibrose des paquets coagulés se développe progressivement. L'efficacité sur le saignement et le prolapsus est jugé entre 6 à 8 semaines post-opératoire, avec un résultat définitif attendu à 3 mois environ.

Avantages : durée d'intervention courte (15-20 minutes environ), faible douleur post opératoire et arrêt de travail court (4 jours environ) (34), pas de soins post-opératoires, taux de satisfaction de 90 % à 3 mois et plus d'un an (33-36), efficacité de 62 % d'arrêt de saignement à 15 mois post procédure (35-36).

Inconvénients : moins d'effet sur le prolapsus hémorroïdaire, risque de récidive (5 % à 1 an) (34), pas de traitement de la pathologie hémorroïdaire externe.

Complications : hémorragie sur chute d'escarre, abcès intramural, fissure, fécalome, rétention aiguë d'urine, thrombose hémorroïdaire externe (8 à 15 %).

Hémorroïdoplastie laser (LHP®)

Indications : pathologie hémorroïdaire interne de grade 2-3 en échec de traitement médico-instrumental (42).

Contre-indications : prolapsus hémorroïdaire de grade 4, trouble de coagulation, suppuration, MICI, rectite radique.

Principe : Obtenir une fibrose et une oblitération du tissu hémorroïdaire par thermocoagulation de celui-ci à l'aide d'ondes laser de pénétrance variable (de 980 nm et 1 470 nm) (41).

Déroulement : (41) Durée de l'intervention : 14 minutes +/-5 min en moyenne (45) *(figure 6 et photo 6)*.

1) Réalisation d'une petite incision en regard de la jonction ano-cutanée.

2) Introduction de la sonde laser dans le plan sous muqueux jusqu'au-dessus de la ligne pectinée en perforant la base de l'hémorroïde au bord anal.

3) L'énergie est délivrée. 2 longueurs d'onde peuvent être utilisées (pas de consensus) : 980 nm (réglage de 12 à 15 Watts/impulsion, soit 1,2 sec) et 1 470 nm (réglage de 8 à 12 Watt par impulsion, soit 3 sec).

Pour une LHP standard (hémorroïdes de grade 2/3), on réalise classiquement 2 impulsions 0,5 à 1 cm au-dessus de la ligne pectinée, 3 impulsions au niveau de la ligne pectinée, 3 impulsions sous la ligne pectinée. L'énergie maximale délivrée par paquet ne doit pas dépasser 350 J.

4) Refroidissement du paquet entre 30 et 60 secondes avec compresses sérum physiologique froid.

Avantages : réduction des douleurs post-opératoires, reprise rapide des activités physiques, peu de risque hémorragique post-opératoire (39-40).

Inconvénients : pas de traitement de la pathologie hémorroïdaire externe, risque de thrombose hémorroïdaire externe, récidive variable selon les grades et les études de faibles effectifs (8 % à 6 mois, selon certaines études à 10 % à 1 an) (45-46), (39-40).

Complications : hémorragie post-opératoire (0 à 7 %), thrombose aiguë 4 à 10 %, abcès et fistule anale (1 %), rétention aiguë d'urine (43-44).

Conclusion

La pathologie hémorroïdaire reste une pathologie fonctionnelle et son traitement chirurgical n'est réservé qu'aux patients symptomatiques après échec d'un traitement médical et instrumental.

La chirurgie classique d'hémorroïdectomie est la technique la plus efficace quelle que soit la pathologie hémorroïdaire interne (tous stades confondus) ou externe.

Les techniques dites mini invasives sont à privilégier dans la pathologie hémorroïdaire interne symptomatique de grade 2-3, responsable de saignement et/ou de prolapsus, afin de limiter les douleurs post-opératoires et de permettre une reprise rapide de ses activités personnelles et professionnelles. Ces techniques mini-invasives présentent un risque de récidive plus élevé par rapport à la technique chirurgicale d'hémorroïdectomie conventionnelle.

Il est important que le patient soit correctement informé des risques et des potentielles complications, quelle que soit la technique opératoire, afin de répondre au mieux aux attentes de nos patients.

La technique chirurgicale est également guidée par les habitudes et la formation du chirurgien à ces différentes techniques, et aux moyens matériels mis à disposition.

Tableau résumé

Situation clinique	Techniques chirurgicales recommandées/ à considérer	Avantages/inconvénients
Grade 4 ou grade 3 circulaire, ou échec des traitements non chirurgicaux	Hémorroïdectomie pédiculaire	Meilleur contrôle du prolapsus, moins de récidive, mais douleur postopératoire importante, récupération plus longue.
Grade 2-3, prolapsus modéré/patient souhaitant moins de douleur	DGHAL et mucopexie, radiofréquence, laser ou hémorroïdopexie agrafée circulaire	Moins douloureux, retour aux activités plus rapide, mais risque de récidive plus élevé, éventuellement prolapsus résiduel
Patients âgés, comorbidités, souhait de retour rapide ou éviter hospitalisation longue	Techniques mini-invasives si disponibles	Moins de morbidité immédiate, mais efficacité à long terme parfois moindre ou données limitées
Complications aiguës (polythrombose résistante au traitement médical, saignement massif, anémie)	Hémorroïdectomie classique	Intervention nécessaire dans ces situations

Figure 1 : introduction : stade hémorroïdaire selon la classification de Goligher

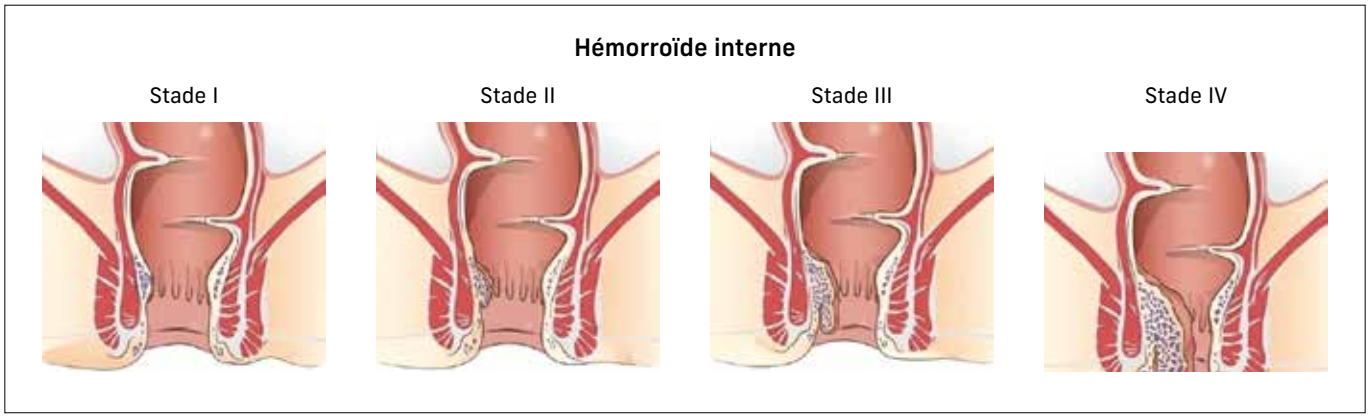
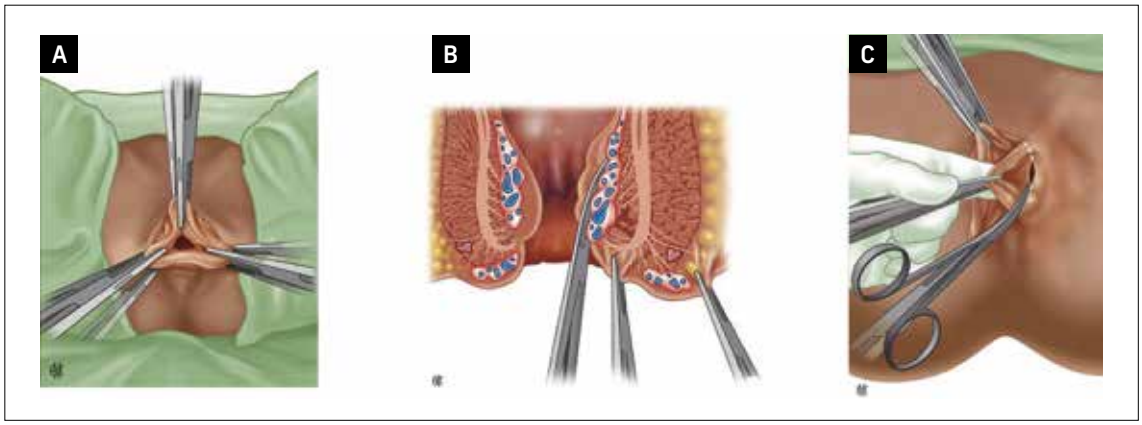


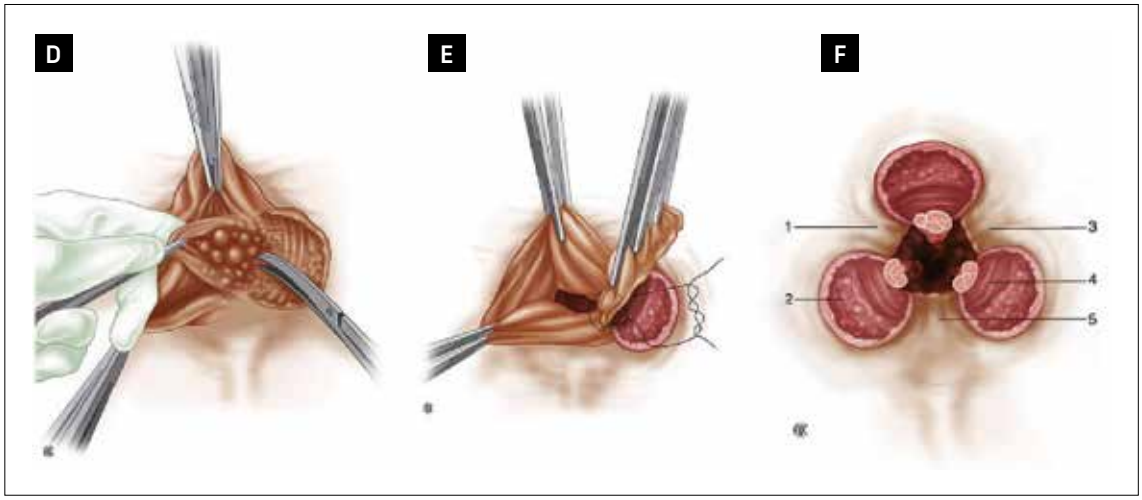
Figure 2 : Technique de l'hémorroïdectomie pédiculaire selon Milligan et Morgan [d'après Moult et *al.* (49)]



A et B : exposition des paquets hémorroïdaires à l'aide de 3 jeux de 3 pinces :
- 1re pince en regard de la marge anale et du réseau hémorroïdaire externe,
- 2e pince en regard de la ligne pectinée,
- 3e pince en regard de la muqueuse du bas rectum au niveau du tissu hémorroïdaire interne.

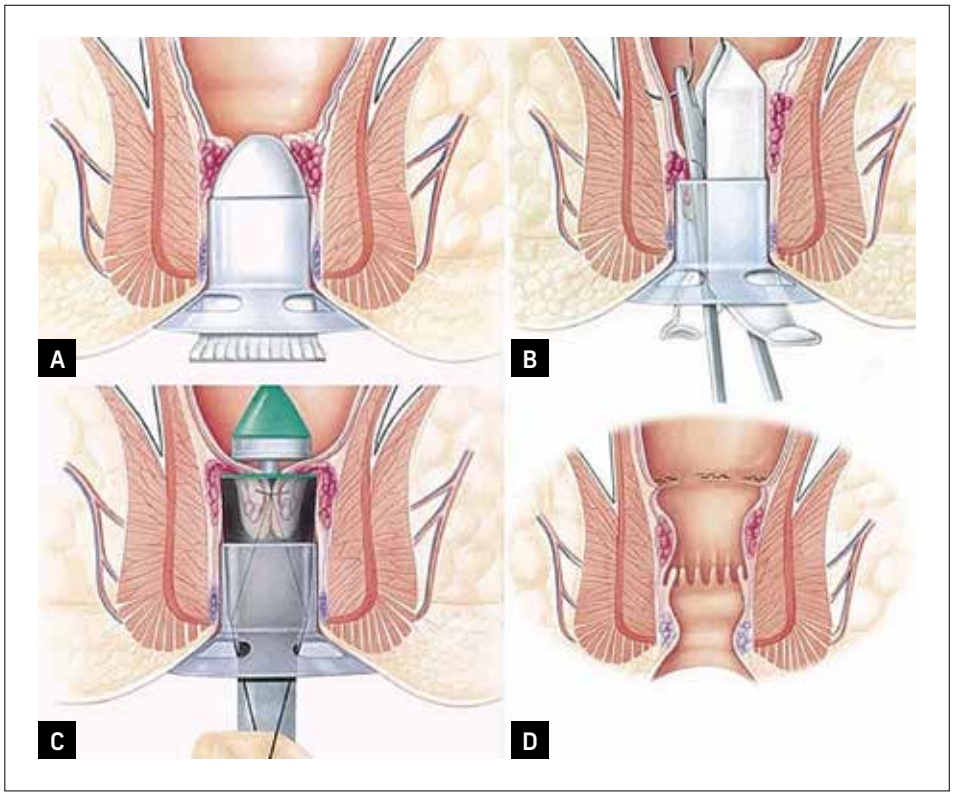
C : dissection progressive de l'anoderme marginale et libération des ligaments de Parks.

Figure 2 bis : Schéma de la technique de l'hémorroïdectomie pédiculaire selon Milligan et Morgan



D : dissection jusqu'à la 3e pince afin de libérer l'appareil sphinctérien du tissu hémorroïdaire interne.
E : ligature du pédicule vasculaire à l'aide d'un nœud de Meunier et résection.
F : schéma final de la résection tripédiculaire, en forme de trèfle à 3 feuilles.

Figure 3 : Technique d'anopexie par agrafage circulaire selon Longo
(schémas du laboratoire Ethicon Endosurgery®)



A : mise en place du dilatateur.
B : réalisation d'une bourse au niveau du bas rectum par un faufilage sous muqueux au fil monofilament résorbable, à l'aide de l'anuscope fenêtré de manière circulaire.
C : introduction de la tête de l'agrafeuse en amont de la bourse et serrage de la bourse autour de l'axe de la tête de l'agrafeuse. Fixation de la bourse à l'un des trous de l'axe de la tête de l'agrafeuse, puis clippage de l'agrafeuse sur l'axe de sa tête.
D : résultat final après résection de la collerette de muqueuse rectale et l'agrafage qui réalise une suture muco-muqueuse.

Photo 1 : Vue per opératoire : prolapsus de stade 4 selon Goligher

Photo 2 : Exposition à l'aide des pinces selon la technique hémorroïdectomie pédiculaire

Photo 3 : Vue post-opératoire de la chirurgie selon Milligan et Morgan

Figure 4a : Anuscope fenêtré équipé de la sonde Doppler dans la technique du DGHAL
(schéma du laboratoire AMI©)

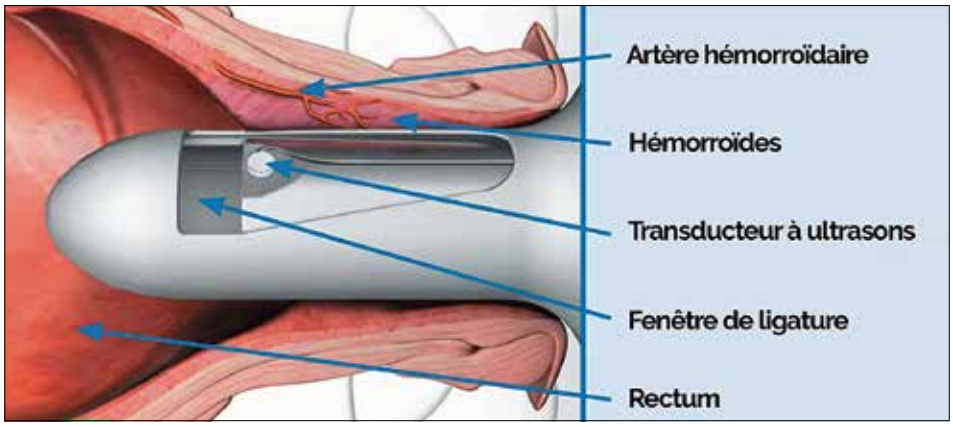
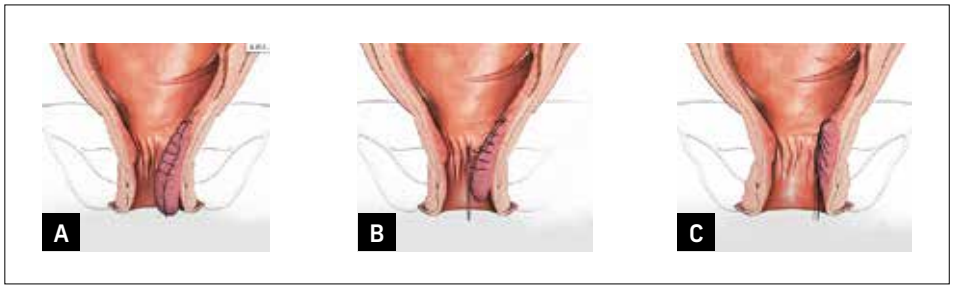


Figure 4b : Technique de mucopexie (schémas du laboratoire AMI©)

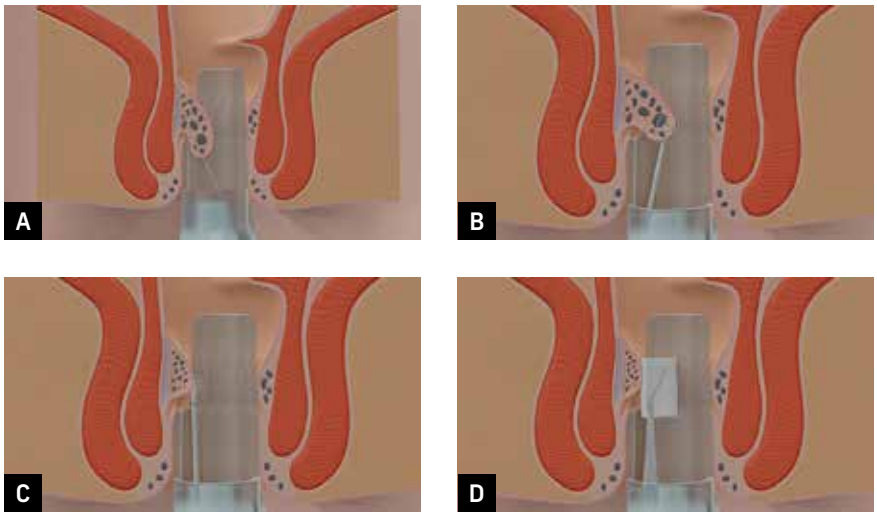


A : réalisation d'un surjet à l'aide d'un fil résorbable, en partant de la partie proximale du bas rectum et en descendant le long du tissu hémorroïdaire interne sur environ 2 cm.

B : serrage du point afin de remonter l'ensemble du tissu hémorroïdaire au sommet du surjet.

C : le paquet hémorroïdaire interne est remonté au sein du canal anal, corrigeant ainsi le prolapsus initial.

Figure 5 : Schéma sur technique de thermocoagulation hémorroïdaire interne par radiofréquence (schéma du laboratoire laboratoire FCare Systems©)



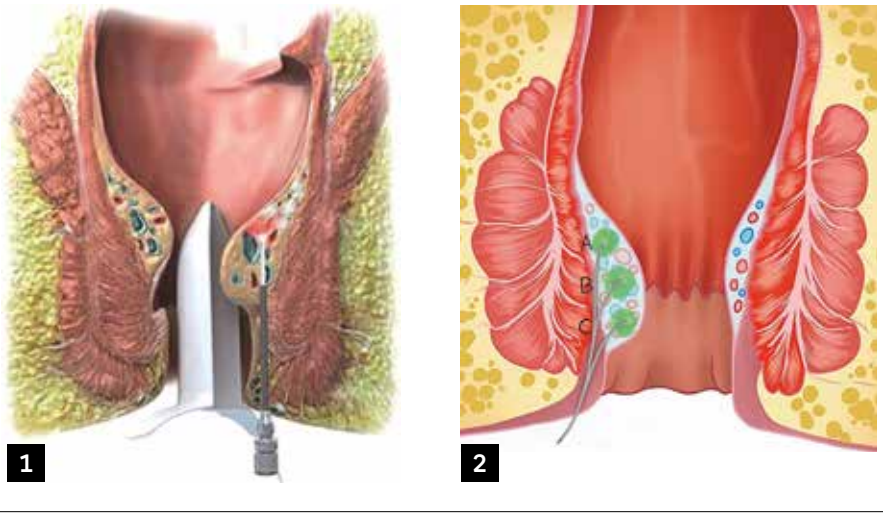
A : infiltration sous muqueuse du paquet par 2 à 3 cc de sérum physiologique afin de les décoller du plan musculaire et de mieux diffuser le courant électrique.

B : introduction de l'extrémité de la sonde de radiofréquence au-dessus de la ligne pectinée au sein du paquet hémorroïdaire interne et délivrance du courant de radiofréquence en traction et retrait progressif de la sonde.

C : Coagulation de surface du paquet par application superficielle de la sonde sur la muqueuse, pour obtenir un blanchiment de surface.

D : refroidissement du paquet par application en surface de compresses imbibées de sérum physiologique froid.

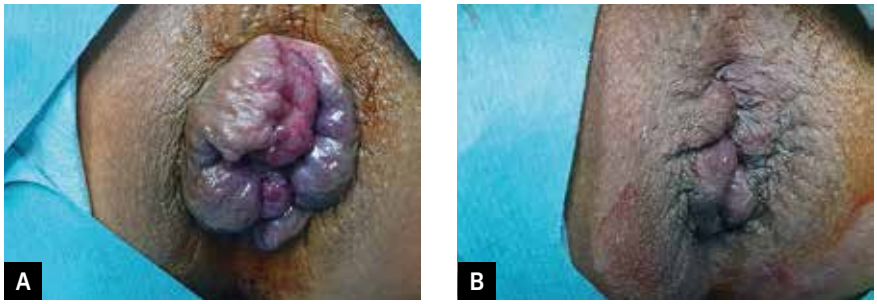
Figure 6 : Schéma sur la technique d'hémorroïdoplastie laser
1) schéma du laboratoire DUOMED® ; 2) d'après LHP recommandation group (41)



1 - Réalisation d'une petite incision en regard de la jonction anocutanée.
  - Introduction de la sonde laser dans le plan sous muqueux jusqu'au-dessus de la ligne pectinée en perforant la base du tissu hémorroïdaire en sus pectineal.

2 - Retrait de la sonde laser en réalisant plusieurs tirs laser au sein du tissu hémorroïdaire.
  - Refroidissement du paquet au sérum physiologique froid.

Photo 5 : Photo per opératoire d'une thermocoagulation par radiofréquence



A : Avant - **B** : Après

Photo 6 : Photo per-opératoire de l'hémorroïdoplastie laser

Trocard introduit à partir de l'incision marginale et lumière laser projetée en regard de la ligne pectinée.

Bibliographie

1. Sheikh P, Régnier C, Goron F, Salmat G. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. J Comp Eff Res. 2020 Dec;9
2. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. Gastroenterology. 1990 Feb;
3. Muldoon R. Review of American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. JAMA Surg. 2020
4. Ferguson JA, Heaton RJ. Closed hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum. mars 1959;2(2):176-9.
5. Milligan ETC, Naunton Morgan C, Jones Lionel E, Officer Surgical anatomy of the canal anal, and the operative treatment of haemorrhoids. The Lancet. nov 1937
6. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte Duhoux C, *et al.* Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). J Visc Surg. 2016 J
7. Milito G, Cadeddu F, Muzi MG, Nigro C, Farinon AM. Haemorrhoidectomy with Ligasure™ vs. conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Disease, (2010)12(2), 85-93.
8. Chishti SSA, Niaz A, Kashif M, Ali W. Comparative Outcomes of Milligan-Morgan (Open) Versus Ferguson (Closed) Hemorrhoidectomy: A Retrospective Study. Cureus. 2024
9. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN, Fan K, Chu H, Ai EH, *et al.* How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. World J Gastroenterol. 2011
10. Sayfan J. Complications of Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. Dig Surg. 2001
11. Sielezneff I, Salle E, Lécuyer J, Brunet C, Sarles JC, Sastre B. Morbidité post-opératoire précoce après hémorroïdectomie selon la technique de Milligan et Morgan. Une étude rétrospective de 1,134 cas [Early postoperative morbidity after hemorrhoidectomy using the Milligan-Morgan technic. A retrospective studies of 1,134 cases]. J Chir (Paris). 1997
12. Longo A. Treatment of hemorrhoidal disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new In: Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, Rome, 3-6 June 1998. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; 1998

13. Van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N, *et al*. European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2020

14. Ruan QZ, English W, Hotouras A, Bryant C, Taylor F, Andreani S, *et al*. A systematic review of the literature assessing the outcomes of stapled haemorrhoidopexy versus open haemorrhoidectomy. Tech Coloproctology. janv 2021

15. Sturiale A, Fabiani B, Menconi C, Cafaro D, Fusco F, Bellio G, *et al*. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a survey study with mean follow-up of 12 years. Tech Coloproctology. sept 2018

16. Watson AJM, Hudson J, Wood J, Kilonzo M, Brown SR, McDonald A, et Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. nov 2016

17. Sultan S. Longo procedure (Stapled hemorrhoidopexy): Indications, results. J Visc Surg. avr 2015

18. Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA. Stapled hemorrhoidopexy is associated with a higher long-term recurrence rate of internal hemorrhoids compared with conventional excisional hemorrhoid surgery. Dis Colon Rectum 2007;50:1297-1305

19. Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH. Documented complications of staple hemorrhoidopexy: a systematic review. Int Surg. 2015 Jan

20. Vinson Bonnet B. Le bloc pudendal : technique d'analgésie postopératoire en chirurgie proctologique. Pelvi-périnéologie. (2007)2. 180-183.

21. Imbelloni LE, Beato L, Beato C, Cordeiro JA, de Souza DD. Bilateral pudendal nerves block for postoperative analgesia with 0.25% S75:R25 bupivacaine. Pilot study on outpatient hemorrhoidectomy. Rev Bras Anestesiol. 2005 Dec

22. Naja Z, Ziade MF, Lönnqvist PA. Nerve stimulator guided pudendal nerve block decreases posthemorrhoidectomy pain. Can J Anaesth. 2005 Jan

23. Xia S, Luo L, Wu W, Lu K, Jiang T, Li Y. The role of pudendal nerve block in hemorrhoid surgery: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2023 Dec

24. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxisof postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration : a systematic review and meta analysis. Anesth Analg 2012 ; 114 : 813-22

25. Symeonidis D, Spyridakis M, Zacharoulis D, Tzovaras G, Samara AA, Valaroutsos A, *et al*. Milligan-Morgan hemorrhoidectomy *vs*. hemorrhoid artery ligation and recto-anal repair: a comparative study. BMC Surg. 2022 Dec

26. Davis, Bradley R., Lee-Kong Steven A., Migaly J., Feingold DL., Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. Diseases of the Colon & Rectum , March 2018 |

27. Simillis C, Thoukididou SN, Slesser AAP, Rasheed S, Tan E, Tekkis PP, Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids, British Journal of Surgery, Volume 102, Issue 13, December 2015

28. Pucher PH, Sodergren MH, Lord AC, Darzi A, Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review. Colorectal Disease, (2013)15(6), e284-e294

29. Karkalemis K, Chalkias PL, Kasouli A, Chatzaki E, Papanikolaou S., Dedemadi G. Safety and effectiveness of hemorrhoidal artery ligation using the HAL-RAR technique for hemorrhoidal disease. Langenbeck's Archives of Surgery, (2021)406(7), 2489-2495

30. Fathallah N, Fels A, Benfredj P, Pommaret E, Beaussier H, de Parades V, Long-Term Efficacy of Artery Ligation with Mucopexy in Hemorrhoidal Disease: High Recurrence Rates but Most Patients Satisfied, Journal of Gastrointestinal Surgery, Volume 27, Issue 9, 2023

31. Liew AN, Wang J, Chen MZ, Tay YK, Kong JCH. Haemorrhoid artery ligation - recto anal repair (HAL-RAR) blind versus Doppler: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg. 2024 Nov

32. Liu X, Jiang L, Wang W. The comparison of doppler-guided haemorrhoidal artery ligation and the tissue selecting technique for patients with grade III/IV haemorrhoids: a retrospective cohort study Updates Surg 2025 Aug;77(4):1085-1094.

33. Ferrandis C, De Faucal D, Fabreguette JM, Borie F. Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. Tech Coloproctol. 2020 Feb

34. Drissi F, Jean MH, Abet E. Evaluation of the efficacy and morbidity of radiofrequency thermocoagulation in the treatment of hemorrhoidal disease. J Visc Surg. 2021 Oct

35. Laurain A, Bouchard D, Rouillon JM, Petit P, Liddo A, Vinson Bonnet B, *et al*. French multicentre prospective evaluation of radiofrequency ablation in the management of haemorrhoidal disease. Tech Coloproctol. 2023 Oct

36. Didelot JM, Didelot R. Radiofrequency thermocoagulation of haemorrhoidal bundles, an alternative technique for the management of internal haemorrhoids. Int J Colorectal Dis. 2021 Mar

37. Tolksdorf S, Tübergen D, Vivaldi C, Pisek M, Klug F, Kemmerling M, *et al*. Early and midterm results of radiofrequency ablation (Rafaelo® procedure) for third-degree haemorrhoids: a prospective, two-centre study. Tech Coloproctol. 2022 Jun

38. Renshaw S, Eddama MMR, Everson M, Taj T, Boulton R, Crosbie J, *et al*. Radiofrequency ablation for haemorrhoidal disease: description of technique. Tech Coloproctol. 2019 Apr

39. Tan VZZ, Peck EW, Sivarajah SS, Tan WJ, Ho LML, Ng JL, *et al*. Systematic review and meta-analysis of postoperative pain and symptoms control following laser haemorrhoidoplasty versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy for symptomatic haemorrhoids: a new standard. Int J Colorectal Dis. 2022 Aug

40. Longchamp G, Liot E, Meyer J, Toso C, Buchs NC, Ris F. Non-excisional laser therapies for hemorrhoidal disease: a systematic review of the literature. Lasers Med Sci. 2021 Apr

41. LHP Recommendation Development Group. Best clinical practice recommendations for the management of symptomatic hemorrhoids via laser hemorrhoidoplasty: the LHP recommendations. Tech Coloproctol. 2024 Nov

42. Lakmal K, Basnayake O, Jayarajah U, Samarasekera DN. Résultats cliniques et efficacité du traitement au laser pour les hémorroïdes : une revue systématique. Monde J Surg. 2021 Avril

43. Alsisy AA, Alkhateep YM, Salem IE. Comparative study between intrahemorrhoidal diode laser treatment and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. Menoufia Med J (2019)32(2):560

44. Brusciano L, Gambardella C, Terracciano G, Gualtieri G, Schiano di Visconte M, *et al*. Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. Updat Surg (2020) 72(3):851-857

45. Weyand G, Theis CS, Fofana AN, Rüdiger F, Gehrke T. Laserhemorrhoidoplasty with 1470 nm Diode Laser in the Treatment of Second to Fourth Degree Hemorrhoidal Disease - a Cohort Study with 497 Patients]. Zentralbl Chir. 2019 Aug

46. Antel R, Ingelmo P. Toxicité systémique des anesthésiques locaux. CMAJ. 2022 Dec

47. Avital S, Inbar R, Karin E, Greenberg R. Five-year follow-up of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. Tech Coloproctol. 2012 Feb

48. Abudeeb H, Ugwu A, Darabnia J, Hammad A, Khan K, Maung M, *et al*. THD and mucopexy: Efficacy and controversy. Ann Med Surg (Lond). 2017 Jul

49. Moult HP, Aubert M, de Parades V. Classical treatment of hemorrhoids. J Visc Surg. (2015) 152:S3-9

5

Les cinq points forts

- La chirurgie est indiquée en cas de gêne fonctionnelle invalidante et d'échec du traitement médico instrumental, ou d'emblée en cas de maladie hémorroïdaire de grade III circulaire ou de grade IV.
- La technique de référence reste l'hémorroïdectomie pédiculaire ouverte selon Milligan-Morgan.
- Les techniques mini invasives (ligature des artères hémorroïdaires sous contrôle Doppler et mucopexie, thermocoagulation par radiofréquence, hémorroïdoplastie laser) ont des suites plus simples, mais ne sont indiquées que pour la maladie hémorroïdaire interne de grade II/III.
- L'hémorroïdopexie par agrafage circulaire (Longo) est de moins en moins pratiquée du fait des complications rares mais graves.
- Le choix de la technique chirurgicale doit être discuté avec le patient, après une information claire et appropriée, sur le rapport bénéfices/risques (notamment un risque majoré de récidive pour les techniques mini invasives).

NOTES

Pathologies anorectales et obésité

Charlène BROCHARD

Service des Explorations Fonctionnelles Digestives CHU Rennes Pontchaillou, 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 RENNES (France)
charlene.brochard@chu-rennes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'impact de l'obésité sur la physiologie sphinctérienne et la statique pelvienne
- Connaître le risque de troubles de la statique avant et après chirurgie bariatrique
- Connaître le risque d'incontinence anale avant et après chirurgie bariatrique
- Connaître le risque de trouble de la défécation avant et après chirurgie bariatrique

LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Incontinence anale ; Chirurgie bariatrique ; Obésité

ABRÉVIATIONS

IMC : Indice de Masse Corporelle
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odd Ratio
OFEO : Observatoire Français d'Épidémiologie de l'Obésité

Épidémiologie de l'obésité dans le monde et en France

Définition de l'obésité

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité est une maladie chronique définie par une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui présente un risque pour la santé. Pour diagnostiquer l'obésité, l'indicateur communément utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC), reposant sur le poids et la taille de la personne. Chez l'adulte, un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 définit le surpoids ; un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 définit l'obésité ; un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m^2 définit l'obésité de type II et un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m^2 définit l'obésité de type III. Même si cet indicateur a des limites, il est simple et est celui utilisé dans les études qui seront mentionnées dans nos propos. Dans ce travail, nous ne traiterons pas des troubles anorectaux en lien avec l'obésité de l'enfant.

Épidémiologie de l'obésité dans le monde

En 2022, 2,5 milliards d'adultes étaient en surpoids dont 890 millions d'obèses (OMS). En termes de pourcentages, 43 % des adultes étaient alors en surpoids et 16 % des adultes étaient obèses dans le monde. Entre 1990 et 2022 (1), la prévalence de l'obésité a plus que doublé au niveau mondial chez les adultes et a quadruplé chez les enfants-adolescents (5-18 ans). La Chine, l'Inde et les États-Unis sont les 3 pays ayant les taux d'adultes en surpoids ou obèses les plus élevés. Selon une étude récente (2), ces taux pourraient continuer d'augmenter en Asie mais également en Afrique (Nigeria notamment). Selon le *World Obesity Atlas 2024*, le nombre d'adultes obèses pourrait atteindre 1,53 milliard en 2035. L'obésité est ainsi devenue la forme de malnutrition la plus fréquente dans la majorité des pays.

Épidémiologie de l'obésité en France

Selon l'étude épidémiologique OFEO (Observatoire Français d'Épidémiologie de l'Obésité), en 2024, 26,5 millions de personnes étaient en surpoids (48,8 %) dont 9,8 millions d'obèses (18,1 %). La prévalence de l'obésité en France n'a cessé d'augmenter ; elle est passée de 8,5 % en 1997 à 15 % en 2012 et 17 % en 2020. Les régions Hauts-de-France, Centre-Val-de-Loire et Normandie sont les régions où les prévalences de l'obésité sont les plus élevées (respectivement 22,2 % ; 21,6 % et 20,2 %). Chez les plus de 65 ans, la prévalence de l'obésité est de 16,9 %.

Facteurs associés à l'obésité

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle, influencée par des facteurs génétiques, comportementaux, culturels, sociaux et économiques. On peut distinguer 3 types de mécanismes permettant d'expliquer l'obésité : des facteurs médicaux, le déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques et des facteurs socio-environnementaux. Les facteurs médicaux comprennent les maladies et prédispositions génétiques, les dysfonctionnements endocriniens, les modifications hormonales, les troubles du sommeil, les médicaments, le stress, les troubles anxieux et les troubles de la sensibilité (hypersensibles, émotifs...). Le déséquilibre entre des apports caloriques excessifs (alimentation trop riche en quantité et en calories, grasse, sucrée, pauvre en fibres, prise d'alcool...) et des dépenses énergétiques insuffisantes (inactivité physique, sédentarité, déplacement en voiture...) contribue également à la survenue de l'obésité. Enfin, les facteurs socio-environnementaux sont souvent associés aux autres mécanismes : aliments ultra-transformés, facilement accessibles aux personnes à revenu faible ou intermédiaire, travail de bureau, loisirs passifs (écrans, jeux vidéos...), urbanisation avec réduction des espaces verts, motorisation, transition nutritionnelle des populations immigrées. Selon l'étude OFEO, la prévalence de l'obésité atteint 24,7 % des personnes ayant des difficultés économiques dans leur foyer.

L'obésité est un enjeu de santé publique. La prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter dans le monde et en France.

Incontinence anale et obésité

Risque d'incontinence anale chez les patients obèses

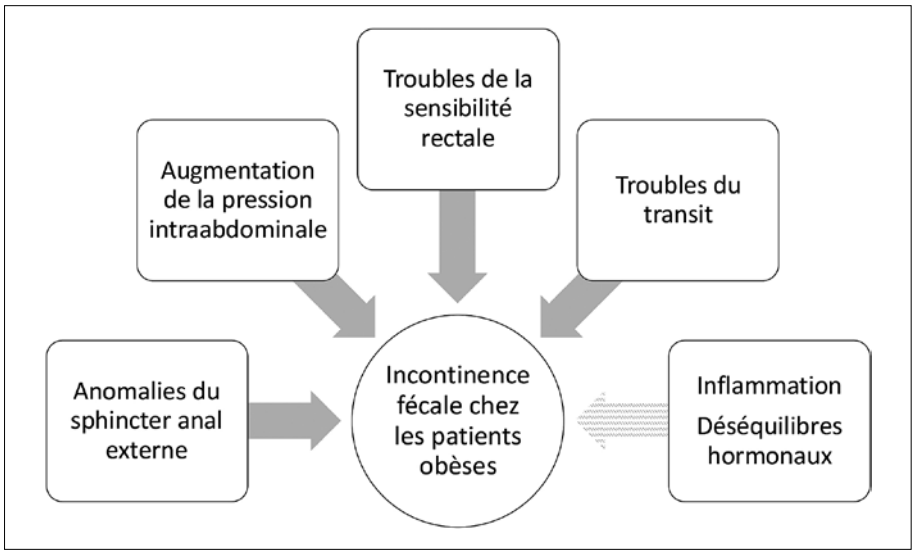
L'incontinence anale est définie par la perte involontaire de gaz ou de selles solides ou liquides. Elle peut être active, passive ou mixte. Dans les études ayant évalué la prévalence de l'incontinence anale chez les patients obèses, les définitions de l'incontinence sont diverses (déclaration du patient, utilisation de questionnaires, utilisation de scores) et le type d'incontinence anale n'est souvent pas précisé. Les études disponibles pour préciser la prévalence de l'incontinence anale chez les patients obèses sont le plus souvent réalisées sur des cohortes de patients obèses consultant pour réduction pondérale ou pour une chirurgie bariatrique (3). Dans ces cohortes, **la prévalence de l'incontinence anale varie entre 16 et 68 %** (3,4). Dans une population de patientes (âge moyen= 39,8 ans) ayant une obésité morbide, la prévalence de l'incontinence anale était de 32 % : 45,6 % pour l'incontinence aux gaz isolée, 21,1 % pour l'incontinence aux selles liquides isolée et 8,8 % aux selles solides isolée (5). Selon une autre étude, le risque d'incontinence anale augmenterait avec l'IMC (toutes les 5 unités d'IMC) (6). Une étude récente (7) montre que la distribution de l'adiposité, en utilisant le rapport circonférence abdominale/taille, est un marqueur associé à l'incontinence anale de façon plus forte que l'IMC. Dans une étude française (8), la prévalence de l'incontinence anale était évaluée à 16,4 % dans une population de patients obèses avant chirurgie bariatrique. Dans une cohorte de patients ayant une incontinence anale et/ou des troubles anorectaux autres, la prévalence de patients ayant une obésité de classe II ou III étaient significativement plus élevée (31,7 % *vs.* 13,2 %, p= 0,0024) que chez les patients non obèses ou ayant un IMC inférieur ou égal à 35 kg/m^2 (8). Enfin, dans une large cohorte de patients ayant une incontinence anale et/ou des symptômes de constipation (10), **les patients obèses avaient un risque significativement plus élevé d'incontinence anale aux selles liquides** (69,9 *vs.* 47,8 %, odds ratio [OR] 1,96), **d'impériosités** (74,6 *vs.* 60,7 %, OR 1,54) **et d'incontinence anale active** (63,4 *vs.* 47,3 %, OR 1,68) **que les patients non obèses.**

La prévalence de l'incontinence anale chez les patients obèses est plus élevée que chez les patients non obèses. Chez les patients obèses et incontinents, l'incontinence anale est plus souvent de type active et aux selles liquides.

Physiopathologie (figure 1)

La physiopathologie de l'incontinence anale chez les patients obèses est très probablement **multifactorielle**. Il a été montré que la pression intra-abdominale est plus élevée chez les patients incontinents et obèses que chez les patients incontinents et non obèses (11). **L'augmentation de la pression intra-abdominale** liée à l'obésité abdominale exerce une contrainte sur le plancher pelvien ainsi que sur les muscles impliqués dans la continence anale. Cette hypothèse est également soutenue par le fait que l'adiposité abdominale (rapport circonférence abdominale/taille) est fortement associée à l'incontinence anale chez les patients obèses (7). Il est intuitif de penser que l'augmentation de pression abdominale puisse **impacter les fonctions sphinctériennes**. Des données sont en faveur d'une atteinte du **sphincter anal externe** ; l'amplitude de la contraction anale est plus faible chez les patients obèses (12) que chez les non-obèses. **L'atteinte du sphincter anal interne, repré-**

Figure 1 : Figures pathologies anorectales et obésité



senté par les pressions anales de repos en manométrie anorectale, est moins certaine. Les études ayant évalué les compétences sphinctériennes chez les patients incontinents obèses ont plus souvent montré que les pressions anales de repos étaient comparables (12) ou plus élevées que chez les patients incontinents non obèses (10,11,13).

Par ailleurs, l'augmentation de pression permanente appliquée sur le plancher pelvien peut être responsable d'un effet de glissement des muscles et ligaments du plancher pelvien et entraîner un trouble de la statique pelvienne. L'existence d'un trouble de la statique pelvienne associé (prolapsus) pourrait également participer aux troubles de la continence.

Des **troubles de la sensibilité rectale** sont décrits chez les patients incontinents obèses et rapportés comme associés de façon significative à l'obésité. Il est rapporté une augmentation du seuil de première sensation (9) et une augmentation du volume rectal maximal tolérable (11).

Par ailleurs, des **troubles du transit** (diarrhée, selles liquides) sont également décrits chez les patients incontinents obèses et rapportés comme associés de façon significative à l'obésité (11).

D'autres hypothèses physiopathologiques pour expliquer l'incontinence anale chez les patients obèses sont proposées. Il est effectivement décrit, en cas d'obésité, une **inflammation systémique** et locale de bas grade pouvant entraîner des atteintes musculaires et nerveuses du plancher pelvien les rendant plus fragile pour maintenir une continence (14). Des hypothèses **hormonales** sont également avancées. La leptine, hormone produite par le tissu graisseux est à un taux élevé et pourrait altérer la fonction du système nerveux autonome. Des niveaux élevés d'œstrogène et de progestérone peuvent également interférer avec la tonicité des muscles pelviens et affecter la contraction du sphincter anal. Le lien entre ces anomalies et l'incontinence anale en cas d'obésité reste encore à préciser.

La physiopathologie de l'incontinence anale chez les patients obèses est multifactorielle. Les facteurs associés à l'incontinence anale chez les patients obèses sont : l'augmentation de la pression intraabdominale, l'insuffisance sphinctérienne anale, les troubles de la sensibilité rectale et les troubles du transit.

Évolution de la continence anale après chirurgie bariatrique

Il est bien établi que la chirurgie bariatrique permet d'améliorer l'incontinence urinaire (15). L'effet de la chirurgie bariatrique sur l'incontinence anale est plus difficile à préciser. **Certaines études suggèrent une amélioration de l'incontinence anale après chirurgie bariatrique.** Dans une étude prospective (16) ayant évalué la prévalence de l'incontinence anale chez 101 femmes, avant et après chirurgie bariatrique de type bypass gastrique en Y, il est rapporté une amélioration significative de l'incontinence anale (symptôme rapporté par le patient) de 19,4 % en préopératoire à 9,1 % à 6 mois, puis 8,6 % à 12 mois. Dans une méta-analyse récente (17), l'amélioration de l'incontinence anale après bypass gastrique n'était pas significative dans la population globale de plus de 1 000 patients tous sexes confondus. **D'autres études ne montrent pas d'amélioration significative** de l'incontinence anale après sleeve gastrectomie ou bypass (15,18,19). Une étude a montré que l'existence de troubles du transit à type de diarrhée en post opératoire augmentait par 4 le risque de trouble de la continence anale après chirurgie bariatrique (20).

Il est rapporté des **modifications des fonctions anales après chirurgie bariatrique**, notamment une diminution des pressions anales de repos et une diminution de l'amplitude de la contraction anale (18).

Certains facteurs semblent impacter le devenir de la continence anale après chirurgie bariatrique. **La chirurgie de type bypass** est plus souvent associée à une amélioration de l'incontinence anale, par rapport à la sleeve gastrectomie. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la perte de poids est souvent plus importante. **Le sexe féminin** est associé également à une amélioration des troubles après chirurgies, sous réserve des antécédents obstétricaux. **La consistance des selles** (20) est également un facteur associé à l'évolution de la continence anale ; l'existence de diarrhée étant un facteur de risque d'incontinence anale.

L'impact de la chirurgie bariatrique sur l'incontinence anale est controversé. L'amélioration de la continence anale est probablement plus fréquente après une chirurgie de type bypass, chez la femme et en l'absence de troubles du transit. Des études longitudinales, sur des périodes de suivi plus longues pourraient être utiles.

Constipation et obésité

Risque de constipation chez les patients obèses

Selon l'OMS, la constipation est définie par l'émission de moins de 3 selles par semaine. Selon les critères de Rome IV (21), la constipation chronique est définie par l'association de deux ou plus des symptômes suivants, sur une durée de trois mois, apparus lors des 6 derniers mois :

(i) Moins de 3 évacuations spontanées par semaine ; dans 25 % des défécations ou plus : efforts de poussée, et/ou selles dures ou fragmentées (Bristol 1 ou 2), et/ou sensation d'évacuation incomplète, et/ou sensation de blocage ano-rectal, et/ou nécessité de manœuvres digitales pour aider à l'exonération ;

(ii) la présence de selles molles rares sans l'usage de laxatifs ;

(iii) le manque de critères diagnostiques pour le syndrome de l'intestin irritable.

L'échelle de Bristol (22), permettant d'évaluer la consistance des selles et étant corrélée au temps de transit, peut également être utilisée. Dans les études ayant évalué la prévalence de la constipation chez les patients obèses, les définitions de la constipation sont souvent diverses (déclaration du patient, utilisation de l'échelle de Bristol, utilisation de la classification de Rome III) et le type de la constipation (transit, évacuation ou mixte) n'est pas précisé. Dans une étude iranienne de 386 patients (23) ayant une constipation définie selon les critères de Rome III, 229 patients (59,3 %) étaient en surpoids dont 73 (18,9 %), étaient obèses. Cette étude rapporte également une association entre la constipation, l'IMC, le sexe féminin et un faible niveau socioéconomique. Dans une popu-

lation de patients brésiliens (24) ayant une obésité de type II ou III, la prévalence de la constipation, définie selon Rome III, était de 24,7 %. Les autres facteurs associés à la constipation dans cette population étaient l'âge jeune, le tabac, la polymédication. Il n'était pas retrouvé d'association significative avec l'alimentation même si une tendance était observée avec la non-consommation de graines entières. Il n'existe pas d'étude française ayant évalué la prévalence de la constipation chez les patients obèses. L'étude comparative, américaine, de Delgado *et al*. (25) met en évidence une prévalence de la constipation plus élevée chez les obèses que chez les non obèses mais, après ajustement avec les facteurs confondants, le lien de causalité entre obésité et constipation n'est pas établi significativement. Une méta-analyse (26) a des conclusions comparables.

La prévalence de la constipation chez les patients obèses est élevée, avec des différences selon les pays. Le lien de causalité entre obésité et constipation n'est pas certain.

Constipation, obésité et facteurs confondants

Selon la définition de la constipation (consistance ou fréquence des selles), les facteurs associés à la constipation et l'obésité peuvent être différents (27). Selon Hong *et al*., en cas d'obésité, **la polymédication** est un facteur de risque associé à la constipation dans les 2 définitions, ce qui est concordant avec d'autres travaux (24). **Le sexe féminin, la faible consommation de fibres, un faible niveau d'éducation, l'existence d'un syndrome dépressif** peuvent être associés à la constipation en cas d'obésité. Si on s'intéresse aux indicateurs d'obésité (28), une étude récente montre que le risque de constipation augmenterait en cas d'IMC> 28 kg/m^2, de rapport taille/stature ou de « Lipid accumulation product (LAP) » élevés. Même si ces conclusions ne sont pas confirmées dans une étude plus récente (29), il peut être suggéré que la distribution de la graisse corporelle pourrait influencer le transit.

Le lien de causalité entre obésité et constipation n'est pas certain car de nombreux facteurs liés à l'obésité peuvent influencer le transit : la polymédication, l'alimentation, le niveau d'éducation, la distribution de la graisse corporelle.

Évolution de la constipation après chirurgie bariatrique

Certaines études rapportent une aggravation de la constipation après chirurgie bariatrique (30–32). L'aggravation de la constipation est décrite à 2 semaines (32), et à 6-12 mois (30,31). Dans l'étude d'Afsahr *et al.* (30), il est décrit à 6 mois, une diminution de la fréquence des selles et une modification de la consistance des selles. Dans l'étude de Rossoni (31), les patients sont suivis pendant 5 ans et la constipation est plus importante sur la période d'évaluation de 6-12 mois et de 1-5 ans par rapport à la période de 1-6 mois. D'autres études ne mettent pas en évidence de modification de transit après chirurgie bariatrique après 2 et 3 ans de suivi (32,33). Ces études utilisent une échelle quantitative globale sur les fonctions digestives et l'évaluation de la constipation n'est pas détaillée. L'impact du type de chirurgie bariatrique sur l'évolution de la constipation n'est pas étudié dans de grandes cohortes.

Une aggravation de la constipation est possible après chirurgie bariatrique. Le caractère transitoire de l'aggravation de la constipation reste à préciser.

Troubles de la statique rectale et obésité

Risque de troubles de la statique rectale chez les patients obèses

Les troubles de la statique rectale comprennent la rectocèle, le prolapsus rectal interne et le prolapsus rectal exteriorisé. **La rectocèle** est une hernie formée dans le rectum par le vagin. Elle peut être symptomatique et se manifester par une procidence vaginale, une constipation d'évacuation (sensation d'évacuation incomplète, manœuvres endovaginales, utilisation de laxatifs locaux) ou une pesanteur pelvienne. Le diagnostic de la rectocèle est clinique et est réalisé lors d'un examen pelvien statique et dynamique bien conduit. La défécographie ou la déféco-IRM permettent de préciser la taille de la rectocèle et son retentissement sur la vidange rectale. Les études ayant évalué la prévalence des troubles de la statique rectale ont souvent des limites. D'une part, la prévalence de la rectocèle chez les patients obèses est variable selon les études, notamment de par la définition utilisée (clinique, imagerie…). D'autre part, l'association entre les symptômes des patients et les anomalies anatomiques observées n'est pas toujours établie, ce qui est pourtant essentiel dans la prise en charge des rectocèles (34). Enfin, certaines études ne distinguent les troubles de la statique pelvienne ni en fonction de l'étage (antérieur, moyen, postérieur) ni en fonction du type d'organe impliqué (35). Dans une large cohorte de patients ayant des troubles anorectaux (10), la prévalence de la rectocèle (évaluation clinique) était significativement plus élevée chez les obèses (34,4 %) que chez les non obèses (20,6 %) (OR 2.62 [1.51-4.55]). Dans une cohorte italienne de patients obèses (36), la prévalence de la rectocèle était élevée (34/46 ; 73,9 %) mais l'examen clinique était réalisé chez moins de la moitié de la cohorte (46/100), ce qui constitue un biais important. Dans une étude longitudinale évaluant la survenue de troubles de la statique pelvienne en fonction de l'évolution du poids, il est rapporté un risque augmenté de rectocèle de 37 % chez les patientes en surpoids et de 58 % chez les patientes obèses (37).

Le prolapsus rectal est l'invagination endoluminale d'une partie ou de toute la paroi du rectum par l'anus. Lorsque le front d'invagination ne s'extériorise pas, on parle de prolapsus rectal interne ou de procidence rectale interne. En cas d'extériorisation, le terme utilisé est celui de prolapsus rectal complet extériorisé. Il se manifeste par des symptômes variés et peu spécifiques : difficultés d'évacuation avec sensation d'évacuation incomplète, syndrome rectal, faux besoins, incontinence fécale. Son diagnostic est clinique, lors d'un examen statique et dynamique, mimant l'effort de poussée défécatoire. La défécographie ou la déféco-IRM permet de préciser le degré d'invagination, le caractère circonférentiel en cas de prolapsus rectal interne et son retentissement sur la vidange rectale. Il n'existe pas d'étude s'étant intéressée à la prévalence du prolapsus rectal chez les patients obèses. La cohorte italienne rapporte une prévalence d'intussuception

rectale (prolapsus rectal interne) de 50 % (23/46 patients) avec une surestimation très probable.

La prévalence des troubles de la statique rectale chez les patients obèses est peu documentée. La rectocèle n'est pas rare chez les patientes obèses.

Évolution des troubles de la statique rectale après chirurgie bariatrique

Les données sur l'évolution des troubles de la statique rectale après chirurgie bariatrique sont peu nombreuses. Les études portent le plus souvent sur l'évolution des troubles de la statique pelvienne, ce qui comprend les troubles de la statique antérieur, moyen et postérieur. L'évaluation repose souvent sur des scores symptomatiques évaluant l'ensemble des troubles de la statique et ne sont pas spécifiques de la sphère rectale. Une étude française (19) ne rapporte pas d'amélioration des symptômes en lien avec des troubles de la statique pelvienne après chirurgie bariatrique. D'autres études (36,38) et la méta-analyse de Zhao (39) montre **une amélioration des symptômes en lien avec un trouble de la statique pelvienne après chirurgie bariatrique,** à partir de l'évaluation de scores symptomatiques globaux, à court terme (3-6 mois) et à 12 mois. Une diminution moyenne de 10 kg/m^2 d'IMC permet d'améliorer significativement les symptômes avec une amélioration significative de la qualité de vie (36). L'étude italienne (36) rapporte une amélioration des symptômes chez 74 % des patientes mais les données de l'examen clinique dédié à la statique rectale (chez 20 % de la population) rapportent un taux identique de troubles de la statique rectale (rectocèle, procidence rectale interne) avant et après chirurgie bariatrique. L'impact du type de chirurgie bariatrique ne semble pas intervenir sur ces données (19,39).

Une amélioration des symptômes en lien avec les troubles de la statique pelvienne est attendue après chirurgie bariatrique. L'amélioration des symptômes liés aux troubles de la statique rectale est à préciser. La correction anatomique du trouble n'est pas documentée.

Conclusions

L'incontinence anale est fortement associée à l'obésité et ses mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels. La constipation et la rectocèle sont fréquents chez les patients obèses mais le lien de causalité reste à préciser. La chirurgie bariatrique ne permet pas de corriger les symptômes anorectaux préexistants.

Références

1. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 8 mars 2025;405(10481):813-38.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 16 mars 2024;403(10431):1027-50.
3. Poylin V, Serrot FJ, Madoff RD, Ikramuddin S, Mellgren A, Lowry AC, *et al*. Obesity and bariatric surgery: a systematic review of associations with defecatory dysfunction. Colorectal Dis. juin 2011;13(6):e92-103.
4. Altman D, Falconer C, Rossner S, Melin I. The risk of anal incontinence in obese women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. nov 2007;18(11):1283-9.
5. Richter HE, Burgio KL, Clements RH, Goode PS, Redden DT, Varner RE. Urinary and anal incontinence in morbidly obese women considering weight loss surgery. Obstet Gynecol. déc 2005;106(6):1272-7.
6. Erekson EA, Sung VW, Myers DL. Effect of body mass index on the risk of anal incontinence and defecatory dysfunction in women. Am J Obstet Gynecol. mai 2008;198(5):596.e1-4.
7. Hiramoto B, Flanagan R, Muftah M, Shah ED, Chan WW. Centrally Distributed Adiposity as a Modifiable Risk Factor for Fecal Incontinence: United States Population-based Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. sept 2024;22(9):1908-1916.e1.
8. Postillon A, Buisset C, Parvanescu A, Bihain F, Quilliot D, Brunaud L. Anal incontinence incidence is high in patients with obesity prior to bariatric surgery: Prevalence, risks-factors. Prog Urol. mars 2023;33(4):207-16.
9. Lodhia NA, Hiramoto B, Horton L, Goldin AH, Chan WW. Obesity Is Independently Associated With Increased Risk of Fecal Incontinence and Altered Rectal Sensitivity. Am J Gastroenterol. 1 oct 2025;120(10):2373-81.
10. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Keshishian K, Knowles CH, Scott SM. The Clinical Impact of Obesity in Patients With Disorders of Defecation: A Cross-Sectional Study of 1,155 Patients. Am J Gastroenterol. 1 déc 2023;118(12):2247-57.
11. Brochard C, Vénara A, Bodère A, Ropert A, Bouguen G, Siproudhis L. Pathophysiology of fecal incontinence in obese patients: A prospective case-matched study of 201 patients. Neurogastroenterol Motil. août 2017;29(8).
12. Neto IJFC, Pinto RA, Jorge JMN, Santo MA, Bustamante-Lopez LA, Cecconello I, *et al*. Are Obese Patients at an Increased Risk of Pelvic Floor Dysfunction Compared to Non-obese Patients? Obes Surg. juill 2017;27(7):1822-7.
13. Ellington DR, Polin MR, Szychowski JM, Deng L, Richter HE. The effect of obesity on fecal incontinence symptom distress, quality of life, and diagnostic testing measures in women. Int Urogynecol J. oct 2013;24(10):1733-8.
14. Pellegrinelli V, Rouault C, Rodriguez-Cuenca S, Albert V, Edom-Vovard F, Vidal-Puig A, *et al.* Human Adipocytes Induce Inflammation and Atrophy in Muscle Cells During Obesity. Diabetes. sept 2015;64(9):3121-34.
15. Ait Said K, Leroux Y, Menahem B, Doerfler A, Alves A, Tillou X. Effect of bariatric surgery on urinary and fecal incontinence: prospective analysis with 1-year follow-up. Surg Obes Relat Dis. févr 2017;13(2):305-12.
16. Burgio KL, Richter HE, Clements RH, Redden DT, Goode PS. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. Obstet Gynecol. nov 2007;110(5):1034-40.
17. Mohamed F, Jeram M, Coomarasamy C, Lauti M, Wilson D, MacCormick AD. Does Bariatric Surgery Improve Faecal Incontinence? A Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. juill 2021;31(7):2942-53.
18. Pelletier AL, Boukris A, Karunakaran S, Dib F, Laouénan C, Hansel B, *et al*. A prospective study of anal symptoms and continence among obese patients before and after bariatric surgery. Tech Coloproctol. déc 2020;24(12):1263-9.
19. Mazoyer C, Treacy P, Turchi L, Lehur PA, Benizri E, Iannelli A. Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy on Pelvic Floor Disorders in Morbidly Obese Women: a Prospective Monocentric Pilot Study. Obes Surg. févr 2019;29(2):609-16.
20. Roberson EN, Gould JC, Wald A. Urinary and fecal incontinence after bariatric surgery. Dig Dis Sci. sept 2010;55(9):2606-13.

21. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 30 avr 2017;23(2):151-63.

22. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. sept 1997;32(9):920-4.

23. Pourhoseingholi MA, Kaboli SA, Pourhoseingholi A, Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Mansoori BK, *et al.* Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. J Gastrointestin Liver Dis. juin 2009;18(2):151-5.

24. Silveira EA, Santos ASEA de C, Ribeiro JN, Noll M, Dos Santos Rodrigues AP, de Oliveira C. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. BMC Gastroenterol. 12 mai 2021;21(1):217.

25. Delgado-Aros S, Locke GR, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, *et al.* Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. Am J Gastroenterol. sept 2004;99(9):1801-6.

26. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obes Rev. mai 2012;13(5):469-79.

27. Hong Y, Chen X, Liu J. Analysis of Factors Associated with Constipation in the Population with Obesity: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. Obes Facts. 2024;17(2):169-82.

28. Xiang N, Xu L, Qian H, Zhang D. Multiple obesity indices suggest a close relationship between obesity and constipation: evidence from NHANES. BMC Public Health. 9 mai 2024;24(1):1273.

29. Zhuang Y, Li L, Sun J, Zhang Y, Dai F. Association of body roundness index with chronic diarrhea and constipation, NHANES 2005-2010. J Health Popul Nutr. 28 févr 2025;44(1):50.

30. Afshar S, Kelly SB, Seymour K, Woodcock S, Werner AD, Mathers JC. The Effects of Bariatric Procedures on Bowel Habit. Obes Surg. oct 2016;26(10):2348-54.

31. Rossoni C, Bragança R, Santos Z, Viveiros O, Ribeiro R. OAGB Bowel Function in Patients With up to 5 Years Follow-Up: Updated Outcomes. Obes Surg. janv 2024;34(1):141-9.

32. Campbell M, Conaty EA, Attaar M, Wu H, Wong HJ, Kuchta K, *et al.* Patient-reported bowel and bladder function is not adversely impacted by bariatric surgery. Surg Endosc. sept 2022;36(9):6896-902.

33. Kyang LS, Hines I, Thomas E, Seal A, Harrison R, Simond D, *et al.* Gastrointestinal Symptoms and Health-Related Quality of Life Following Metabolic Bariatric Surgery: A Prospective Cohort Study. Obes Surg. août 2025;35(8):3038-46.

34. Siproudhis L, Dautrème S, Ropert A, Bretagne JF, Heresbach D, Raoul JL, *et al.* Dyschezia and rectocele--a marriage of convenience? Physiologic evaluation of the rectocele in a group of 52 women complaining of difficulty in evacuation. Dis Colon Rectum. nov 1993;36(11):1030-6.

35. Li Z, Xu T, Li Z, Gong J, Liu Q, Wang Y, *et al.* An epidemiologic study on symptomatic pelvic organ prolapse in obese Chinese women: a population-based study in China. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018;11:761-6.

36. Cuicchi D, Lombardi R, Cariani S, Leuratti L, Lecce F, Cola B. Clinical and instrumental evaluation of pelvic floor disorders before and after bariatric surgery in obese women. Surg Obes Relat Dis. 2013;9(1):69-75.

37. Kudish BI, Iglesia CB, Sokol RJ, Cochrane B, Richter HE, Larson J, *et al.* Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol. janv 2009;113(1):81-8.

38. Leshem A, Shimonov M, Amir H, Gordon D, Groutz A. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. Urology. juill 2017;105:42-7.

39. Tian Z, Wang X, Hu X, Sun Z. Effect of Surgically Induced Weight Loss on Pelvic Organ Prolapse: A Meta-analysis. Obes Surg. nov 2023;33(11):3402-10.

5

Les cinq points forts

- L'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2) dont la prévalence augmente dans le monde et en France a des répercutions proctologiques.
- Un tiers des patients obèses a une incontinence anale, le plus souvent active et aux selles liquides.
- Les facteurs associés à l'incontinence anale chez les patients obèses sont : l'augmentation de la pression intraabdominale, l'insuffisance sphinctérienne anale, les troubles de la sensibilité rectale et les troubles du transit.
- La prévalence de la constipation et de la rectocèle chez les patients obèses est élevée mais le lien avec l'obésité n'est pas certain.
- Après une chirurgie bariatrique, une amélioration des symptômes en lien avec les troubles de la statique pelvienne est possible ; l'amélioration des troubles de la continence est incertaine ; une aggravation de la constipation est possible.

Premier épisode de rectite : Quelle démarche diagnostique pour quel traitement ?

Amine Antonin ALAM

Service de proctologie médico-chirurgicale du Groupe Hospitalier Saint-Joseph
185 Rue Raymond Losserand - Paris 75014 - PARIS (France)
aalam@ghpsj.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes étiologies de rectite
- Connaître les éléments clés de l'évaluation clinique permettant d'orienter le diagnostic
- Connaître le bilan complémentaire nécessaire pour établir un diagnostic étiologique
- Savoir traiter un premier épisode de rectite
- Connaître le suivi à court et moyen termes pour éviter les complications ou l'évolution vers la chronicité

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Rectite ; Infections sexuellement transmissibles ; Maladie inflammatoire intestinale.

ABRÉVIATIONS

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
SUSR : syndrome de l'ulcère solitaire du rectum
IST : infections sexuellement transmissibles
LGV : lymphogranulomatose vénérienne
HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
PrEP : prophylaxie pré-exposition
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
HSV : herpès simplex virus
IDR : intradermoréaction
BAAR : bacilles acido-alcoolo-résistants
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
5-ASA : aminosalicylés

Introduction

La rectite correspond à une inflammation de la muqueuse rectale s'accompagnant de signes cliniques souvent peu spécifiques. Dans la majorité des cas, l'atteinte demeure strictement limitée au rectum, avec une frontière supérieure bien définie qui ne dépasse pas la charnière recto-sigmoïdienne. L'appréciation précise de l'extension peut toutefois s'avérer délicate lors d'un simple examen proctologique, même réalisé à l'aide d'une rectoscopie rigide. Dans cette situation, le recours à une recto-sigmoïdoscopie, voire à une coloscopie complète, est nécessaire afin d'évaluer correctement la hauteur des lésions. Une extension vers le côlon sigmoïde ou au-delà sort du cadre d'une rectite isolée et modifie à la fois le raisonnement diagnostique et la stratégie thérapeutique.

Sur le plan clinique, les manifestations sont variables et dépendent du degré d'inflammation. Certains patients présentent de discrètes rectorragies en fin de selle, pouvant évoquer une pathologie hémorroïdaire, tandis que d'autres présentent un syndrome rectal associant faux besoins, émissions glairo-sanglantes, douleurs pelviennes basses et ténesme.

Tableau 1 : Principales causes de rectite

Catégorie de rectite	Causes principales / agents étiologiques
Rectites de MICI	Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, colite inclassée
Rectites liées aux infections sexuellement transmissibles	**Bactériennes :** *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Mycoplasma genitalium, Shigella, Campylobacter jejuni* **Parasitaires :** *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica* **Virales :** *Herpès simplex virus, Monkeypox*
Autres rectites infectieuses	Tuberculose, Cytomégalovirus, *Clostridioides difficile*, actinomycose
Rectites iatrogènes	Radiothérapie, lavements (rituels, H_2O_2...), suppositoires (AINS, camphre), traumatique, ischémique, rectite de diversion
Rectites sur prolapsus	Prolapsus rectal, ulcère solitaire du rectum

Les symptômes possibles d'une rectite sont la diarrhée, le ténesme, les impériosités, les rectorragies, les émissions glaireuses, les douleurs rectales, les faux besoins, la sensation de vidange incomplète, la dyschésie et le prurit anal. Sur le plan endoscopique, la phase aiguë se traduit par un œdème, un érythème, des ulcérations, des saignements, une fragilité muqueuse et une réduction ou disparition de la trame vasculaire, tandis que la phase chronique se caractérise par la présence de polypes inflammatoires, de pseudo-nodules, voire de sténoses et de fistules.

Dans plus d'un cas sur deux, une cause précise peut être identifiée, ce qui justifie la réalisation d'un bilan étiologique complet et méthodique dès la première consultation. Cette étape est essentielle pour poser un diagnostic exact, initier un traitement approprié et prévenir les erreurs thérapeutiques, en particulier l'aggravation d'une rectite infectieuse par une corticothérapie ou une biothérapie inadaptée.

Si la symptomatologie peut altérer le confort quotidien et susciter une inquiétude notable chez le patient, l'absence de menace vitale et de retentissement général permet le plus souvent d'effectuer le bilan en ambulatoire. Celui-ci sera orienté selon le contexte clinique, les antécédents et les facteurs de risque individuels. Le tableau 1 récapitule les principales causes à évoquer devant une rectite (1).

Démarche diagnostique

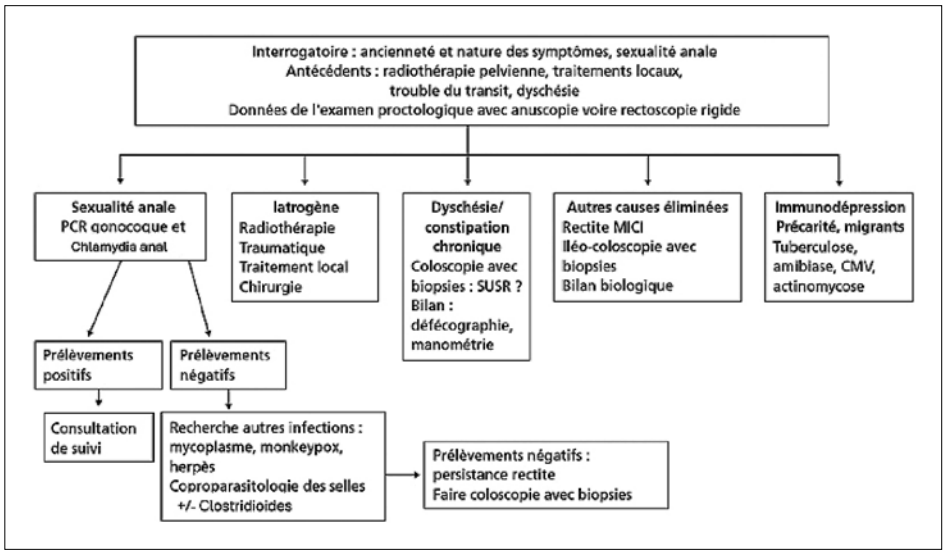
L'interrogatoire et l'analyse du contexte clinique constituent des étapes déterminantes dans la prise en charge d'une rectite. Souvent le diagnostic est fortement suggéré dès cette première étape.

L'interrogatoire doit porter notamment sur les antécédents familiaux de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou de radiothérapie pelvi-périnéale. La liste des traitements en cours ou récents doit être précisée, en particulier l'usage de suppositoires ou lavements. Il est indispensable d'aborder la pratique de rapports sexuels anaux, même occasionnels, en raison du risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) rectales. L'évaluation du transit intestinal doit rechercher une diarrhée ou une dyschésie. La durée et l'évolution des symptômes, ainsi que la présence éventuelle de manifestations extra-digestives (dermatologiques, rhumatologiques, amaigrissement), orientent vers une étiologie chronique inflammatoire.

La rectite d'origine infectieuse doit toujours être évoquée en première intention car un traitement spécifique simple est disponible. L'interrogatoire ciblé et la réalisation de prélèvements microbiologiques appropriés sont essentiels. Toutefois la preuve bactériologique ou virologique n'est obtenue que dans 40 à 70 % des cas. Dans une situation cliniquement évocatrice, il est donc justifié d'instaurer un traitement antibiotique empirique, à condition que les prélèvements aient été effectués préalablement.

Les examens microbiologiques doivent inclure un écouvillonnage rectal à la recherche de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, et, en seconde intention, de *Mycoplasma genitalium*. Ces prélèvements sont complétés par des sérologies virales (VIH, VHB, VHC, VHA) une recherche d'une syphilis (TPHA), une coproculture et un examen parasitologique des selles.

Figure 1 : Algorithme diagnostique devant une rectite



Lorsque la cause infectieuse est écartée ou traitée de manière empirique, et qu'aucune autre étiologie évidente n'est retrouvée, la recto-sigmoïdoscopie avec biopsies multiples s'impose. L'étude histologique permet de distinguer une rectite aiguë d'une forme chronique et de rechercher les critères spécifiques d'une MICI : distorsion architecturale des cryptes, infiltrat inflammatoire chronique, présence d'éosinophiles ou de neutrophiles dans la lamina propria, lésions cryptiques, érosions, ulcérations ou granulomes épithélioïdes, ces derniers étant évocateurs d'une maladie de Crohn.

La figure 1 propose un algorithme de démarche diagnostique permettant de structurer l'évaluation étiologique des rectites (1).

Étiologies

1) Rectites liées aux IST

Les rectites d'origine infectieuse, et plus particulièrement celles associées aux IST, représentent la première étiologie à envisager devant un épisode inaugural de rectite d'apparition récente. L'incidence des IST connaît une recrudescence, notamment au sein de populations à risque telles les personnes vivant avec le VIH, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), ou encore les individus ayant des partenaires multiples (2). L'essor de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) contre le VIH, bien qu'efficace sur le plan virologique, s'accompagne d'une augmentation parallèle des infections vénériennes (3).

Ces rectites surviennent quasi exclusivement chez des patients ayant une sexualité anale non protégée (coït anal, rapports oro-anaux, pratiques digito-anales ou partage d'objets sexuels contaminés). Les IST constituent par ailleurs un facteur de co-infection par le VIH et peuvent être associées entre elles. Les causes les plus fréquentes de rectite infectieuse liée à une IST sont la gonococcie (30 %), *Chlamydia trachomatis* (19 %), le virus herpès simplex de type 2 (HSV-2) (16 %) et la syphilis (2 %) (4). Il est important de noter qu'aucun agent infectieux identifiable n'est retrouvé dans 45 % des cas. Les co-infections ne sont pas rares avec environ 10 % des patients positifs pour deux agents pathogènes ou plus (5).

Ces infections peuvent se manifester par des formes bruyantes ou rester asymptomatiques, ce qui favorise leur transmission.

La rectite gonococcique se présente classiquement sous une forme aiguë avec douleurs anales intenses, ténesme, faux besoins et émissions purulentes, parfois sanglantes (6). La durée d'incubation est de 2 à 7 jours. L'anuscopie révèle une muqueuse congestive, œdémateuse, parfois ulcérée, recouverte de sécrétions purulentes (figure 2). Certaines formes atténuées se traduisent uniquement par un suintement muco-purulent ou une rectite hémorragique discrète. Des complications locales telles que fistules ou abcès anaux peuvent survenir (7).

Concernant *Chlamydia trachomatis*, deux formes sont décrites : la lymphogranulomatose vénérienne (LGV), liée aux sérovars L, et les rectites à souches non-L. Ces dernières se

Figure 2 : Rectite à gonocoque (Coll. Manuel Aubert)

manifestent souvent par une symptomatologie fruste, avec une muqueuse ano-rectale érythémateuse et fragile (8). À l'inverse, la LGV rectale, observée quasi exclusivement chez les HSH (98-99 %), est souvent associée au VIH (plus de 70 % des cas). Elle provoque des lésions profondes et transmurales en raison de son tropisme lymphatique avec un syndrome rectal et un écoulement muco-purulent deux à six semaines après le contact sexuel infectant (9). Le toucher ano-rectal note une rectite nodulaire souvent pseudo-tumorale pouvant faire discuter une LAP de Crohn ou un cancer rectal. L'anuscopie montre un exsudat muco-purulent, un érythème diffus et des ulcérations creusantes pouvant simuler une tumeur ou une maladie de Crohn (figure 3) (10). Dans deux tiers des cas, une lymphadénite inguino-fémorale aiguë est associée. En l'absence de traitement, l'infection évolue vers une inflammation chronique responsable de fibrose, de sténose ou de suppuration péri-anale destructrice. La LGV rectale constitue

Figure 3 : Lymphogranulomatose vénérienne rectale (Coll. Élise Pommaret)

un piège diagnostique majeur, car son évolution fistulisante et la présence de granulomes à l'histologie peuvent orienter à tort vers une maladie de Crohn.

Parmi les autres agents bactériens, *Mycoplasma genitalium* peut être responsable d'ano-rectites, justifiant une recherche systématique en seconde intention après exclusion des infections à chlamydia et gonocoque (11). La rectite syphilitique, bien que rare, présente un polymorphisme clinique (formes ulcérées ou pseudo-tumorales) et doit être évoquée compte tenu de la résurgence de *Treponema pallidum* et de sa fréquente association à d'autres IST (jusqu'à 50 % de sérologies positives chez les patients atteints de LGV) (12,13). Enfin, certaines rectites sexuellement transmises peuvent être dues à des germes entéropathogènes tels que *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, ou à des parasites comme *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*, justifiant la réalisation systématique de coprocultures et d'examens parasitologiques des selles (14).

Les formes virales d'IST rectales sont dominées par l'infection à Herpes simplex virus (HSV type 1 comme 2). L'atteinte peut être anale isolée ou s'étendre au rectum, en particulier lors de la primo-infection. Le tableau est souvent bruyant, associant vésicules périnéales, brûlures intenses, ulcérations « en carte de géographie », adénopathies inguinales douloureuses, dysurie et parfois une dyschésie. L'anuscopie souvent difficile du fait de la douleur met en évidence une muqueuse rectale érosive et fragile, parfois pseudo-nécrotique. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, confirmé si besoin par une PCR sur prélèvement local (4,15).

Plus récemment, l'émergence d'une rectite liée à l'orthopoxvirus Monkeypox (variole du singe) ou mpox, a été observée, principalement chez les HSH infectés par le VIH, avec un pic épidémique entre mai et octobre 2022. Les lésions cutanéo-muqueuses fébriles s'accompagnent de rectites ulcérées, parfois sévères et très douloureuses (16,17) (figure 4). Le diagnostic est confirmé par PCR *Orthopoxvirus* sur prélèvement d'une vésicule.

Figure 4 : Ano-rectite à Monkeypox (Coll. Amélie Barré)

Sur le plan pratique, toute suspicion de rectite liée à une IST doit conduire à la réalisation de prélèvements microbiologiques rectaux pour PCR multiplex ciblant *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, suivis d'un traitement probabiliste immédiat après prélèvement. Le schéma de référence associe ceftriaxone 1 g en dose unique intramusculaire à doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours, prolongée à 21 jours en cas de LGV (4,18). Les rectites herpétiques relèvent du valaciclovir 500 mg matin et soir pendant 10 jours (primo-infection) ou 5 jours (récidive). La rectite syphilitique est traitée par benzathine-pénicilline G 2,4 MUI en injection intramusculaire unique.

Un contrôle clinique est nécessaire pour vérifier la guérison et commenter les résultats définitifs.

Enfin, deux essais randomisés récents, américain et français, ont mis en évidence l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition par doxycycline 200 mg prise dans les 24 à 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé, réduisant significativement les infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum* chez les HSH sous PrEP ou infectés par le VIH (19,20). Par ailleurs, la vaccination anti-méningococcique de sérogroupe B pourrait conférer une protection croisée contre les infections gonococciques (21).

Autres rectites infectieuses

Certaines infections systémiques comme l'amibiase, la tuberculose et le cytomégalovirus (CMV) peuvent présenter une atteinte rectale isolée ou prédominante. En cas d'amibiase et de tuberculose, l'atteinte peut être bipolaire, intéressant à la fois le rectum et le cæcum.

Amibiase rectale

La présence d'*Entamoeba histolytica* est rapportée chez environ 20 à 30 % des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ou des personnes bisexuelles, en lien avec une contamination oro-anale. Toutefois, la survenue d'une rectite symptomatique reste exceptionnelle. À l'anuscopie, la muqueuse apparaît œdémateuse, érythémateuse, friable, souvent recouverte d'un enduit fibrineux, avec des ulcérations en coup d'ongle caractéristiques. Chez les patients migrants ou les HSH, la suspicion clinique d'amibiase justifie la réalisation d'un examen parasitologique des selles et d'une sérologie spécifique (22).

La rectite amibienne évolue le plus souvent sur un mode subaigu, apyrétique, et l'aspect endoscopique peut mimer une rectocolite hémorragique, rendant le diagnostic différentiel parfois délicat.

Tuberculose rectale

Les formes extra-pulmonaires de la tuberculose demeurent rares, et l'atteinte rectale ne représente qu'environ 7 % des localisations digestives. Ces formes sont plus fréquentes chez les patients immunodéprimés, notamment infectés par le VIH. Le diagnostic est souvent difficile, en raison de similitudes cliniques, endoscopiques et radiologiques avec d'autres

affections inflammatoires ou tumorales du rectum. Des fistules anales, recto-vésicales ou recto-urétrales peuvent compliquer le tableau (23).

L'examen endoscopique distingue deux présentations principales. Une forme ulcéreuse, caractérisée par un ulcère profond à bords décollés ou par des érosions multiples évoquant parfois une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Une forme hypertrophique, marquée par un épaississement pariétal et une sténose rigide, parfois associée à des lésions polypoïdes.

Le diagnostic différentiel majeur est la maladie de Crohn. La tuberculose rectale peut être primitive ou secondaire à une atteinte pulmonaire ou ganglionnaire. Le Quantiféron® et l'intradermoréaction (IDR) peuvent contribuer au diagnostic, bien que leur positivité soit inconstante.

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) est rare ; la confirmation repose sur l'histologie montrant des granulomes gigantocellulaires à nécrose caséeuse, lésion pathognomonique mais observée dans moins de la moitié des cas (24).

Infection à cytomégalovirus (CMV)

L'infection à CMV doit être évoquée devant une rectite survenant chez un patient immunodéprimé, notamment dans le cadre du VIH ou d'un traitement immunosuppresseur. Bien que l'atteinte rectale isolée soit rare, des cas ont été rapportés chez des patients immunocompétents dans un contexte de sexualité anale et de co-infection par une IST, pouvant mimer une rectite de rectocolite hémorragique (25,26).

Infection à Clostridioides difficile

L'infection à *Clostridioides difficile* peut, plus rarement, se limiter au rectum. Les facteurs de risque classiques comprennent une exposition récente à un traitement antibiotique, une hospitalisation, un âge avancé, une MICI sous-jacente ou encore la prise de médicaments altérant le microbiote (inhibiteurs de la pompe à protons, laxatifs, ralentisseurs du transit) (27).

Cependant, dans environ un tiers des cas, aucun facteur de risque identifiable n'est retrouvé, ce qui ne doit pas faire écarter le diagnostic.

Actinomycose rectale

L'actinomycose est une infection chronique, rare et suppurative, due à un bacille Gram positif du genre *Actinomyces*. Elle touche préférentiellement l'homme (sex-ratio 3 :1) et survient dans un contexte de mauvaise hygiène, de grabatisation ou d'immunodépression (notamment VIH).

Les localisations les plus fréquentes sont cervico-faciales (55 %), abdominales (20 %) et thoraciques (15 %). La forme pelvienne peut naître d'une cryptite anale et se propager au pelvis, provoquant fistules anales ou rectales, voire une masse pseudo-tumorale.

L'histologie retrouve les « grains de soufre », caractéristiques, entourés d'un granulome inflammatoire. La culture, longue et difficile, est rarement contributive.

Le traitement repose sur une antibiothérapie prolongée à base de pénicilline G, initialement par voie intraveineuse, relayée ensuite par voie orale, pour une durée totale d'environ un an.

2) Rectites de prolapsus

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum (SUSR) est une affection bénigne, rare et probablement sous-diagnostiquée, dont la physiopathologie demeure incomplètement élucidée. Il doit être évoqué devant toute lésion ulcérée chronique du rectum dans un contexte de constipation terminale.

Son incidence est estimée à 1 cas pour 100 000 habitants par an, mais elle est vraisemblablement sous-évaluée. Le pic de fréquence se situe entre 30 et 40 ans, avec une légère prédominance féminine. L'évolution est souvent longue (3 à 8 ans en moyenne) et près de la moitié des cas sont initialement mal étiquetés.

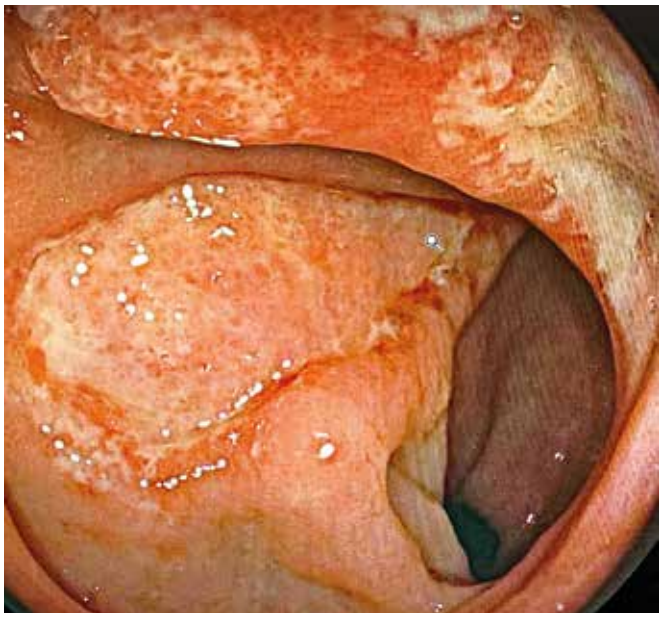
Bien que parfois asymptomatique (dans environ 25 % des cas), le symptôme principal reste la rectorragie, isolée ou associée à un syndrome rectal, des douleurs pelviennes, une impériosité défécatoire ou une dyschésie. La dyschésie quasi constante, souvent accompagnée de manœuvres digitales pour l'exonération, peut être aggravée par la présence de l'ulcère solitaire lui-même (28,29).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la coloscopie totale, indispensable pour éliminer une autre étiologie et évaluer l'étendue de la lésion. L'aspect endoscopique typique est celui d'un ulcère unique, blanchâtre, à bords nets et érythémateux, localisé sur la face antérieure du rectum, entre 4 et 12 cm de la marge anale (figure 5). L'ulcère peut être absent dans moins de 20 % des cas, multiple, ou prendre des formes pseudo-polypoïdes, nodulaires, érythémateuses ou encore sténosantes.

L'examen histologique montre une muqueuse hypertrophiée avec cryptes raccourcies, ramifiées voire kystiques, et une diminution de la mucosécrétion. Le chorion contient une prolifération de myofibroblastes, responsable d'un dépôt de collagène et d'une hypertrophie de la musculaire muqueuse, aspect caractéristique du SUSR. Les biopsies en muqueuse saine sont normales, confirmant le caractère localisé de l'affection (30).

Figure 5 : Ulcère solitaire du rectum (Coll. Anne Laure Rentien)



Examens complémentaires

La défécographie et la manométrie anorectale sont les examens de première intention. Ils permettent de détecter un trouble de la statique pelvienne (intussusception recto anale ou prolapsus rectal) ou un un anisme (ou asynchronisme abdomino-périnéal), éléments essentiels pour orienter la stratégie thérapeutique.

Prise en charge

Le traitement du SUSR demeure difficile, avec des résultats souvent mitigés.

La première étape consiste à corriger la constipation et à supprimer les efforts de poussée, à l'aide de laxatifs et de mesures hygiéno-diététiques adaptées. En présence d'un anisme isolé ou associé à un trouble statique pelvien mineur, une rééducation périnéale par biofeedback constitue le traitement de première intention. En cas de trouble statique sévère et d'échec de la rééducation, une rectopexie chirurgicale peut être envisagée. Enfin, chez les patients sans anisme ni trouble de la statique significatif, mais présentant une rectorragie persistante, un traitement endoscopique par plasma d'argon a été proposé pour contrôler le saignement (31).

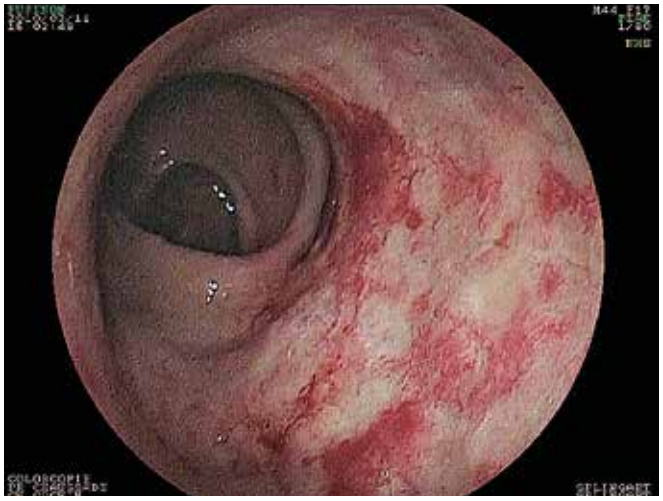
3) Rectites iatrogènes

Les rectites d'origine iatrogène regroupent plusieurs entités, dont la plus fréquente est la rectite radique, conséquence d'une irradiation pelvienne. Le diagnostic est essentiellement clinique, fondé sur l'interrogatoire.

Rectite radique

Les rectorragies constituent le symptôme principal, liées à la présence de télangiectasies de la muqueuse anorectale correspondant à une néovascularisation fragile et superficielle (figure 6). Ces saignements peuvent entraîner une carence martiale, voire une anémie. L'anorectite radique peut également se compliquer de sténoses, ulcérations ou fistules, responsables de troubles fonctionnels tels que dyschésie, ténesme, incontinence ou douleurs. Environ 5 % des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie pelvienne développent une anorectite chronique hémorragique. Le principal facteur de risque est directement lié aux paramètres de la radiothérapie : dose totale administrée et volume irradié.

Figure 6 : Rectite radique (Coll. Élise Pommaret)



L'anamnèse est souvent évocatrice, mais l'anuscopie ou l'endoscopie reste l'examen de référence pour confirmer le diagnostic (32). Lorsque les saignements sont minimes, l'abstention thérapeutique est licite. En cas de rectorragies plus importantes les lavements rectaux de sucralfate (2 g matin et soir, dans 4,5 ml ou 20 ml d'eau) peuvent être proposés pour leur effet cytoprotecteur bien que leur efficacité reste limitée. Le traitement de référence des formes hémorragiques avec anémie repose sur la coagulation au plasma argon lors d'une coloscopie. L'application de formaline est également efficace (application pendant quelques minutes de compresses imbibées d'une solution de formaldéhyde à 4 % à travers un anuscope ou un écarteur au bloc opératoire). Enfin, dans les formes sévères et réfractaires, l'oxygénothérapie hyperbare a démontré son intérêt thérapeutique (32).

Rectites médicamenteuses et traumatiques

Les rectites médicamenteuses sont rares. Elles sont le plus souvent liées à l'utilisation de certains suppositoires (anti-inflammatoires non stéroïdiens, camphre) ou de lavements évacuateurs (sulfate de magnésium, eau oxygénée), parfois utilisés de manière rituelle.

Des rectites traumatiques ont également été décrites, notamment après pratiques sexuelles anales avec utilisation d'objets, de « fisting » ou dans le cadre du chemsex, où l'usage de drogues peut favoriser des lésions muqueuses traumatiques (33). L'interrogatoire est donc essentiel pour orienter le diagnostic. En cas de suspicion de rectite iatrogène médicamenteuse ou traumatique, l'éviction de la cause doit être immédiate, suivie d'une réévaluation endoscopique à distance afin de vérifier la disparition des lésions.

Rectite de diversion

Décrite pour la première fois en 1981, la rectite de diversion est une complication iatrogène caractérisée par une inflammation de la muqueuse du rectum exclu après dérivation chirurgicale du transit. Sa physiopathologie reste partiellement élucidée, mais plusieurs éléments suggèrent le rôle du flux fécal dans le maintien de l'intégrité muqueuse. Les mécanismes proposés incluent un déséquilibre du microbiote au profit des bactéries aérobies, un déficit en acides gras à chaîne courte, et une agression muqueuse par des bactéries à fort pouvoir pathogène (34). L'inflammation tend à disparaître après la remise en continuité du segment rectal, ce qui souligne l'importance des facteurs trophiques du contenu fécal.

La prise en charge de la rectite de dérivation repose principalement sur le rétablissement de la continuité digestive, seul traitement réellement curatif. Lorsque celui-ci ne peut être réalisé ou doit être différé, des traitements locaux peuvent être proposés (lavements d'acides gras à chaîne courte, mésalazine ou corticoïdes). L'exérèse chirurgicale du rectum exclu est réservée aux formes sévères résistantes aux autres traitements.

Rectite ischémique

La rectite ischémique est une entité exceptionnelle, en raison de la vascularisation riche et anastomosée du rectum, assurée par les artères mésentérique inférieure, iliaque interne et pudendale interne. Elle survient dans des situations de chute brutale du flux sanguin, notamment après une chirurgie aorto-iliaque, un épisode de choc hypotensif, ou chez des patients présentant des antécédents de chirurgie vasculaire ou de radiothérapie pelvienne (35).

4) Rectites au cours des MICI

L'atteinte isolée du rectum constitue une forme particulière des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), à distinguer des formes basses qui s'étendent jusqu'à l'angle gauche. Cette localisation est généralement de bon pronostic, autorisant une prise en charge essentiellement locale, sans sur-risque de cancer colorectal. La grande majorité des rectites de MICI correspondent à des formes distales de rectocolite hémorragique (RCH), plus rarement à une maladie de Crohn ou à une colite inclassée. Il s'agit d'une situation courante : 30 à 60 % des patients atteints de RCH présentent une atteinte limitée au rectum lors du diagnostic. Une extension secondaire est observée dans 10 à 20 % des cas à 5 ans et jusqu'à près de 30 % à 10 ans (36).

Diagnostic

Le diagnostic de rectite de MICI doit être envisagé après exclusion des causes infectieuses ou iatrogènes, ainsi qu'en l'absence de constipation ou de dyschésie.

Un premier épisode de rectite impose la réalisation d'un bilan complet, associant des examens biologiques standards, une coproculture avec recherche de *Clostridium difficile* et une coloscopie totale avec exploration de l'iléon terminal et biopsies multiples (au moins deux par segment exploré).

L'aspect endoscopique typique de la RCH associe un érythème diffus, une disparition de la trame vasculaire, un aspect granité, des érosions et ulcérations superficielles avec fragilité muqueuse et saignement au contact. L'atteinte débute au bas rectum et s'étend de façon continue et circonférentielle, avec une limite nette entre les muqueuses malade et saine (figure 7).

Contrairement à la maladie de Crohn, les ulcérations sont strictement limitées à la muqueuse inflammatoire. Une inflammation péri-appendiculaire isolée est fréquemment observée (environ 75 % des formes distales) sans impact diagnostique ni thérapeutique.

Histologie

Les signes histologiques caractéristiques comprennent : une distorsion architecturale des cryptes, leur raccourcissement, une plasmocytose basale, une augmentation des lymphocytes dans la lamina propria et une déplétion en mucine et une métaplasie des cellules de Paneth.

Figure 7 : Rectite de rectocolite hémorragique (Coll. Nadia Fathallah)

La présence de lésions anopérinéales évocatrices de Crohn (ulcérations creusantes, abcès, fistules) oriente vers cette étiologie et justifie d'emblée la discussion d'un traitement par biothérapie.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement de référence des rectites de MICI, en particulier de la RCH, repose sur les aminosalicylés (5-ASA) administrés par voie locale, dont l'efficacité est démontrée avec un haut niveau de preuve. Une méta-analyse incluant 38 essais a confirmé la supériorité du 5-ASA topique par rapport au placebo pour obtenir la rémission clinique, endoscopique et histologique. (37)

Le suppositoire est la forme galénique la plus adaptée, assurant une diffusion optimale au site d'inflammation avec une meilleure tolérance et observance que les lavements (38). La dose optimale est de 1 g de 5-ASA par jour.

Les études comparatives montrent que le 5-ASA topique est plus efficace que les corticoïdes rectaux pour induire la rémission (37). Ces derniers doivent être réservés à la seconde intention, en cas d'intolérance ou d'échec du 5-ASA local. Les 5-ASA oraux, moins étudiés dans les formes strictement rectales, ont une efficacité plus faible mais peuvent être associés au traitement local pour potentialiser la réponse, comme démontré dans les colites distales (39-41).

Le schéma de première intention repose sur 1 g de 5-ASA en topique une fois par jour pendant un mois (38). Si la réponse est insuffisante, le traitement de deuxième intention associe un suppositoire de 5-ASA à un 5 ASA par voie orale (4g/j), voire un ajout de corticoïde local.

En cas de rémission, un traitement d'entretien par suppositoire trois fois par semaine peut être proposé.

Évaluation en cas de non-réponse

Avant de conclure à un échec thérapeutique, trois points doivent être systématiquement vérifiés. **L'observance du traitement :** elle reste un enjeu majeur. Selon les études, elle varie entre 40 et 70 % pour les MICI. Le traitement local est souvent le moins bien suivi (32 % contre 60 % pour la voie orale). Une bonne communication médecin-patient, la simplification des schémas thérapeutiques et l'explication des modalités d'administration améliorent l'adhésion (42,43). La **durée du traitement :** la durée classique est de 4 semaines, mais en l'absence de gravité, elle peut être prolongée à 8 semaines. Les taux de rémission augmentent d'environ 40 % entre la 4e et la 8e semaine. **L'exactitude du diagnostic :** certaines pathologies peuvent imiter une rectite de MICI (LGV, ulcère solitaire, infections opportunistes). Une absence de réponse impose une réévaluation clinique et microbiologique complète.

Rectite réfractaire

Une rectite est qualifiée de réfractaire en cas d'absence d'amélioration après deux mois de 5-ASA local + 5-ASA oral et un mois de corticoïde local après avoir éliminé toute cause infectieuse, iatrogène ou mécanique (prolapsus).

Environ 10 % des rectites isolées évoluent vers une forme réfractaire. Le traitement repose alors sur une corticothérapie

orale puis, en cas de persistance, sur un immunosuppresseur (azathioprine en première intention). En cas de contre-indication ou d'intolérance, une biothérapie anti-TNF ou vedolizumab peuvent être envisagés.

Bien qu'aucun essai randomisé n'ait évalué spécifiquement les rectites réfractaires, les données du GETAID montrent un taux de rémission de 50 à 60 % sous anti-TNF (44,45). Le vedolizumab, autorisé dans la RCH, a également démontré une efficacité significative dans les formes recto-sigmoïdiennes (46).

Deux études rétrospectives récentes ont renforcé ces données. Une étude belge multicentrique (n= 167) a observé une rémission sans corticoïdes dans 36 % des cycles thérapeutiques, avec une meilleure réponse chez les patients bionaïfs et ceux traités par vedolizumab. L'étude française du GETAID a montré l'efficacité du tofacitinib après échec d'anti-TNF, avec 43 % de rémission sans corticoïdes et une persistance thérapeutique à un an de 50 % (48) (47).

Suivi à court et moyen termes : prévention des complications et de la chronicisation

La surveillance à court et moyen terme est importante dans la prise en charge des rectites, quelle qu'en soit l'étiologie. L'objectif est de confirmer la rémission clinique et endoscopique, de dépister précocement les complications et d'éviter la progression vers la chronicité.

À court terme, une réévaluation clinique et proctologique est recommandée dans les semaines suivant l'instauration du traitement afin de documenter la disparition des symptômes et la cicatrisation muqueuse. La rectoscopie permet d'objectiver la régression des lésions inflammatoires et de guider l'adaptation thérapeutique. Le tableau 2 synthétise les options thérapeutiques en fonction de l'étiologie des rectites (1).

Le suivi à moyen terme vise à identifier les séquelles cicatricielles (sténoses, ulcérations résiduelles, télangiectasies) ainsi que les complications fonctionnelles persistantes telles la dyschésie, le ténesme ou les douleurs pelviennes chroniques. L'évaluation de l'observance thérapeutique et la recherche de facteurs de rechute (infection persistante, exposition médicamenteuse, antécédent de radiothérapie ou trouble statique pelvien, etc.) doivent être systématiques.

Une approche multidisciplinaire, associant gastroentérologue, infectiologue et proctologue, favorise une prise en charge globale. La prévention des réinfections dans les rectites d'origine infectieuse repose sur le dépistage régulier des IST et la promotion de pratiques sexuelles protégées. Parallèlement, l'éducation thérapeutique du patient et la correction des facteurs de risque locaux (constipation, traumatismes anaux, auto-médication) contribuent à limiter la récidive et la chronicisation.

Enfin, un suivi structuré, intégrant une évaluation clinique, endoscopique et comportementale, constitue un élément clé pour consolider la rémission, prévenir l'évolution vers des formes réfractaires et préserver à long terme le pronostic fonctionnel ainsi que la qualité de vie des patients.

Conclusion

Les rectites constituent une entité clinique particulière, fréquemment rencontrée en pratique courante, mais souvent déroutante en raison de la variabilité de leurs symptômes souvent peu spécifiques, de la diversité de leurs causes et de l'inquiétude qu'elles suscitent.

Tableau 2 : Traitements ciblés en fonction de l'étiologie des rectites

Cause	Traitement recommandé
Rectite gonococcique	Ceftriaxone 1 g intramusculaire (IM) en dose unique. **Alternatives en cas d'allergie :** Gentamicine 240 mg IM + azithromycine 2 g per os ou cefixime 400 mg + azithromycine 2 g per os.
Rectite à Chlamydia trachomatis	Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours.
Lymphogranulomatose vénérienne (LGV)	Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 21 jours.
Rectite à Mycoplasma genitalium	Azithromycine 500 mg J1, puis 250 mg J2 à J5.
Rectite syphilitique	Benzathine-pénicilline G 2,4 MUI en injection intramusculaire unique.
Rectite herpétique	Valaciclovir 500 mg matin et soir pendant 10 jours (primo-infection) ou 5 jours (récidive).
Rectite radique	En cas de saignements importants, anémie ou carence martiale : coagulation au plasma argon ou application de formaline.
Ulcère solitaire du rectum (SUSR)	Laxatifs et suppression de l'effort de poussée. Rééducation ano-périnéale par biofeedback. En cas de prolapsus rectal extériorisé : rectopexie.
Rectite liée à la rectocolite hémorragique (RCH)	1 g de 5-ASA en suppositoire une fois par jour + 3–4 g de 5-ASA par voie orale.

Face à la découverte d'une rectite, un interrogatoire détaillé et un examen proctologique rigoureux s'imposent avant d'envisager une atteinte distale de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). L'interrogatoire doit notamment préciser une sexualité anale, une dyschésie, la prise de traitements locaux (suppositoires, lavements), ainsi que des antécédents de radiothérapie pelvi-périnéale.

En l'absence de contexte clinique particulier, et lorsque la présentation clinique et endoscopique est évocatrice, le diagnostic de rectite de MICI, le plus souvent une RCH justifie une exploration endoscopique et la mise en place d'un traitement de première intention associant 5-ASA topique et oral.

Remerciements :

Médecins du service de proctologie médico-chirugicale du Groupe Hospitalier Saint-Joseph – Paris notamment **Amélie Barré, Nadia Fathallah, Déborah Roland, Élise Pommaret, Anne-Laure Rentien, Manuel Aubert et Vincent de Parades.**

Références

1. Barré A, Fathallah N, Lazareth M, Roland D, Alam A, Pommaret É, *et al.* Rectites. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 mai 2024;31(5):483-94.
2. Williamson DA, Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 21 mai 2020;382(21):2023-32.
3. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, *et al.* Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. JAMA. 9 avr 2019;321(14):1380-90.
4. de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Pallawela S, *et al*. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. juill 2021;35(7):1434-43.
5. Hoentjen F, Rubin DT. Infectious proctitis: when to suspect it is not inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. févr 2012;57(2):269-73.
6. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 29 oct 2020;956462420949126.
7. Lourtet Hascoet J, Dahoun M, Cohen M, Pommaret E, Pilmis B, Lemarchand N, *et al.* Clinical diagnostic and therapeutic aspects of 221 consecutive anorectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae sexually transmitted infections among men who have sex with men. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. juin 2018;71:9-13.
8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. avr 2016;27(5):333-48.
9. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, *et al*. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. oct 2019;33(10):1821-8.
10. Law C, Bhagat V, Patel AV. Lymphogranuloma Venereum Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. déc 2020;18(13):A20.
11. Berti V, Blondel J, Spindler L, de Parades V, Aubert M, Le Monnier A, *et al.* Infective anoproctitis in men having sex with men: Don't forget Mycoplasma genitalium. Infect Dis Now. oct 2023;53(8):104771.
12. Cai Q, Bi X. Syphilitic Proctitis. N Engl J Med. 3 août 2023;389(5):e9.
13. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. mars 2021;35(3):574-88.
14. McNeil CJ, Kirkcaldy RD, Workowski K. Enteric Infections in Men Who Have Sex With Men. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 13 avr 2022;74(Suppl_2):S169-78.
15. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, *et al*. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD AIDS. déc 2017;28(14):1366-79.
16. Alam A, Jeay M, Roger C, Spindler L, Barré A, de Parades V. An increasingly frequent rash to be aware of…. Tech Coloproctology. févr 2023;27(2):165-6.
17. Guevara-Martínez J, La-Noire FP, Arteaga-Asensio P, Pascual-Miguelañez I, Moraes Souza R, Quiles M, *et al*. Proctitis in patients with monkeypox infection: a single-center analysis of 42 consecutive cases from a multidisciplinary observational study on monkeypox proctitis. Tech Coloproctology. déc 2023;27(12):1211-8.
18. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, *et al*. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 23 juill 2021;70(4):1-187.
19. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, *et al*. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 6 avr 2023;388(14):1296-306.
20. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, *et al.* Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. mars 2018;18(3):308-17.
21. Prevention of Neisseria gonorrhoeae With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California - PubMed [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35642527/
22. Stanley SL. Amoebiasis. Lancet Lond Engl. 22 mars 2003;361(9362):1025-34.
23. Chaudhary P, Nagpal A, Padala SB, Mukund M, Bansal LK, Lal R. Rectal tuberculosis: A systematic review. Indian J Tuberc. juill 2022;69(3):268-76.
24. Sachdeva S, Dahale AS, Dalal A. Isolated Rectal Tuberculosis With Multiple Fistulae. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. sept 2021;19(9):A22.
25. Lymphogranuloma venereum and CMV co-infection mimicking ulcerative proctitis in a non-immunocompromised patient. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395246/
26. Balian S, Humm M, Haddad N. CMV proctitis: a rare disease presentation in a young and immunocompetent man. BMJ Case Rep. 25 janv 2023;16(1):e252359.
27. Eeuwijk J, Ferreira G, Yarzabal JP, Robert-Du Ry van Beest Holle M. A Systematic Literature Review on Risk Factors for and Timing of Clostridioides difficile Infection in the United States. Infect Dis Ther. 1 févr 2024;13(2):273-98.
28. Sadeghi A, Biglari M, Forootan M, Adibi P. Solitary Rectal Ulcer Syndrome: A Narrative Review. Middle East J Dig Dis. juill 2019;11(3):129-34.
29. Zhu QC, Shen RR, Qin HL, Wang Y. Solitary rectal ulcer syndrome: Clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. World J Gastroenterol WJG. 21 janv 2014;20(3):738-44.
30. Kishikawa H, Nishida J, Hirano E, Nakano M, Arakawa K, Morishita T, *et al.* Chronic ischemic proctitis: case report and review. Gastrointest Endosc. août 2004;60(2):304-8.
31. Forootan M, Darvishi M. Solitary rectal ulcer syndrome: A systematic review. Medicine (Baltimore). mai 2018;97(18):e0565.

32. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR, Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum. oct 2018;61(10):1135-40.

33. Jaspal R. Chemsex, Identity and Sexual Health among Gay and Bisexual Men. Int J Environ Res Public Health. 25 sept 2022;19(19):12124.

34. Wu X rui, Liu X li, Katz S, Shen B. Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. Inflamm Bowel Dis. mars 2015;21(3):703-15.

35. Silva M, Peixoto A, Albuquerque A, Rodrigues S, Gaspar R, Morais R, *et al*. Clinical features and outcome of acute ischemic proctocolitis. Gastroenterol Hepatol. janv 2017;40(1):28-31.

36. Gouriou C, Chambaz M, Ropert A, Bouguen G, Venara A, Meurette G, *et al*. Management of solitary rectal ulcer syndome: Results of a french national survey: Société Nationale Française de Coloproctologie SNFCP, France. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. août 2020;52(8):885-8.

37. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet Lond Engl. 29 avr 2017;389(10080):1756-70.

38. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 20 janv 2010;(1):CD004115.

39. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, *et al*. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. déc 2012;6(10):991-1030.

40. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, *et al*. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut. juill 2005;54(7):960-5.

41. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, *et al*. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. Dis Colon Rectum. janv 1998;41(1):93-7.

42. D'Incà R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. Aliment Pharmacol Ther. 15 janv 2008;27(2):166-72.

43. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, *et al*. A double-blind comparison of oral *versus* rectal mesalamine *versus* combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. oct 1997;92(10):1867-71.

44. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törüner M, *et al*. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 26 sept 2019;381(13):1215-26.

45. Moshkovska T, Stone M, Baker R, Mayberry J. Qualitative investigation of patient adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. juin 2008;14(6):763-8.

46. Pineton de Chambrun G, Amiot A, Bouguen G, Viennot S, Altwegg R, Louis E, *et al*. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment in Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2020;18(3):620-627.e1.

47. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, *et al*. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. Aliment Pharmacol Ther. juin 2010;31(11):1178-85.

48. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis - PubMed [Internet]. [cité 19 oct 2025]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964932/

5

Les cinq points forts

- L'interrogatoire et le contexte clinique sont essentiels pour orienter le diagnostic étiologique d'une rectite.
- Devant la fréquence des rectites infectieuses notamment gonocoque et chlamydiae, un écouvillonnage rectal pour analyse par PCR doit être réalisé. Un traitement probabiliste doit être institué sans attendre les résultats.
- Certaines pathologies, comme la lymphogranulomatose vénérienne ou l'ulcère solitaire du rectum, peuvent mimer une rectite de MICI.
- Les rectites de RCH d'intensité faible à modérée se traitent en première intention par un suppositoire de 5-ASA d'un gramme par jour.
- Un suivi clinique, endoscopique et l'information sur les facteurs de risques sont essentiels pour prévenir les complications, la chronicisation et préserver la qualité de vie des patients.

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)

→ Allergie alimentaire de l'adulte : que retenir dans sa pratique quotidienne ?

Gilles MACAIGNE (Montfermeil)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les allergies alimentaires suivantes, laquelle n'est pas une allergie IgE médiée ?

- ❍ A. Syndrome d'allergie orale.
- ❍ B. Anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique.
- ❍ C. Syndrome d'entéro-colite induite par les protéines alimentaires (SEIPA).
- ❍ D. Syndrome alpha-gal.
- ❍ E. Gastrite et entérocolite allergique immédiate.

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la sensibilité au blé non cœliaque (SBNC), laquelle est fausse ?

- ❍ A. Son diagnostic peut être retenu après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque.
- ❍ B. De nombreux composants du blé et autres céréales peuvent être impliqués.
- ❍ C. Son tableau clinique est superposable à celui su syndrome de l'intestin irritable.
- ❍ D. Une élévation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux duodénaux (> 25 pour 100 cellules épithéliales), sans atrophie villositaire associée, peut être notée.
- ❍ E. Un régime sans gluten strict à vie est nécessaire.

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant la démarche diagnostique d'une allergie alimentaire, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Le dosage des IgE spécifiques sériques n'est pas recommandé en première intention et doit être réalisé au décours des tests cutanés prick test.
- ❍ B. L'hyperéosinophilie sanguine est un marqueur d'allergie peu sensible et peu spécifique.
- ❍ C. Les tests cutanés prick tests, permettant d'identifier une allergie IgE médiée, ne doivent être réalisés que pour les aliments ayant induit une réponse clinique.
- ❍ D. Le dosage des IgG sériques anti-aliments est utile pour déterminer l'aliment responsable de l'allergie.
- ❍ E. Seul le test de provocation orale standardisé permet de confirmer une réelle allergie alimentaire.

→ Douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique

Gautier CHENE (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel symptôme doit vous faire évoquer une adénomyose associée à de l'endométriose ovarienne chez une femme de 30 ans ?

- A. Scapulalgies.
- B. Sciatalgies.
- C. Aménorrhée secondaire.
- D. Ménorragies.
- E. Métrorragies post-coïtales.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement de première intention chez une femme de 30 ans qui n'a pas de désir de grossesse et qui présente une endométriose pelvienne profonde très invalidante (nombreux arrêts de travail en rapport avec des dysménorrhées et des douleurs pelviennes chroniques) ?

- A. Résection chirurgicale de toutes les lésions d'endométriose.
- B. Changement de poste et reclassement après avis du médecin du travail.
- C. Instauration immédiate d'un traitement antidépresseur et anxiolytique.
- D. Majoration des antalgiques.
- E. Introduction d'un traitement hormonal pour obtenir une aménorrhée secondaire.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quels symptômes peuvent évoquer un syndrome de congestion pelvienne ?

- A. Pesanteur pelvienne associée à des dyspareunies profondes.
- B. Dysménorrhées associée à des dyspareunies superficielles.
- C. Pollakiurie nocturne associée à des arthralgies.
- D. Ménorragies associées à de la sécheresse vaginale.
- E. Métrorragies post-coïtales associées à des cervicalgies.

→ Maldigestion et malabsorption digestive chez l'adulte

Chloé MELCHIOR (Rouen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la cause la plus fréquente de malabsorption parmi les options suivantes ?

- A. Maladie de Whipple.
- B. Maladie cœliaque.
- C. Lymphangiectasie intestinale.
- D. Déficit immunitaire commun variable.
- E. Sprue tropicale.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle carence évoque une atteinte iléale ?

- A. Fer.
- B. Folates.
- C. Vitamine D.
- D. Vitamine B12.
- E. Vitamine E.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la principale manifestation clinique de la malabsorption ?

- A. Glossite.
- B. Œdème.
- C. Diarrhée chronique.
- D. Ballonnement.
- E. Anomalies neurologiques.

→ Quelle prévention du cancer colorectal en 2026 ?

Robert BENAMOUZIG (Bobigny)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les facteurs de risque du CCR suivant, lequel est en France responsable du plus de cas pouvant faire l'objet d'une prévention (fraction attribuable la plus élevée) :

- ❍ A. Une consommation quotidienne de viande rouge.
- ❍ B. Un régime pauvre en fibres.
- ❍ C. Une faible activité physique (moins de 60 minutes de marche par semaine).
- ❍ D. Une consommation quotidienne de 3 verres de boissons alcoolisées.
- ❍ E. Une consommation persistante de tabac.

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez le patient diabétique de type 2, le risque accru de CCR observé est principalement lié à :

- ❍ A. La plus grande fréquence d'une obésité associée
- ❍ B. Au diabète lui-même
- ❍ C. Au traitement par insuline
- ❍ D. Au traitement par metformine
- ❍ E. Au traitement par analogue du GLP-1

Question 3

1 seule réponse exacte

Pour une population à risque moyen, l'invitation à un dépistage par coloscopie est associée à :

- ❍ A. Une participation supérieure à celle observée après invitation à la réalisation d'un test FIT.
- ❍ B. Une diminution de l'incidence du CCR de plus de 70 % à 10 ans.
- ❍ C. Une diminution de 50 % de la mortalité spécifique à 10 ans dans la population qui réalise la coloscopie.
- ❍ D. Une diminution significative de la mortalité spécifique à 10 ans.
- ❍ E. Un avantage en termes de coût-efficacité.

→ La dysphagie oro-pharyngée (hors sténose)

Véronique VITTON (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le bilan paraclinique de la dysphagie oro-pharyngée :

- ❍ A. L'endoscopie digestive haute n'a pas sa place.
- ❍ B. Le scanner cérébral fait partie du bilan de première intention.
- ❍ C. La vidéoradiographie de la déglutition permet d'évaluer les différentes étapes de la déglutition.
- ❍ D. La manométrie pharyngée est devenue l'examen de référence.
- ❍ E. L'électromyogramme doit être réalisé systématiquement dans le cadre du bilan étiologique.

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les mesures thérapeutiques générales communes, laquelle est vraie :

- ❍ A. L'optimisation de la viscosité est une mesure validée scientifiquement.
- ❍ B. La modification de la texture n'est utile qu'en cas de pathologie neurologique.
- ❍ C. Les soins de bouche et l'hygiène bucco-dentaire n'ont pas d'impact dans la prise en charge de la dysphagie oro-pharyngée.
- ❍ D. La gastrostomie est la modalité nutritionnelle de choix.
- ❍ E. Aucune technique de neurostimulation n'a démontré son efficacité.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant la dysphagie iatrogène médicamenteuse :

- ❍ A. Les médicaments impliqués induisent tous une xérostomie.
- ❍ B. Le « parkinsonisme » est typique des effets indésirables des anticholinergiques.
- ❍ C. Une dysphagie oro-pharyngée induite par les neuroleptiques est le plus souvent irréversible.
- ❍ D. En cas de xérostomie iatrogène, les modifications de posologie ou d'horaire d'administration peuvent améliorer la tolérance.
- ❍ E. Il faut favoriser l'ingestion concomitante d'aliments sucrés et épicés lors de la prise de ces médicaments.

Allergie alimentaire de l'adulte : que retenir dans sa pratique quotidienne ?

Gilles MACAIGNE

Service d'hépato-gastro-entérologie - Centre Hospitalier Intercommunal Le Raincy Montfermeil - 10 avenue du Général-Leclerc - 93370 MONTFERMEIL (France)

gilles.macaigne@ght-gpne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition d'une allergie alimentaire
- Connaître les manifestations digestives d'une allergie alimentaire
- Savoir différencier une allergie alimentaire d'une intolérance alimentaire
- Connaître les critères amenant à la réalisation d'un bilan allergologique spécialisé
- Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

allergie alimentaire IgE ; allergie alimentaire non IgE médiée ; intolérance alimentaire ; allergie croisée

ABRÉVIATIONS

AA : Allergie Alimentaire
DAO : Di-Amine Oxydase
SBNC : Sensibilité au Blé Non Cœliaque
FODMAPs : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols
ATI : Amylase-Trypsine Inhibitors
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
RSG : Régime Sans Gluten
SAO : Syndrome d'Allergie Orale
SEIPA : Syndrome d'Entérocolite Induite par les Protéines Alimentaires
SAG : Syndrome Alpha-Gal
PNE : PolyNucléaires Éosinophiles
OE : Œsophagite à Éosinophiles
CE : Entérocolite à Éosinophiles
TPO : Test de Provocation Orale
TPL : Test de Provocation Labiale

Introduction

Les allergies, toutes causes confondues, touchent environ 30 % de la population française alors que les allergies alimentaires (AA) concernent environ 3 % de la population adulte et près de 8 % de la population pédiatrique (1, 2). L'incidence des allergies en général et des AA en particulier a considérablement augmenté au cours de ces dernières décennies, les principaux pays concernés étant les pays industrialisés, à tel point que l'Organisation Mondiale de la Santé parle « d'épidémie mondiale d'allergie » (3).

Cette importante et rapide augmentation d'incidence peut être largement imputée aux modifications récentes de notre environnement qui pourraient influencer l'expression du patrimoine génétique des individus prédisposés à travers

des mécanismes épigénétiques (4). Ainsi, la théorie hygiéniste repose sur le fait que des facteurs environnementaux multiples liés au mode de vie et au régime occidentaux (excès d'hygiène corporelle et des surfaces, large utilisation des antibiotiques, décontamination de l'eau de boisson, augmentation des naissances par césarienne) induisent durant la petite enfance une moindre exposition aux micro-organismes telluriques non pathogènes et une modification de nos microbiotes, particulièrement du microbiote intestinal (5, 6). La dysbiose consécutive à ces modifications environnementales induirait un défaut de maturation des mécanismes d'immuno-régulation à l'origine d'une rupture de tolérance et, *in fine*, d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 avec excès de Th2.

Plus récemment, il a été avancé l'hypothèse des « vrais amis », bactéries commensales bénéfiques pour l'organisme humain, dont la destruction, via une aseptisation extrême, aurait déséquilibré le microbiote intestinal, créant un terrain propice aux intolérances et allergies. En parallèle, des études ont montré que les probiotiques, en restaurant le microbiote, pouvaient diminuer certaines allergies.

L'AA correspond à une réaction non toxique d'ordre immunologique à un allergène correspondant à un aliment ou à l'un de ses composés, chez un sujet génétiquement prédisposé. Certains allergènes peuvent également pénétrer par voie respiratoire ou par simple contact cutané. Lors d'une première exposition à un allergène, le système immunitaire fabrique des anticorps sans qu'aucun symptôme n'apparaisse ; il s'agit de la phase de sensibilisation. En cas de contacts ultérieurs, le système immunitaire va reconnaître l'allergène et déclencher la réaction allergique proprement dite.

Les AA apparaissent généralement dès la petite enfance et disparaissent pour la plupart d'entre elles à l'âge adulte, mais peuvent également se développer à l'âge adulte, les premiers symptômes pouvant même survenir chez les personnes âgées (7). La fréquence des allergies est généralement plus élevée chez les enfants qui présentent une sensibilité plus grande aux allergènes d'origine animale (lait de vache, œufs) que les adultes, ces derniers étant plus sensibles aux allergènes végétaux et aux fruits de mer.

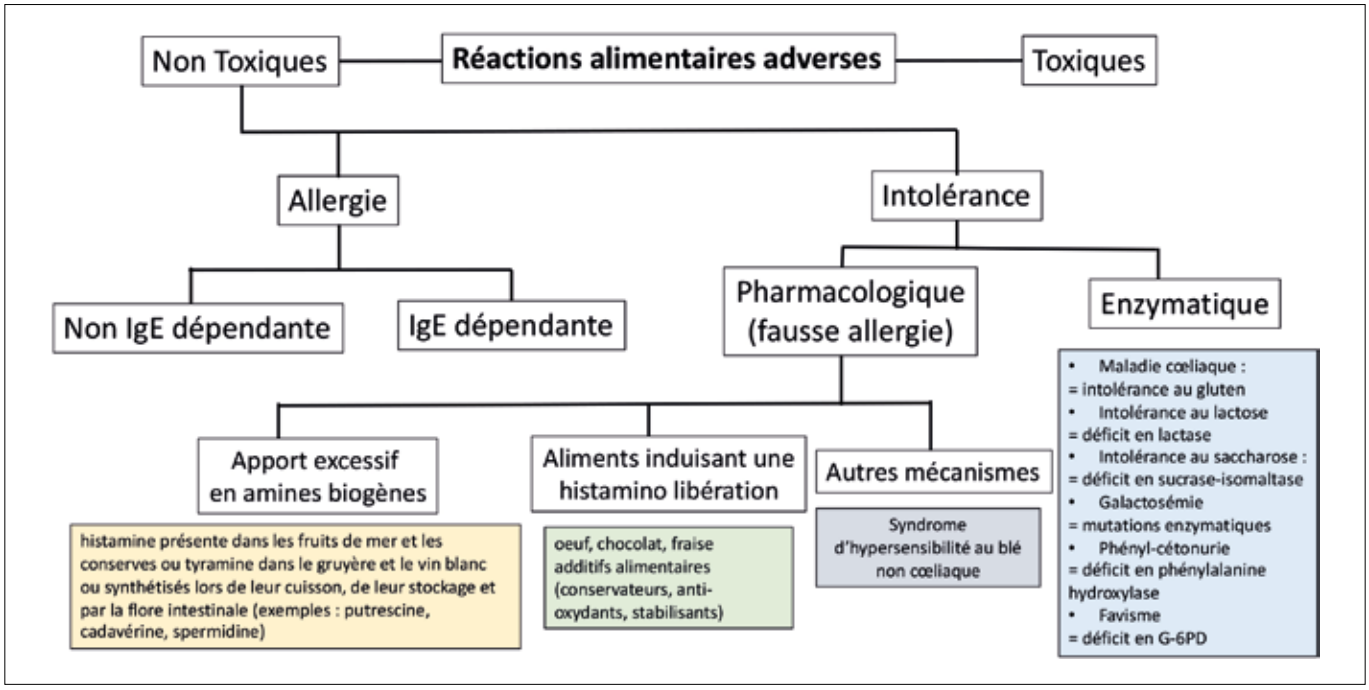
Mécanismes des allergies et intolérances alimentaires

La classification des réactions alimentaires adverses, publiée par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique et basée sur les mécanismes physiopathologiques permet de distinguer les réactions alimentaires adverses toxiques et non toxiques (8), ces dernières étant représentées par les allergies et les intolérances alimentaires (*figure 1*). Le diagnostic d'AA est complexe car différents mécanismes immunologiques peuvent être impliqués, IgE médiés correspondant à l'allergie immédiate, non IgE médiés ou mixtes, à l'origine de manifestations principalement digestives lors de l'ingestion de l'aliment responsable. D'un autre côté, on distingue l'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique ou enzymatique qui, contrairement aux allergies, ne fait pas intervenir le système immunitaire.

Allergie IgE médiée

L'allergie IgE médiée est une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I (selon la classification de Gell et Coombs). Ce type d'allergie est le plus fréquent et correspond à l'allergie alimentaire classique à risque d'anaphylaxie. L'une des caractéristiques de l'allergie induite par les IgE est l'apparition immédiate des symptômes, dans les minutes suivant l'ingestion de l'aliment allergène (trophallergène), la réaction allergique pouvant être sévère, voire mortelle avec atteinte des systèmes respiratoires et circulatoires (9).

Figure 1 : Classifications des réactions adverses alimentaires de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, basée sur leurs mécanismes physiopathologiques



L'allergie IgE médiée survient le plus souvent sur un terrain atopique. L'atopie est définie par une prédisposition génétique personnelle et/ou familiale à se sensibiliser et à produire des IgE en excès après l'exposition ordinaire aux allergènes. Elle apparaît généralement pendant l'enfance ou l'adolescence. Le caractère héréditaire de l'allergie est bien établi avec l'identification d'un certain nombre de gènes contrôlant la réponse à IgE. Ainsi, chez un individu donné, le risque de développer une AA augmente avec le nombre de parents atopiques. Ce risque est de 5 à 15 % lorsqu'aucun des parents, ni membre de la fratrie, n'a d'allergie, il atteint 20 à 40 % et 40 à 60 %, respectivement lorsqu'un ou les deux parents ont des antécédents d'atopie et plus de 75 % si en plus des 2 parents, un des membres de la fratrie est lui aussi allergique (10).

La réaction allergique IgE-médiée se déclenche lorsque les IgE du système immunitaire reconnaissent une ou plusieurs protéines alimentaires spécifiques. L'AA IgE-médiée requiert un premier contact avec l'antigène, appelé phase de sensibilisation, avant le déclenchement de la réaction allergique. Durant cette phase de sensibilisation, les IgE spécifiques de l'antigène vont diffuser dans l'ensemble de l'organisme *via* la circulation sanguine et se fixer sur leurs récepteurs à haute affinité exprimés à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes des muqueuses du tube digestif, des bronches et voies aériennes et de la peau. Cette phase de sensibilisation est asymptomatique et dure 10 à 15 jours chez l'homme. En cas de nouvelle exposition à l'antigène, la phase de révélation est déclenchée avec la libération rapide et massive de médiateurs solubles, soit préformés comme l'histamine, la sérotonine, certaines protéases ou la tryptase, à l'origine des manifestations immédiates de l'allergie (urticaire, œdème des lèvres et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension artérielle...), soit néoformés comme les médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes), les cytokines ou les kinines qui participent aux manifestations tardives de la réaction allergique et au recrutement secondaire de cellules inflammatoires sur le site de la réaction allergique. Tous ces médiateurs solubles augmentent la perméabilité intestinale qui va favoriser une poly-sensibilisation alimentaire, fréquente chez ces patients. Par la suite, les manifestations cliniques de l'AA IgE-médiée seront systématiques à chaque exposition avec le trophallergène chez un patient préalablement sensibilisé, quelle que soit la dose d'allergène ingérée.

Les AA IgE-médiées sont elles-mêmes subdivisées en primaires, liées à une sensibilisation directe aux allergènes alimentaires par voie digestive, comme c'est le plus souvent le cas dans les AA acquises dans la petite enfance (allergie aux protéines de lait de vache) et secondaires se développant chez le grand enfant et l'adulte, liées à une sensibilisation à un allergène respiratoire par réaction croisée avec un trophallergène présentant des ressemblances avec l'allergène respiratoire (exemple : allergie croisée pollens-fruits).

Allergie non IgE médiée

Les AA non IgE-médiées sont par définition des réactions adverses d'origine immunitaire dirigées contre certains allergènes alimentaires spécifiques pour un individu donné, mais n'impliquant pas les IgE spécifiques. Elles restent mal connues et peuvent impliquer préférentiellement les autres immunoglobulines, des complexes immuns ou l'immunité de type cellulaire.

Elles se caractérisent par des symptômes généralement localisés au système digestif, apparaissant plus tardivement que dans l'allergie médiée par les IgE, dans les heures ou les jours suivant l'ingestion du trophallergène. Elles pourraient être causées par un dysfonctionnement des lymphocytes T à l'origine d'une inflammation de la muqueuse digestive et, à long terme, d'altérations des cellules de la muqueuse intestinale.

Bien que de nombreux aliments peuvent être responsables de réactions allergiques non IgE médiées, l'allergène le plus souvent en cause est le lait de vache.

Les principales pathologies digestives allergiques non IgE médiées sont la proctocolite allergique induite par les protéines alimentaires, le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) et les pathologies allergiques à éosinophiles, œsophagite et entérocolite.

Allergies croisées

Elles correspondent à des manifestations allergiques dues à des allergènes différents sans qu'il y ait eu, au préalable, un premier contact sensibilisant avec chacun de ces allergènes. Dans les allergies croisées, l'organisme sécrète des IgE spécifiques d'un allergène aptes à réagir avec d'autres allergènes. Ces réactions croisées sont dues à l'existence d'une homologie immunochimique entre les allergènes d'espèces taxonomiquement proches ou éloignés. Les allergènes responsables de ces réactions croisées semblent être la résultante de l'évolution d'espèces ayant des protéines ancestrales communes comme les albumines des animaux et les profilines des végétaux (tableau 1).

Les allergies croisées pneumallergènes–aliments

Les pneumallergènes sont des allergènes dont l'inhalation provoque des réactions allergiques au niveau des sphères ORL et respiratoire. Le plus souvent, les signes de pollinose (allergie aux pollens) précèdent ceux de l'allergie alimentaire. Les réactions croisées les plus classiques sont celles liées aux pollens de Bétulacées (bouleau, aulne, noisetier) avec les fruits et légumes de la famille des Prunoïdées (pommes, poires, certains fruits rouges comme les fraises ou les framboises...) et/ou avec les amandes, les noisettes et le kiwi et celles liées au pollen d'armoise avec les Ombellifères (céleri et certaines épices).

Les allergies croisées latex–aliments

La prévalence de l'allergie au latex dans la population générale est estimée entre 1 % et 6,4 % et est plus élevée chez les sujets ayant des antécédents d'asthme ou de rhinite (9,5 %), le personnel de santé (10,7 %) et les patients opérés à plusieurs reprises, dont l'organisme a été exposé à du matériel en latex (18 %) (11). En règle générale, la sensibilisation au latex précède le déclenchement d'une AA. Les principaux aliments présentant une réaction croisée avec le latex sont l'avocat, la banane, le kiwi et la châtaigne. Il faut également noter que dans les entreprises agro-alimentaires, la manipulation des denrées avec des gants en latex peut contaminer le produit final par les protéines de latex. Pour contourner ce problème, certaines entreprises n'utilisent que des gants en vinyle ou en coton.

Les allergies croisées aliments–aliments

Elles peuvent s'observer entre des aliments d'une même famille ou de familles différentes. On estime que 50 %

Tableau 1 : les principales allergies croisées

Allergies croisées entre pollens	
Bouleau	aulne, charme, noisetier, chêne, châtaigner, olivier, frêne, lilas, phléole, chiendent, ambroisie, armoise
Allergies croisées entre pollens et aliments	
Ambroisie	pomme, pêche
Armoise	céleri
Bouleau	pomme, pomme de terre, pêche, cerise, poire, abricot, noisette, carotte, céleri, persil, tomate, soja, cacahuète
Cyprès	pêche
Ficus	figue
Allergies croisées entre aliments	
Œufs	volaille
Lait de vache	viande de bœuf, lait de chèvre, lait de jument
Arachide	soja, pois, lentilles, lupin, autres fruits à coque
Sésame, moutarde	noisette, kiwi, autres graines
Poissons	autres poissons
Noisette	noix du Brésil, noix de cajou
Crevette	crabe, homard
Blé	orge, seigle
Pêche	pomme, prune, cerise, poire
Melon	melon d'eau, banane, avocat
Allergies croisées entre animaux	
Chat	chien, rongeurs, cheval, bovins, porc
Acariens	crevette, crabe, langouste, escargot, blatte
Allergies croisées entre pneumallergènes non polliniques et aliments	
Acariens	escargot, crevette
Latex	kiwi, banane, avocat, châtaigne, melon
Oiseaux	œuf de poule, œuf de caille, viande de poulet, viande de dinde, lait de vache
Chat	viande de porc
Lupin	arachide

des personnes allergiques à un poisson donné réagiront également à au moins une autre espèce de poisson. On peut expliquer ces allergies croisées aux poissons par le fait que les parvalbumines, allergènes majeurs du poisson, ont une structure sensiblement conservée d'une espèce à l'autre (12). Ainsi, il est possible que les IgE spécifiques à un poisson reconnaissent également une ou plusieurs autres espèces.

Les allergies croisées peuvent également survenir entre aliments non apparentés. En effet, certaines protéines, telles que les profilines, sont présentes chez toutes les espèces vivantes, que ce soit les plantes, les poissons ou les mammifères avec une structure moléculaire conservée à plus de 75 %, quelles ques soient les espèces (13). Ainsi, la sensibilisation à des profilines est souvent à l'origine d'allergies croisées, notamment dans le syndrome d'allergie orale.

Intolérances alimentaires

Les intolérances alimentaires peuvent être toxiques ou non toxiques, ces dernières regroupant des entités cliniques variées dont l'origine peut être enzymatique ou pharmacologique (ou fausses allergies). Les réactions adverses alimentaires non toxiques font intervenir une susceptibilité individuelle.

Intolérances alimentaires toxiques

L'intolérance alimentaire toxique regroupe l'ensemble des intoxications alimentaires liées à l'ingestion d'aliments contenant naturellement des toxines (champignons), d'aliments avariés en raison d'une mauvaise conservation ou d'aliments contaminés par des agents infectieux bactériens, viraux ou parasitaires (*Campylobacter* ou *Salmonelle*, parvovirus ou virus des hépatites A et E, helminthes, nématodes ou protozoaires).

Intolérances alimentaires non toxiques d'origine enzymatique

Les déficits enzymatiques sont pour la plupart congénitaux : la phénylcétonurie dû au déficit en phénylalanine hydroxylase, la galactosémie due au déficit en l'une des enzymes nécessaires au métabolisme du galactose, le favisme dû à un déficit en G-6PD, l'effet antabuse de l'alcool chez les orientaux ayant une isoenzyme β2β2 de l'alcool déshydrogénase, exception faite de l'intolérance acquise au lactose chez l'adulte en rapport avec un déficit « acquis » en lactase.

Intolérances alimentaires non toxiques d'origine pharmacologique

Le premier mécanisme d'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique est dû à l'apport excessif en amines biogènes, le principal étant l'histamine. Les amines biogènes sont présentes dans les aliments et boissons issus de la fermentation par des bactéries lactiques et proviennent de la décarboxylation d'acides aminés sous l'action de décarboxylases assistées de phosphate de pyridoxal (coenzyme dérivé de la vitamine B6), de levures et de bactéries (tableau 2). L'histamine résulte de la décarboxylation de l'histidine, les autres amines biogènes se formant généralement pendant le traitement et la conservation des aliments et augmentant la toxicité de l'histamine. La principale explication récurrente à des taux élevés d'amines biogènes dans les aliments est la présence non désirée de bactéries d'altération, celles-ci pouvant produire des amines biogènes lors des phases de traitement, de maturation et de conservation des aliments, non contrôlées de façon satisfaisante.

Normalement, l'histamine est éliminée sans difficulté après son ingestion mais l'on note une augmentation du nombre de personnes ayant une « intolérance à l'histamine ». La plupart des sujets souffrant d'intolérance à l'histamine ont une activité diamine oxydase (DAO) insuffisante, enzyme présente chez tout individu. La réaction débute au décours d'un repas riche en histamine par des symptômes extra-digestifs associant un érythème cutané avec prurit, des maux de tête, des signes respiratoires et digestifs à type de nausées, douleurs abdominales et diarrhée. Il faut également noter que la capacité à éliminer l'histamine présente dans les aliments est réduite chez certaines personnes et les jeunes enfants par la consommation d'alcool ou de certains médicaments, par inhibition de la DAO présente dans l'intestin.

Le second mécanisme est lié à l'ingestion d'aliments histamino-libérateurs qui favorisent la libération non immunologique de médiateurs chimiques par les mastocytes muqueux intestinaux.

D'autres réactions faisant intervenir des mécanismes souvent méconnus, parmi lesquels les interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique (colorants azoïques) ou avec la neurotransmission (réaction vagale aux métabisulfites ou au monoglutamate de sodium dans le syndrome du restaurant chinois), peuvent être plus rarement impliquées.

Autre : sensibilité au blé non cœliaque

La sensibilité au blé non cœliaque (SBNC) était initialement définie par une association de symptômes digestifs et extra-digestifs liée à la consommation de gluten et régressant sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque (14). Par la suite, de nombreuses études ont montré que le gluten n'était pas le seul en cause et que d'autres composants du blé et d'autres céréales pouvaient être impliqués, comme des protéines telles les ATI (inhibiteurs de la trypsine-amylase), les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) et notamment les fructanes (15).

Il s'agit encore actuellement d'une entité controversée dont la pathogénie est mal connue. L'événement déclencheur serait l'exposition de l'épithélium intestinal aux différents composants du blé potentiellement impliqués (gluten, ATI, fructanes et autres FODMAPs) à l'origine, entre autres, d'une réponse immune innée et adaptative. Ainsi, les modifications du microbiome secondaires à l'altération de la barrière épithéliale intestinale induite par la consommation de gluten et des autres composants incriminés, sont à l'origine d'une activation de l'immunité systémique (16).

En l'absence de biomarqueur diagnostique et en raison de nombreux malades reliant leurs symptômes à la consommation de blé et se mettant d'eux-mêmes au régime sans gluten sans consulter de médecin, la prévalence de la SBNC est difficile à déterminer. Les études en population générale rapportent une prévalence de 0,5 à 13 %, alors que les études de cohortes de malades avec un SII rapportent une prévalence globale de 3 à 8 % (17).

La SBNC se caractérise par un tableau clinique de syndrome de l'intestin irritable (SII) avec manifestations extra-intestinales survenant quelques heures ou jours après l'ingestion de gluten et plus généralement de blé, s'améliorant significativement et rapidement à l'éviction et récidivant peu après une nouvelle exposition.

La SBNC peut survenir à tout âge mais reste plus fréquente chez l'adulte avec un âge médian de survenue vers l'âge de 40 ans et une prédominance chez la femme de moins de 50 ans (18). L'association avec des pathologies auto-immunes (thyroïdite) est notée dans environ 25 % des cas. Il faut également noter certaines similitudes avec la maladie cœliaque, un groupe tissulaire HLA DQ2/DQ8 et des anticorps anti-gliadine de type IgG étant présents dans 50 % des cas, une élévation des lymphocytes intra-épithéliaux duodénaux (> 25 pour 100 cellules épithéliales) pouvant également être notée, sans atrophie villositaire, les IgA anti-gliadine et anti-endomysium étant par ailleurs négatifs.

Tableau 2 : Aliments riches en amines vaso-actives et histamino-libérateurs

Aliments riches en histamine	Choucroute, fruits de mer, produits fermentés, hareng, thon, saucisson, fromages (comté, emmental, parmesan, gouda, cantal, camembert)
Aliments riches en tyramine	Gruyère, poissons fumés, saucisses, chocolat
Aliments histamino-libérateurs	Œufs, chocolat, fraise, poissons, crustacés, tomate, ananas

Ainsi, le diagnostic doit être évoqué après avoir éliminé une maladie cœliaque chez les sujets ayant des symptômes survenant sous régime avec gluten, présentant une amélioration significative sous RSG d'au moins 6 semaines et une récidive des symptômes à la ré-introduction du gluten dans l'alimentation. L'absence d'amélioration des symptômes sous régime sans gluten permet d'éliminer le diagnostic.

En l'absence de risque de complication identifiée, la prise en charge thérapeutique et la surveillance de la SBNC ne font actuellement l'objet d'aucune recommandation. Une étude randomisée (19) menée chez 99 malades avec SII sans constipation a comparé l'efficacité à court terme des conseils diététiques usuels, du RSG et du régime pauvre en FODMAPs ; aucune différence significative sur le taux de répondeurs et sur l'amélioration du score de symptômes n'a été retrouvée entre les trois prises en charge. Les conseils diététiques étant considérés comme moins coûteux, les auteurs recommandent de les proposer en première intention chez les malades avec SII non constipés, le RSG et le régime pauvre en FODMAPs pouvant être proposés en seconde intention et adaptés en fonction de l'évolution des symptômes (19).

Classification des allergies alimentaires à manifestations digestives

Les différentes pathologies allergiques alimentaires sont présentées dans le tableau 3.

Allergies alimentaires IgE médiées

Syndrome d'allergie orale

Le syndrome d'allergie orale (SAO), également appelé syndrome de Lessof ou syndrome d'allergie alimentaire liée au pollen, survient chez un patient généralement allergique aux pollens. Il se caractérise par la survenue de symptômes oropharyngés survenant après l'ingestion d'allergènes différents, sans qu'il y ait eu pour autant une sensibilisation préalable à chacun de ces allergènes. En effet, le SAO correspond à une allergie croisée IgE-dépendante survenant entre des allergènes communs à des aliments, le plus souvent fruits et légumes, et certains pollens d'arbres de la famille du bouleau. On estime que 50 à 70 % des sujets allergiques au pollen de bouleau développeront une allergie croisée à au moins un aliment comme la pomme, la pêche, la poire ou le céleri (20).

Le SAO est le plus souvent bénin et se manifeste par une urticaire de contact au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, à l'origine de démangeaisons oro-pharyngées ou labiales et/ou œdème des lèvres, d'un érythème péri-oral avec paresthésies et d'une dysphagie, survenant dans les 15 minutes après la consommation de l'aliment. Le SAO peut s'accompagner dans 10 à 15 % des cas de manifestations systémiques, voire d'une anaphylaxie. Les aliments concernés sont principalement des fruits et légumes, dont les protéines allergènes en cause sont thermolabiles et rapidement détruites par la cuisson et la digestion, la plupart des réactions croisées étant provoquées par des aliments crus. Seuls le céleri et les noix sont capables, malgré la cuisson, de causer des réactions allergiques.

De ce fait, en cas de SAO lié à des aliments crus d'origine végétale, il est recommandé de rechercher une sensibilisation croisée avec les pneumallergènes polliniques.

Des aliments d'origine animale peuvent également provoquer un SAO comme les laits de mammifères, les poissons, les crustacés, l'œuf de poule et les viandes de volailles (tableau 4).

Le traitement est basé sur l'éviction de l'aliment cru concerné. Dans certains cas, une immunothérapie allergénique par voie orale ou une vaccination de désensibilisation peut être proposée, notamment en cas de symptômes respiratoires lors de l'exposition aux pollens.

Gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates

Ce sont des allergies IgE-dépendantes qui surviennent à tout âge et qui se traduisent par des nausées et vomissements survenant dans un délai rapide de quelques minutes à une heure après l'ingestion de l'aliment responsable. Il s'y associe des douleurs abdominales et une diarrhée aqueuse, rendant le tableau proche de celui de la gastro-entérite infectieuse, des signes cutanés à type d'érythème et/ou d'urticaire.

L'éviction de l'aliment responsable fait disparaître les symptômes, ceux-ci récidivant dans les mêmes délais en cas de reprise de l'aliment.

Le diagnostic de gastro-entérite allergique aiguë avec vomissements ne doit pas être confondu avec le syndrome d'entérocolite aux protéines alimentaires (SEIPA) qui relève d'une allergie non IgE-dépendante.

Allergie au blé IgE médiée chez l'enfant

Le blé est l'un des huit aliments reconnus comme responsables de la majorité des réactions allergiques alimentaires, notamment chez l'enfant (lait de vache, œuf, soja, cacahuète, noix/noisettes, poisson et crustacés). Les allergies liées au blé impliquent diverses protéines (plus de 20 allergènes du blé répertoriés) mais également des isolats/hydrolysats de gluten, produits dérivés du gluten utilisés dans l'industrie agroalimentaire. Les allergies rapportées au blé peuvent être IgE médiées et non IgE médiées.

Chez l'enfant, l'allergie au blé IgE-médiée débute le plus souvent au cours de la première année de vie et se manifeste comme une allergie alimentaire « classique ». Les symptômes apparaissent le plus souvent moins de deux heures et au maximum quatre heures après l'ingestion. Le tableau clinique peut associer des manifestations digestives (douleurs abdominales avec nausées, vomissements, ballonnement et diarrhée) et extra-digestives telles que démangeaisons et œdème de la bouche et de la gorge, rhino-conjonctivite, rash cutané (eczéma ou urticaire aiguë), bronchospasme, voire dans les formes les plus sévères, choc anaphylactique. Un terrain atopique familial et personnel est fréquemment retrouvé, la majorité des enfants ayant une dermatite atopique (53-87 %), un asthme (48-75 %), une rhinite allergique (34-62 %) ou des allergies alimentaires multiples (près de 90 %) (21).

Dans l'allergie alimentaire au blé, en dehors de l'anaphylaxie induite par l'exercice physique, l'allergène le plus pertinent est le gluten constitué de gliadines (α, β, γ, et ω) et de gluténines. Le diagnostic d'allergie repose sur les prick-tests cutanés et la détection *in vitro* d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires. Le test de provocation orale (TPO) est considéré

Tableau 3 : classification des allergies alimentaires à manifestations digestives

Mécanisme	maladie	Délai, symptômes	Age de début	évolution	traitement
Allergie IgE médiée	Syndrome d'allergie orale	Début rapide : dans les 15 minutes Démangeaisons oro-pharyngées ou labiales, œdème des lèvres, érythème péri-oral avec paresthésies, dysphagie	Adulte > enfant Début après allergie respiratoire (pollen)	Persistante Variations saisonnières possibles	Éviction de l'aliment allergène
	Gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates	Début rapide : quelques minutes à 1 heure Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales puis diarrhée	Tous les âges	Transitoire ou persistante suivant l'aliment et l'âge de début	Éviction de l'aliment allergène
	Alpha gal	Début rapide : 2 à 6 heures Signes digestifs et extra-digestifs	Tous les âges	Persistante	Éviction des viandes et produits dérivés de mammifères
	Allergie au blé IgE médiée chez l'enfant	Début rapide : dans les 4 heures suivant l'ingestion Signes digestifs et extra-digestifs	Enfant au cours de la première année	Transitoire ou persistante suivant l'aliment et l'âge de début	Éviction du blé (gluten)
	Allergie au blé liée à l'exercice physique	Rapide (dans les 3 heures suivant l'ingestion de blé en cas d'exercice physique)	Adolescents et adultes	Persistante si association consommation blé et exercice physique	Règle des 3 heures
Allergie non IgE médiée	Œsophagite à éosinophiles	Début rapide dysphagie, impaction alimentaire, RGO résistant aux IPP	Enfants et adultes jeunes Prédominance masculine, caucasien	Dépend de l'aliment responsable	Traitement médicamenteux Régime d'éviction
	Entéro-colite à éosinophiles	Début rapide vomissements, douleurs abdominales, diarrhée +/- rectorragies	Tous les âges – prédominance féminine	Dépend de l'aliment responsable	Traitement médicamenteux Régime d'éviction
	Syndrome d'Entéropathie Induite par les Protéines Alimentaires (SEIPA)	Début 1 à 4 heures après l'ingestion vomissements, diarrhée, léthargie, risque de choc hypovolémique	Tous les âges	Dépend de l'aliment responsable (guérison le plus souvent chez l'enfant)	Éviction définitive de l'aliment responsable chez l'adulte
	Procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires	Rectorragies avec diarrhée glaireuse, vomissements	Nouveau-né < 2 mois	Guérison dans 75% des cas avant l'âge de 10 mois	Éviction lait de vache jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois.
Intolérance alimentaire	Sensibilité au blé non cœliaque (SBNC)	Diarrhée chronique, Tableau de SII : douleurs abdominales, troubles de la croissance + signes extra-digestifs	Tous les âges	Évolution bénigne sans complication	Éviction du gluten ou des FODMAPs (fructane) ou conseils diététiques

Tableau 4 : Aliments concernés dans le syndrome d'allergie orale ou syndrome d'allergie liée au pollen

Fruits	pomme, pêche, fruits à coque comme noisette/noix/amande, abricot, banane, prune, nectarine, cerise, kiwi, melon, poire, cerise, pastèque, raisin, mangue, figue, avocat, fraise, framboise, orange
Légumineuses	cacahuète, soja, arachide, pois chiches
Légumes	céleri, carotte, fenouil, choux, olive, tomate, pomme de terre, poivrons, panais, courge musquée, citrouille, concombre, salade, artichauts, pois, haricots
Herbes aromatiques	basilic, persil, aneth, cerfeuil
Épices	coriandre (issue des graines de la plante aromatique coriandre), cumin
Autres	blé, graines de tournesol, céréales
Aliments non végétaux	laits de mammifères, poissons, crustacés, œuf de poule, viandes de volailles

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.

Anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique chez l'adulte

Il s'agit d'une forme particulière d'allergie alimentaire IgE-médiée qui se caractérise par la survenue de manifestations allergiques au cours ou au décours immédiat d'un effort physique, précédé de l'ingestion d'un aliment, le plus souvent du blé. L'ingestion de l'aliment en cause et la pratique de l'activité physique réalisées isolément ne sont à l'origine d'aucune symptomatologie. D'autres aliments ont également été incriminés dans de nombreuses publications comme le céleri, fruits de mer de type coquillages et crevettes, tomate, lentilles, raisin, pomme, noisette, orange, cacahuète, lait de vache, oignon, sarrasin.

Il s'agit d'une affection rare, sous-diagnostiquée, plus fréquente en Asie, avec une incidence croissante au cours de la dernière décennie. Là encore, l'atopie est observée chez environ la moitié des malades.

Dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, la mise en cause de la gliadine du gluten a été montrée dans de nombreux travaux, et plus précisément l'ω-5 gliadine, allergène majeur du blé et d'autres céréales comme le seigle et l'orge (22). L'exercice physique active la transglutaminase intestinale à l'origine de la formation de conglomérats avec l'ω-5 gliadine acquérant une capacité plus importante à se fixer aux IgE et à provoquer la dégranulation des mastocytes, à l'origine de l'anaphylaxie. L'anaphylaxie est alors favorisée par la présence de cofacteurs tels que la chaleur ou le froid, certains médicaments comme l'aspirine, les AINS ou le propranolol et la consommation d'alcool ; ces cofacteurs sont probablement à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale aux allergènes alimentaires..

Dans une étude ayant inclus 18 malades ayant une anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique après ingestion d'aliments à base de blé, 13 d'entre eux (72 %) avaient des IgE anti-gliadine contre 2 seulement chez 54 témoins (3,7 %). Le suivi d'un régime sans gluten chez 14 de ces malades permettait l'absence de récidive de réaction allergique (23).

Le diagnostic doit être évoqué chez tout individu, quels que soient l'âge et le sexe, devant l'association de ces 4 critères cliniques : délai entre le début de l'exercice et l'apparition des prodromes variant de 5 à 15 minutes ; prodromes constants (prurit de la paume des mains et de la plante des pieds, paresthésies), suivis des symptômes respiratoires (éternuements, rhinite, toux, dyspnée), cutanés (flush, prurit généralisé) et digestifs (douleurs abdominales) ; début des symptômes 15 à 30 minutes après le début de l'effort ; délai maximum de 3 heures et demie entre l'ingestion et le début des symptômes (24).

L'interrogatoire est primordial et le diagnostic peut être confirmé par la réalisation de prick tests cutanés, la présence d'IgE spécifiques de l'ω-5 gliadine permettant d'étayer le résultat du test cutané. Les TPO sont plutôt préconisés chez l'enfant lorsque plusieurs aliments sont soupçonnés, afin d'éviter des évictions alimentaires non justifiées, un TPO négatif n'éliminant pas le diagnostic.

La prévention est primordiale et repose principalement sur la "règle des 3 heures", tout exercice physique, entraînement ou compétition, devant être effectué au moins 3 heures après le dernier repas. Par ailleurs, l'exercice physique, en particulier prolongé, doit être pratiqué en dehors des fortes chaleurs et des grands froids et il est fortement déconseillé de consommer de l'alcool, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens avant l'effort. Au cours de l'effort, les boissons doivent être abondantes et la consommation de barres énergétiques doit être prudente en raison de la possible présence d'aliments masqués (barres de céréales). Enfin, il est nécessaire de stopper l'exercice dès l'apparition des prodromes (en particulier le prurit palmaire et plantaire), les symptômes d'anaphylaxie pouvant alors régresser avant la survenue de l'anaphylaxie aiguë, qui nécessite alors des soins urgents. Un régime sans gluten peut être proposé en cas d'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique avérée.

Syndrome alpha-gal

Les réactions allergiques retardées par sensibilisation à l'alpha-1,3-galactose-bêta-1,4-N-acétylglucosamine (alpha-Gal) sont dans la majorité des cas secondaires à des morsures de tique et surviennent après la consommation de viandes de mammifères.

Lors d'une piqure de tique, l'alpha-gal est transmise à l'individu dont le système immunitaire peut produire des IgE spécifiques dirigées contre l'alpha-Gal, oligosaccharide présent dans les tissus de tous les mammifères, exceptés les primates. L'alpha-gal étant présente dans de nombreuses viandes rouges (porc, bœuf, agneau, chevreuil, lapin, cheval, chèvre) et dans les aliments produits à partir de mammifères, comme les produits laitiers, la gélatine, les produits transformés à base de viande (cube de bouillon de soupe, sachets de sauce, produits, bonbons en gélatine...), leur ingestion peut déclencher chez les sujets ayant développé des anticorps une réaction allergique. La cuisson des aliments ne détruit pas l'alpha-Gal et n'empêche pas cette réaction allergique.

Le syndrome alpha-Gal (SAG) est un phénomène mondial émergent, une augmentation de sa prévalence étant notée sur tous les continents et ce, malgré une sous-estimation probable du nombre de cas, la maladie n'étant pas à déclaration obligatoire. Le SAG a concerné 2,8 % des anaphylaxies déclarées en France entre 2008 et 2015 (25). Des études ont montré que le risque pouvait être lié au travail en extérieur, le classement du SAG en maladie professionnelle pour ces métiers à risque, au même titre que la maladie de Lyme, ayant même été évoqué (26).

Les symptômes apparaissent dans les 2 à 6 heures après l'ingestion de viandes ou de produits différés de mammifères. Le tableau clinique peut associer un œdème des lèvres, du visage, de la gorge et de la langue, voire un œdème de Quincke, des lésions cutanées à type d'urticaire, des difficultés respiratoires, des nausées ou vomissements, douleurs abdominales et diarrhée, un choc anaphylactique étant également possible. Dans une étude observationnelle menée chez 261 sujets présentant un SAG, une urticaire, une anaphylaxie et des symptômes digestifs étaient notés dans respectivement 93 %, 60 % et 64 % des cas (25).

La sensibilisation à l'alpha-Gal doit être recherchée par le dosage d'IgE spécifiques en cas de suspicion d'anaphylaxie après consommation de viandes ou d'abats de mammifères, tout particulièrement en cas d'antécédent récent de morsure de tique.

En cas de SAG, il est recommandé de cesser complètement la consommation de viande de mammifères, de produits tels que le lait de vache, le fromage ou la gélatine.

De même, les xénogreffes (comme les valves cardiaques) et certains médicaments, comme l'héparine et le cetuximab peuvent provoquer un SAG (27). Il n'y a actuellement pas de recommandation pour rechercher systématiquement des IgE anti-alpha-Gal avant l'initiation d'un traitement par cetuximab mais plusieurs arguments, dont la gravité des réactions allergiques, incitent les experts à recommander ce dosage pour détecter une éventuelle sensibilisation à l'alpha-Gal avant la mise en route du traitement.

Allergies alimentaires non IgE médiées

Pathologies à éosinophiles

Le taux physiologique de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans la muqueuse digestive est variable en fonction du site. À l'état basal, les PNE sont localisés dans la lamina propria de l'ensemble du tube digestif et ne provoquent ni réaction inflammatoire, ni dommage tissulaire. En dehors de toute condition pathologique, les PNE sont absents ou à un taux très bas dans l'œsophage, l'estomac et le duodénum, leur nombre augmente ensuite progressivement à partir du jéjunum pour atteindre un taux maximal au niveau de l'iléon et du côlon droit, un gradient décroissant étant noté tout au long du cadre colique, les PNE étant normalement absents dans le rectum.

La pathologie digestive à éosinophiles est une affection rare, caractérisée par une infiltration anormale de la muqueuse du tube digestif par des PNE. Elle peut être subdivisée en œsophagite, gastro-entérite, entérocolite et colite.

Œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles (OE) correspond à une inflammation chronique de la muqueuse œsophagienne d'origine allergique non IgE médiée. Sur un terrain génétique prédisposant, un trophallergène ou un aéro-allergène entre en contact avec la muqueuse œsophagienne et entraîne une réaction allergique inappropriée non IgE médiée avec activation des lymphocytes T, à l'origine de la production de cytokines (IL5 et IL13) entraînant un afflux de PNE sur le site inflammatoire. Ces cytokines entraînent également une altération de l'intégrité de la barrière épithéliale qui va faciliter le passage des allergènes au niveau de la muqueuse. Par ailleurs, cette inflammation entraîne une stimulation de la synthèse de TGF-béta 1 à l'origine d'une altération des myofibroblastes et d'une contraction anormale des cellules musculaires lisses qui va avoir pour conséquence fonctionnelle la perte de compliance de la paroi œsophagienne puis la formation de sténoses avec dilatation proximale. Certains facteurs environnementaux vont renforcer l'effet des allergènes, notamment en contribuant à l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale, tels que la dysbiose œsophagienne et le reflux acide gastro-œsophagien.

Le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques et endoscopiques et confirmé par la réalisation de biopsies œsophagiennes étagées mettant en évidence un taux de PNE> 15/100 cellules épithéliales par champ à fort grossissement (x 400).

Son incidence est en forte augmentation depuis une vingtaine d'années dans les pays industrialisés, en Europe et en Amérique du Nord, avec une nette prédominance masculine (ratio 3/1). L'OE concerne majoritairement la race caucasienne, peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans et est rare après l'âge de 65 ans. Un terrain atopique est associé chez 42 à 92 % des enfants et 30 à 75 % des adultes atteints. Les pathologies allergiques associées les plus fréquentes sont la rhino-conjonctivite dans 60 % des cas, l'asthme dans 38 % des cas, les allergies alimentaires dans 50 % et l'eczéma ou dermatite atopique dans 20 à 60 % des cas (28). De même, on note des antécédents familiaux d'allergie et plus particulièrement d'OE dans respectivement 73 % et 6 à 8 % des cas.

La présentation clinique est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, les symptômes sont peu spécifiques avec des troubles évocateurs de reflux dans 85 % des cas, des nausées et vomissements, des difficultés d'alimentation qui peuvent être à l'origine d'un retard de croissance. La dysphagie ou la survenue d'impaction alimentaire sont plus rares, retrouvées seulement dans 10 à 30 % des cas. Chez l'adulte, les troubles sont plus évocateurs, la dysphagie étant notée dans 70 à 90 % et les impactions alimentaires dans 55 à 60 % des cas. Un tableau de reflux acide œsophagien avec pyrosis résistant ou répondant partiellement au traitement antisécrétoire est trouvé dans 40 % des cas.

Les IPP, la corticothérapie locale et les régimes d'éviction sont considérés comme des traitements de première ligne dans les différentes recommandations publiées. En France, le traitement par IPP à double dose en 2 prises quotidiennes est le traitement de première intention et permet, après une durée de 8 semaines, l'obtention d'une rémission clinique et histologique d'environ 50 % des cas. Le budésonide orodispersible a obtenu l'AMM en France en 2022 dans le traitement d'induction et d'entretien de l'OE après échec des IPP (29). Une approche thérapeutique par régime d'exclusion empirique, consistant en l'éviction d'un ou plusieurs des principaux allergènes impliqués dans les allergies alimentaires pendant 6 semaines, peut également être proposée chez des malades motivés. Cependant, ces régimes sont complexes à suivre et à l'origine d'une mauvaise compliance fréquente chez l'adulte, ce qui fait qu'ils sont peu souvent proposés et rarement acceptés par les patients peu symptomatiques. Les principaux aliments allergènes responsables sont les céréales (blé), le lait/produits laitiers, les œufs, les légumineuses (haricots, lentilles, cacahuètes, noix, etc.), le soja et les poissons/fruits de mer.

Deux études prospectives menées chez l'adulte (30, 31) ont montré´qu'un régime alimentaire excluant ces 6 aliments permettait d'obtenir une rémission clinique et histologique dans environ 75 % des cas. En ré-introduisant successivement les aliments toutes les 6 semaines, il a été possible d'identifier un ou plusieurs aliments responsables, par ordre de fréquence les produits laitiers (50-60 %), le blé´(28 à 60 %), les légumineuses (soja, noix) (10-25 %), les œufs (5-28 %), les poissons et fruits de mer (20 %).

Entérocolite à éosinophiles

Les entérocolites à éosinophiles (CE) correspondent à une infiltration anormale de la muqueuse intestinale et/ou colique par des PNE et peuvent être classées comme primitives ou secondaires. Les CE primitives sont en rapport, dans la majorité des cas, avec une réaction allergique d'origine alimentaire non IgE-médiée et à l'origine de réactions semi-retardées ou tardives responsables d'entéropathie alimentaire.

La CE primitive est une pathologie relativement fréquente chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 2 ans, plus rare et moins étudiée chez l'adulte, seuls quelques cas isolés ou petites séries étant publiés. Dans une étude rétrospective épidémiologique de grande envergure menée aux États-Unis, l'incidence de la CE était de 3,7/100 000 habitants et celle de la CE primitive de 2,4/100 000 habitants (32). Bien qu'inconstante, une légère prédominance féminine est trouvée dans la plupart des études et un contexte atopique personnel ou familial est noté chez 30 % à 75 % des adultes ayant une CE primitive (33, 34). Les pathologies allergiques les plus souvent associées sont la rhinite, l'eczéma et l'asthme retrouvés respectivement chez 30 à 39 %, 25 à 30 % et 15 à 20 % des malades avec CE (32, 35). Chez l'enfant, les protéines du lait de vache et de soja sont les plus souvent incriminées (plus de 60 % des cas), les données de la littérature concernant les adultes étant moins claires, l'identification du ou des allergènes alimentaires responsables étant plus difficile (36).

Le diagnostic différentiel de la CE primitive est la CE secondaire qui peut résulter, soit d'un désordre éosinophilique tel que le syndrome hyperéosinophilique, soit de pathologies diverses telles que les MICI, les infections parasitaires, certains médicaments et maladies de système (tableau 5). Ainsi, chez l'adulte, le diagnostic de CE primitive est un diagnostic d'élimination et impose d'éliminer les autres causes d'hyperéosinophilie colique.

La symptomatologie clinique non spécifique, souvent intermittente et entrecoupée de périodes de rémission, dépend à la fois du segment du tube digestif atteint et de la profondeur de l'atteinte digestive. Ainsi, Klein *et al.* (37) ont proposé en 1970, une classification en fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive permettant de distinguer les infiltrations à prédominance muqueuse, musculeuse et séreuse (tableau 6). Cette classification permet une bonne corrélation entre les symptômes et les constatations pathologiques ; ainsi, l'atteinte muqueuse peut se manifester par des douleurs abdominales et une diarrhée dans plus de 60 % des cas, des nausées et vomissements dans près de 30 % des cas et des rectorragies dans 10 à 20 % des cas. Une perte de poids minime est possible, une malabsorption et une entéropathie exsudative étant plus rares et une véritable altération de l'état général étant exceptionnelle (32). L'atteinte transmurale se traduit généralement par des tableaux occlusifs ou sub-occlusifs et peut être à l'origine de volvulus, d'invagination, de perforation. Enfin, l'atteinte séreuse peut se révéler par une ascite riche en PNE.

Aucune donnée de la littérature ne permet de distinguer la symptomatologie des CE primitives et secondaires.

Les examens biologiques sont d'intérêt limité en raison de leur faible sensibilité et spécificité. L'hyperéosinophilie sanguine n'est pas constante, parfois transitoire, présente chez 27 % à 75 % des malades, plus fréquente et plus intense

Tableau 6 : Symptomatologie en fonction de l'infiltration éosinophile de la paroi digestive. D'après la classification de Klein

Localisation des éosinophiles	Distribution	Symptômes
Muqueuse	57,5 %	Nausées – Vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif – Anémie Diarrhée – Malabsorption Entéropathie exsudative Retard de croissance chez l'enfant
Musculeuse	30 %	Occlusion intestinale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5 %	Ascite Météorisme Péritonite

Tableau 5 : Étiologies des colites à éosinophiles secondaires

Colites à éosinophiles non liées à un désordre éosinophilique	**Parasitoses**	Faible : Oxyurose, Taeniasis, Trichocéphalose, anguillulose, Angiostrongylose Élevé : Trichinose, Toxocarose, Bilharziose, Ascaridiose, Ankylostomose
	Médicaments	clozapine, carbamazépine, AINS, rifampicine, tacrolimus, gabapentine, prégabaline, sulphasalazine, Sels d'or
	Maladies inflammatoires chroniques intestinales	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn
	Maladies auto-immunes	Sclérodermie, syndrome de Churg-Strauss, maladie cœliaque, dermatite herpétiforme, lupus érythémateux systémique, pemphigus, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sarcoïdose, syndrome de Gougerot Sjögren
	Hémopathies Néoplasies solides	(Hodgkin, LMNH, leucémies) Lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien, certaines leucémies. cancer du sein, du foie, du rein et de la thyroïde
	Transplantation allogénique de moelle	
	Syndrome de Tolosa-Hunt	Maux de tête, ophtalmoplégie, paralysie des nerfs crâniens
Colites à éosinophiles liées à un désordre éosinophilique	**Syndrome hyper-éosinophilique**	Élévation persistante de l'éosinophilie (≥1,500/mm^3) pendant au moins 6 mois Absence de cause d'hyperéosinophilie secondaire

en cas de CE primitive (38). La recherche d'IgE spécifiques de l'allergène mis en cause est presque toujours négative.

Le diagnostic est obtenu par la réalisation de biopsies coliques étagées. La muqueuse colique est macroscopiquement normale dans environ 70 % des cas (38), des lésions muqueuses coliques non spécifiques et très souvent segmentaires étant notées dans 30 % des cas. Le diagnostic histologique de CE est rendu difficile par l'absence de consensus concernant les taux physiologiques de PNE dans la muqueuse colique, l'absence de définition histologique et par la variabilité inter-observateur et la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques. Une limite supérieure de 40 PNE par champ à fort grossissement x 400 (HPF) permettrait d'obtenir une sensibilité de 60 % et une spécificité de 50 % pour le diagnostic de CE. Actuellement, un taux de PNE supérieur à 40 PNE par HPF dans au moins 2 segments coliques différents pourrait être retenu pour le diagnostic histologique de CE. Cette définition impose de réaliser des biopsies coliques étagées dans chaque segment et de les recueillir dans des pots séparés. L'atteinte étant hétérogène dans plus de 40 % des cas (38), des prélèvements multiples sont nécessaires afin d'augmenter la probabilité de mettre en évidence l'éosinophilie tissulaire. En cas d'atteinte musculeuse ou sous-séreuse, les biopsies muqueuses peuvent ne pas être contributives.

Sur le plan thérapeutique, contrairement aux œsophagites à éosinophiles dont les critères de prise en charge sont actuellement bien établis, il n'existe aucun consensus sur le traitement de la CE.

Le traitement médicamenteux de première intention repose sur la corticothérapie classique ou par budésonide, les anti-histaminiques, les stabilisateurs des mastocytes (ketotifène, cromoglycate de sodium) et les inhibiteurs de leucotriènes (montélukast) (39-42).

Les principaux aliments allergènes en cause sont identiques à ceux de l'OE. Un régime d'exclusion antigénique peut donc être proposé selon les mêmes modalités et les mêmes réserves que pour l'OE. En effet, l'efficacité de ces régimes est principalement limitée par la compliance des malades et donc rarement proposés en première intention.

Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à une réaction allergique à médiation cellulaire non IgE-médiée, se limitant au tractus gastro-intestinal et n'entraînant pas de réaction anaphylactique. Cependant, dans 20 à 30 % des cas, des IgE spécifiques de l'aliment responsable peuvent être détectées (43).

Chez le nourrisson, la maladie peut s'installer progressivement par des vomissements et une diarrhée à l'origine d'un retentissement sur la croissance. Cette forme se voit souvent lorsque le lait de vache est l'aliment responsable. Elle peut parfois s'associer à des épisodes de diarrhée sanglante réalisant un tableau de procto-colite hémorragique. La majorité des SEIPA du nourrisson guérit dans un délai inférieur à 6 ans, tandis que d'autres persistent jusqu'à l'âge adulte et que quelques-uns évoluent vers une allergie IgE-dépendante.

Les formes de l'adulte sont certainement sous-estimées et sous-diagnostiquées, la forme aiguë étant prépondérante. En France, les huîtres sont l'aliment le plus souvent incriminé dans la survenue de SEIPA ; dans ce cas, le SEIPA est souvent confondu avec une intoxication ou une intolérance. Il s'agit d'une allergie non IgE-dépendante par rupture de tolérance limitée à l'huître dans la majorité des cas, les moules et autres coquillages étant bien tolérés (44). N'importe quel aliment peut causer un SEIPA, les produits laitiers, le soja, les crustacés, les poissons, certains légumes et fruits étant les plus souvent rapportés.

Les vomissements sont constants et débutent entre 1 et 4 heures après la prise de l'aliment responsable et s'accompagnent d'un état de fatigue intense voire de léthargie, les douleurs abdominales et la diarrhée étant notées dans environ 50 % des cas. Un état de choc hypovolémique compliquant les vomissements et la diarrhée est possible.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique, l'exclusion des autres causes et, en cas de doute diagnostique, sur la réalisation d'un TPO en milieu hospitalier. Un dosage des IgE spécifiques de l'aliment suspect est par ailleurs nécessaire, certains SEIPA pouvant évoluer vers une allergie IgE médiée associée.

Le traitement repose sur l'éviction stricte du ou des aliments en cause après leur identification. Au cours de la phase aiguë, les anti-émétiques puissants (ondansetron) par voie intra-veineuse (hors AMM) sont parfois nécessaires, associés à un remplissage en cas d'état de choc hypovolémique.

Procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires

La procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires se manifeste chez des nouveaux-nés et nourrissons en bonne santé par des rectorragies dans 70-100 % des cas, isolées ou associées à une diarrhée et à des selles glaireuses dans 80-90 % des cas, des vomissements et douleurs abdominales pouvant également être notés (45). Un terrain atopique est noté dans près de la moitié des cas.

Les premiers symptômes surviennent le plus souvent au cours des 2 premiers mois de vie chez des nourrissons nés à terme et le plus souvent en allaitement maternel exclusif ou prédominant (environ 65 % des cas). En effet, des protéines de l'alimentation maternelle sont détectables dans le lait de la mère et sont à l'origine de la réaction allergique. Dans ce cas, l'aliment le plus souvent responsable est le lait de vache, de nombreux autres allergènes alimentaires tels que les œufs, les noix, l'amande, l'arachide, le blé, le bœuf, l'agneau, le poisson, les lentilles, le sésame, la pomme de terre, le maïs, les épinards, la poire, le raisin ou le riz ayant également été incriminés (45). Ainsi, chez les nourrissons allaités, en cas de forte suspicion d'allergie médiée par le lait de vache, la mère devra faire un régime d'éviction des protéines de lait de vache seules en première intention pendant 2-4 semaines, puis les réintroduire dans son alimentation pour s'assurer du diagnostic. En cas d'échec, un régime d'éviction du soja, des œufs et du blé peut être proposée en seconde intention.

Chez les nourrissons non allaités, l'éviction des protéines du lait de vache avec l'introduction d'un hydrolysat de protéines de lait de vache est le plus souvent suffisante. La durée d'éviction recommandée est de 4-6 mois, une tentative de réintroduction étant possible après ce délai.

Aucun examen complémentaire est nécessaire au diagnostic, une éventuelle recto-sigmoïdoscopie pouvant être utile afin d'écarter un diagnostic différentiel en cas de persistance des rectorragies malgré le régime d'exclusion.

La procto-colite allergique est de très bon pronostic dans les 2 premières années de la vie, avec une médiane de guérison vers l'âge de 12 mois. Cependant, le risque d'évolution vers une réaction IgE-médiée chez les nourrissons ayant une procto-colite allergique est augmenté et peut atteindre jusqu'à plus de 20 %.

Démarches diagnostique et thérapeutique de l'allergie alimentaire

En cas de suspicion d'AA, la démarche diagnostique a pour objectifs d'authentifier le mécanisme immunologique à l'origine des symptômes et d'identifier le plus précisément possible le ou les allergènes déclencheurs de l'allergie.

La grande majorité des diagnostics d'AA est établie selon une méthode dite « descendante » ayant pour point de départ l'interrogatoire qui fait le lien entre des symptômes évocateurs d'allergie et une histoire clinique, permettant de suspecter un allergène, lequel sera identifié dans un second temps par des explorations complémentaires (tests cutanés, dosage des IgE spécifiques, TPO) (*figure 2*). La société française d'allergologie a publié en 2018 des recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies (47).

Étape clinique

L'interrogatoire

L'interrogatoire reste la première étape essentielle du diagnostic d'AA. Outre l'existence d'un terrain atopique personnel ou familial, il permet de faire préciser au patient les aliments suspectés, les symptômes et leur reproductibilité avec le même aliment, la chronologie entre l'ingestion et l'apparition des symptômes, la recherche de cofacteurs (alcool, AINS, IPP, exercice physique peu après la prise alimentaire), le contexte de survenue (consommation d'alcool, de médicaments, effort, stress), les signes accompagnateurs digestifs et extra-digestifs (cutanés, ORL, respiratoires ou généraux comme l'état de léthargie accompagnant typiquement le SEIPA), l'existence concomitante de maladies capables d'altérer la muqueuse digestive. L'interrogatoire va également permettre de rechercher une disparition des symptômes après l'éviction de l'allergène supposé ainsi que la récidive systématique des mêmes symptômes dans un délai compatible en cas d'exposition volontaire ou accidentelle, arguments en faveur de la responsabilité de l'aliment suspecté. Bien conduit, il peut également permettre de mettre en évidence d'éventuelles allergies croisées (asthme aux acariens et allergie alimentaire à la crevette).

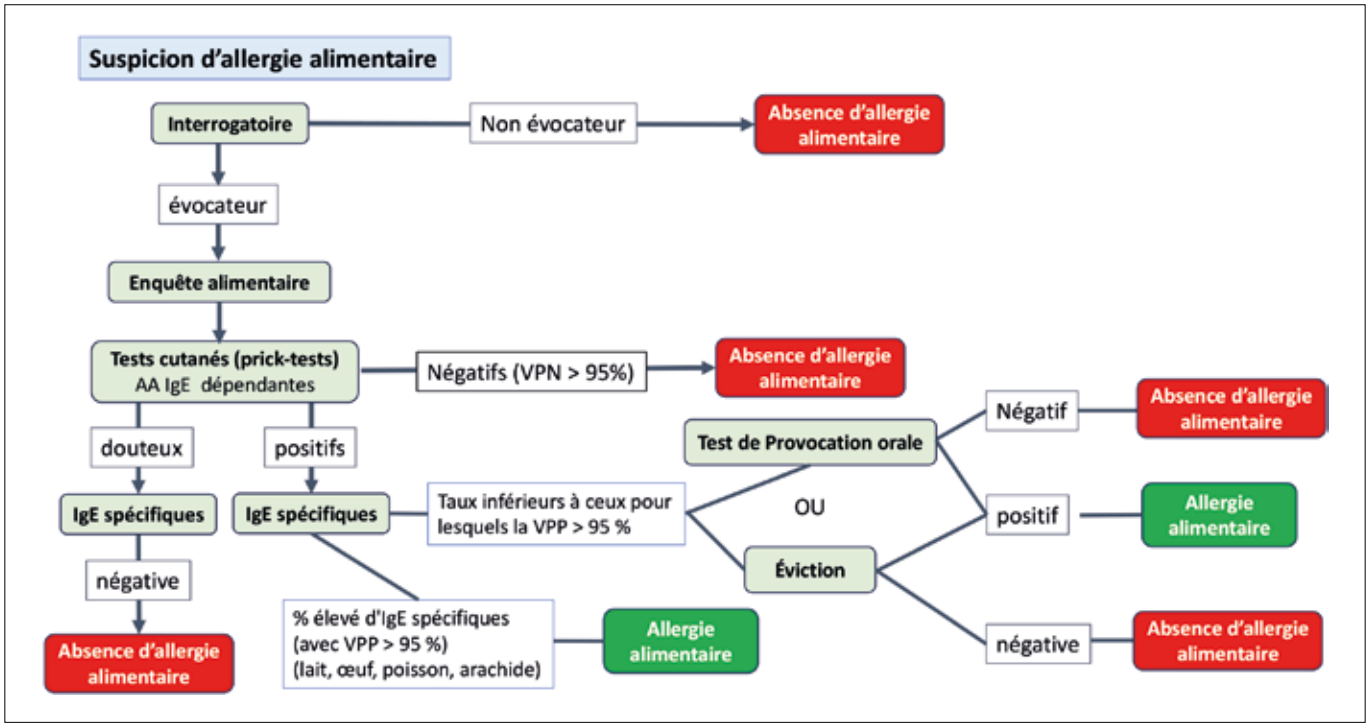
L'enquête alimentaire

Dans de nombreux cas, l'interrogatoire ne peut suffire à isoler des aliments particuliers. Il est complété par une enquête alimentaire d'une semaine, au cours de laquelle le patient note quotidiennement l'ensemble des aliments consommés, conserve les étiquettes correspondantes et note les réactions indésirables dans un journal alimentaire. Cette enquête peut orienter vers de fausses allergies alimentaires (régime trop riche en histamine…) et mettre en évidence des allergènes masqués. La difficulté de cette étape incontournable souligne la nécessité de bénéficier de l'assistance d'une diététicienne avertie.

Étape biologique

Cette seconde étape consiste à prouver l'existence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes.

Figure 2 : Arbre de décision du diagnostic d'une allergie alimentaire IgE-dépendante
D'après D Moneret-Vautrin *et al* (46)



Les tests cutanés

Il est recommandé de ne tester que les aliments qui ont induit une réponse clinique. Les tests cutanés ou prick-tests sont les plus couramment utilisés. Ils consistent en une poncture épidermique à travers une goutte d'allergène, déposée sur la peau de la face antérieure des avant-bras ou du dos, la lecture du test s'effectuant 15 minutes plus tard. Le test est considéré comme positif lorsque la papule mesure 3 mm ou plus et est associée à un érythème périphérique, témoignant d'une dégranulation des mastocytes cutanés IgE-dépendante. Le patient doit interrompre toute prise de médicament ayant des propriétés antihistaminiques au moins cinq jours avant la réalisation du test.

Leur valeur prédictive positive est faible, de l'ordre de 35 %, la positivité du prick-test ne permettant pas de différencier la sensibilisation de l'allergie. Par conséquent, leurs résultats doivent être interprétés en fonction des manifestations cliniques à l'allergène suspecté et confirmés par un test de provocation orale ou par une épreuve d'éviction. Inversement, leur valeur prédictive négative est excellente (supérieure à 95 % avec les aliments natifs), un prick test négatif permettant généralement d'exclure une allergie alimentaire.

Les dosages unitaires d'IgE sériques spécifiques

Selon les recommandations françaises, la prescription des dosages unitaires d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires n'est pas recommandée en première intention et ne doit se faire qu'après la pratique de prick tests. Cependant, ils peuvent être demandés en première intention si l'interrogatoire est suffisamment précis pour suspecter un aliment. Lorsqu'il n'y a pas d'informations suffisantes pour suspecter un aliment, il est possible de recourir à des mélanges de 4 à 6 aliments pour chercher une sensibilisation IgE-dépendante.

Les dosages unitaires d'IgE spécifiques de trophallergènes ont une bonne sensibilité (70-100 %) et une faible spécificité (40-70 %). Ainsi, un dosage d'IgE spécifiques négatif rend peu probable une AA IgE-médiée mais ne permet pas de l'exclure si l'histoire clinique est compatible.

Le dosage des IgE totales est donc inutile pour le diagnostic d'une allergie. En effet, plus de 30 % de la population atopique a des taux sériques IgE totales dans les normes (0-150 kUI/L) et inversement environ 30 % de la population non atopique a des IgE totales supérieures aux valeurs de référence.

Éosinophilie

Une hyperéosinophilie sanguine peut accompagner une allergie respiratoire, alimentaire ou médicamenteuse. L'hyperéosinophilie n'est pas spécifique de l'allergie et d'autres causes (helminthiases, cancers, hémopathies, maladies inflammatoires systémiques) sont susceptibles d'entraîner une hyperéosinophilie.

Ainsi, l'hyperéosinophilie sanguine est un marqueur peu sensible et non spécifique pour la recherche d'un terrain allergique.

Le dosage de la tryptase sérique

La tryptase est une sérine-protéase majoritairement contenue dans les granules cytoplasmiques des mastocytes se présentant sous deux formes moléculaires : l'alpha pro-tryptase, sécrétée de manière continue par les mastocytes et la bêta-tryptase, forme préférentiellement stockée dans les granules, libérée suite à une activation et dégranulation mastocytaire.

En cas de suspicion de réaction anaphylactique, le dosage de la tryptase est indiqué pour confirmer une activation des mastocytes, quelle qu'en soit la cause. Un premier dosage doit être effectué au moins 30 minutes après le début de la réaction, un deuxième échantillon étant prélevé 2 à 3 heures après le début de l'épisode, sans dépasser 4 heures. Ces valeurs doivent être comparées à la tryptasémie basale dosée à distance de la réaction. Une élévation de la tryptasémie sera considérée comme significative si la concentration au pic est supérieure ou égale à 1,2 fois la concentration basale de tryptase.

Un dosage de tryptasémie basale doit être réalisé en cas d'épisodes répétés d'anaphylaxie sans cause identifiée et/ou d'anaphylaxie grave et est recommandé pour le diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire et de mastocytose, intéressant 5 à 10 % de la population générale. Une tryptasémie basale élevée peut être en rapport avec un syndrome d'activation mastocytaire ou une mastocytose, une tryptasémie basale basse ne permettant pas de l'exclure.

Le dosage de l'histamine

L'histamine est un médiateur majeur dans la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité immédiate, est pré-synthétisée et stockée dans les granules des polynucléaires basophiles et des mastocytes. Elle est immédiatement libérée lors de la dégranulation induite en cas de capture de l'allergène par des IgE de surface. La libération d'histamine est précoce et limitée dans le temps avec un pic à 30 minutes.

En cas de suspicion clinique de réaction anaphylactique, le dosage de l'histaminémie (sur tube EDTA) peut compléter celui de la tryptasémie pour confirmer une implication des polynucléaires basophiles et des mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation. Le prélèvement doit être réalisé entre 15 et 30 minutes après les premiers symptômes d'anaphylaxie.

Ce dosage est inutile chez la femme enceinte (après 20 semaines d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement) et chez les patients traités par héparine à dose massive (circulation extracorporelle) car il peut être faussement négatif.

Depuis juillet 2015, en France ce dosage est exclu de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale et par conséquent non remboursé (DGOS JO 31.07.2015).

Autres tests biologiques et fonctionnels

Les autres tests biologiques fonctionnels (test de transformation lymphoblastique, test d'activation leucocytaire, test de cytotoxicité) ne sont pas recommandés.

Les tests et dosages suivants n'ont pas fait la preuve scientifique de leur efficacité diagnostique et de ce fait n'ont aucune indication ou utilité dans le diagnostic et la prise en charge de l'allergie ou de l'intolérance alimentaire : le dosage des IgG sériques anti-aliments, les tests de cytotoxicité cellulaire, les tests de transformation lymphoblastique, les dosages de métaux (minéralogramme), les dosages des peptides urinaires, les analyses de cheveux.

Tests de provocation orale et de provocation labiale

Seul le test de provocation orale (TPO) standardisé, en simple ou double aveugle, est capable de confirmer une réelle allergie alimentaire et de la différencier d'une simple sensibilisation. Il permet d'établir un lien de causalité en reproduisant les symptômes avec l'aliment suspecté.

Un test est considéré comme positif lorsque les symptômes sont observés de quelques minutes à quelques heures (parfois 48 heures) après l'ingestion de l'aliment. Son intérêt est aussi de déterminer la dose minimale à laquelle la réaction se produit, sachant que celle-ci est variable d'un sujet à l'autre. Ce test, qui n'est jamais réalisé en première intention, doit s'effectuer en milieu hospitalier, en raison du risque de réaction anaphylactique sévère, permettant une surveillance médicale stricte dans les 10 à 24 heures qui suivent l'ingestion. Il est ainsi contre indiqué si l'allergie alimentaire s'est révélée par une anaphylaxie aiguë.

En pratique, l'aliment est lyophilisé et administré à doses progressivement croissantes sous forme de gélules afin de ne pouvoir être différencié du placebo. Le TPO n'est généralement pas proposé lorsque le prick-test ou les IgE spécifiques sont très positifs ou lorsqu'il existe des antécédents de choc anaphylactique, de bronchospasme ou d'œdème de Quincke.

Le test de provocation labiale (TPL) consiste à déposer l'aliment suspecté au contact de la muqueuse à l'angle externe de la lèvre inférieure. Les critères de positivité présentent 5 stades, une réaction d'au moins de stade 3 (urticaire de la joue et du menton) survenant dans le quart d'heure qui suit permettant de considérer le TPL comme positif. Ce test n'entraînant pas de réaction générale, il a l'avantage de ne justifier qu'une heure de surveillance. En cas de négativité (sensibilité de 77 %), le test de provocation orale reste la référence.

Diagnostic des allergies alimentaires à manifestations digestives de mécanisme non IgE-médié

Il repose principalement sur la présentation clinique (symptômes, délai d'apparition, évolution), l'absence d'IgE spécifiques détectables vis-à-vis de l'aliment suspect et éventuellement la présence de signes histologiques sur les biopsies de la muqueuse digestive.

Les patch tests, utilisés pour le diagnostic des manifestations allergiques par hypersensibilité retardée, consistent à laisser l'aliment au contact de la peau, sous occlusion, pendant 24 heures, la lecture se faisant au bout de 72 heures. Ils ne sont actuellement pas recommandés en raison de leurs sensibilité et spécificité insuffisantes.

Principes thérapeutiques

Le régime d'éviction du (ou des) aliment(s) incriminé(s) est le seul traitement préventif efficace et peu coûteux de l'allergie alimentaire. Cette éviction nécessite une identification précise du ou des allergènes en cause afin d'éviter des régimes alimentaires abusivement restrictifs et déséquilibrés, sources de carences sévères, chez des patients polysensibilisés sans allergie vraie. L'éviction d'un certain nombre d'allergènes présents dans la composition de nombreuses préparations est parfois difficile et requiert une attention toute particulière vis-à-vis de la lecture des étiquetages des produits. La prise en charge par une diététicienne spécialisée est de ce fait le plus souvent nécessaire, afin d'assurer un régime d'éviction efficace, tout en maintenant un régime alimentaire équilibré. Par ailleurs, la crainte de l'aliment caché est une préoccupation quotidienne du patient allergique qui doit faire face à l'insuffisance de la réglementation sur l'étiquetage des préparations alimentaires industrielles, qui ne prend pas en compte les traces fortuites ou les contaminations accidentelles par l'allergène en cause.

Excepté pour certains allergènes comme l'arachide, dont l'allergie est durable, le régime doit être poursuivi un an avant de pouvoir envisager, pour certains allergènes, une réintroduction orale prudente sous contrôle médical.

En dehors de l'indispensable régime d'éviction, des traitements anti-allergiques comme les antihistaminiques, les stabilisateurs des mastocytes (ketotifène, cromoglycate de sodium) et les inhibiteurs de leucotriènes (montélukast) ont été proposés avec plus ou moins de succès pour limiter les conséquences d'une exposition accidentelle à l'allergène en cause. D'une manière générale, ces traitements ont pour objectif principal de limiter certains effets secondaires de l'allergie mais ne peuvent se substituer au régime d'éviction.

Enfin, les traitements reposant sur l'immunothérapie spécifique (ou désensibilisation spécifique) sont fréquemment utilisés dans le cadre des allergies respiratoires, leur efficacité étant moins encourageante dans la prise en charge des allergies alimentaires et doivent être assurés par des allergologues en milieu spécialisé.

Conclusion

L'allergie alimentaire est une entité clinique qui a été longtemps controversée en raison de la confusion avec les réactions d'intolérance alimentaire. Elle constitue actuellement un réel problème de santé publique, le nombre d'enfants et adultes concernés étant croissant au cours de ces dernières décennies.

Le diagnostic d'AA est difficile à faire et doit reposer sur une démarche rigoureuse associant généralement, sur un terrain atopique prédisposant, une histoire clinique compatible, des manifestations d'allure allergique et/ou des troubles digestifs rythmés par l'alimentation. L'association de ces éléments doit conduire le gastroentérologue à évoquer le diagnostic et à assurer les premières étapes diagnostiques.

Le diagnostic d'AA ne doit jamais être un "diagnostic de facilité", afin d'éviter d'imposer un régime d'éviction rigoureux, lourd et de ce fait inutile à un patient chez qui il n'est pas indiqué. À l'inverse, il est fondamental de ne pas méconnaître une allergie alimentaire vraie et de ne pas minimiser des symptômes, en apparence anodins mais qui masquent un réel danger vital.

Références

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabee J, *et al*. Population study of food allergy in France. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 133-40.
2. Mc Bride D, Keil T, Grabenhenrich L, *et al.* The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: Baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. Pediatr Allergy Immunol 2011; 23: 230-9.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):41-58.
4. Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, *et al*. DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018;6(5):379-88.
5. Sbihi H, Boutin RC, Cutler C, *et al.* Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. Allergy. 2019;74(11):2103-15.
6. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis Allergy. 2020;75:63-74.
7. De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. Aging Dis. 2017, 8, 162-75.
8. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, *et al.* Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy 1995; 50: 623-35.
9. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, *et al*. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. Allergo J Int 2015; 24: 256-93.
10. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. JAMA1992; 268: 2840-4.
11. Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Médecine et Hygiène 2000: 134-50.
12. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. Frontiers in immunology 2014, 5(179):1-8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00179. eCollection 2014.
13. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. All Asthma and Clin Immunology 2010;6(1):1-14. doi: 10.1186/1710-1492-6-1. doi: 10.1186/1710-1492-6-1.
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients 2015; 7: 4966-77. doi: 10.3390/nu7064966.
15. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. Gastroenterolog 2018; 154(3): 529–39 e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.040.
16. 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): 1930-7. doi:10.1136/gutjnl-2016-311964.
17. Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. Cah Nutr Diététique 2016 ; 51 : 248-58. http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2016.06.002
18. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:295-9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.15.
19. 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 ;Dec; 20(12):2876-87.e15. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.045.
20. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, *et al.* Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. Allergo J Int 2015 ; 24 : 256-93. doi: 10.1007/s40629-015-0074-0.
21. 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.
22. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis—Importance of Omega-5 Gliadin and HMW-Glutenin as Causative Antigens for Wheat-Dependent Exercise-Indu.ced Anaphylaxis. Allergology International. 2009;58:493-8. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0125.
23. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, *et al.* A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:912-7. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70438-0.
24. Dutau G, Rancé F. Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments. Rev Fr Allergol 2007; 47: 47-54.
25. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, *et al.* Investigation into the α-Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Sep-Oct;7(7):2348-2358.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.031.
26. Thomas H, Beaudouin E, Nguyen VM, *et al*. Anaphylaxie alimentaire à alpha-Gal : analyse des données du Réseau d'allergo-vigilance (RAV). Revue Française d'Allergologie 2016, 56 (3), 273. https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.02.025.
27. Chinuki Y, Morita E. Alpha-Gal-containing biologics and anaphylaxis. Allergology Internationnal 2019 ;68(3) :296-300.
28. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic oesophagitis. N Engl J Med 2004. Aug 26 ;351(9) :940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
29. Zerbib F, Berger A, Hagège H, *et al*. Recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte (SNFGE) – Texte court. HGOD 2024 ; 31 ;6 :563-74.
30. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142(7):1451-9 e1;quiz e14-5.
31. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, *et al.* Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol 2013;131:797-804. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.664.
32. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62(1): 36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865.
33. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). Allergy Clin Immunol 2004; 113(1):11-28.
34. Zhang L, Duan L, Ding S, *et al*. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. Scand J Gastroenterol. 2011; 46(9): 1074–80. doi: 10.3109/00365521.2011.579998.
35. Zammit SC, Cachia M, Sapiano K, Gauci J, Montefort S, Ellul P. Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? Annals of Gastroenterol 2018; 31: 475-80. doi: 10.20524/aog.2018.0263.
36. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002; 141(4): 576-81. doi: 10.1067/mpd.2002.127663.
37. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medecine 1970; 49(4): 299-319. doi: 10.1097/00005792-197007000-0000.
38. Diaz del Arco C, Taxonera C, Estrada Munoz L, Olivares D, Fernandez Acenero MJ. Eosinophilic colitis: experience in a large tertiary hospital. Rom J Morphol Embryol 2017; 58(3): 783–9.
39. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. World J Gastroenterol 2003; 9: 2813-6.

40. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(4): 425-7. doi: 10.1097/00042737-200104000-00021.

41. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. Dig Liver Dis 2006; 38: 55-9. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.013.

42. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, *et al.* Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. Am J Gastroenterol 2002; 97(4): 1072-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05643.

43. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, *et al*. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Work-group Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111-26. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.

44. Miceli Sopo S, d'Antuono A, Morganti A, Bianchi A. Food protein-induced syndrome due to oyster ingestion. Israel Med Ass J 2015;17:188-9.

45. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Bahceci Erdem S, *et al.* Risk factors influencing tolerance and clinical features of food protein-induced allergic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:574-9, http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002629

46. Monneret-Vautrin DA, Kanny G, Frémont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: advantages, disadvantages and future perspectives. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003 Apr ;35(4) :113-9.

47. Chabane H, Apoil PA, Castelain C, *et al*. Recommandations de bonne pratique de prescription et d'interprétation de la biologie de l'allergie : démarche méthodologique d'actualisation 2018 par le groupe de travail de la Société française d'allergologie. Revue Française d'allergologie 2018 ? Vol 58 ; 3 : 293.

5

Les cinq points forts

- Il est important de distinguer l'allergie alimentaire faisant intervenir des mécanismes immunologiques IgE médiés correspondant à l'allergie immédiate, ou non IgE médiés à l'origine de manifestations digestives à type d'entéropathie et l'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique ou enzymatique.
- Les principales allergies alimentaires IgE médiées sont le syndrome d'allergie orale, la gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates, l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique et le syndrome d'alpha-gal.
- Chez l'adulte, les principales allergies alimentaires non IgE médiées sont les pathologies digestives à éosinophiles (œsophagite, entérocolite) et le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA).
- La sensibilité au blé non cœliaque se caractérise par un tableau de syndrome de l'intestin irritable lié à la consommation de gluten et d'autres composants du blé tels que les FODMAPs (fructane) et régressant à leur éviction ; son diagnostic est retenu après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque.
- La démarche diagnostique d'une allergie alimentaire IgE médiées nécessite un interrogatoire minutieux et la recherche d'une sensibilisation par la réalisation de tests cutanés et de dosages d'anticorps spécifiques anti-aliment, un test de provocation orale pouvant être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique

Gautier CHENE

1 : Département de Gynécologie, Hôpital Femme Mère Enfant, HFME, 59 boulevard Pinel, Université de Lyon - 69000 Lyon (France)
2 : Université Claude Bernard Lyon 1, EMR 3738 - 69000 LYON (France)
chenegautier@yahoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales étiologies
- Connaître les critères diagnostiques permettant de retenir une origine gynécologique aux douleurs abdominales chroniques
- Connaître les examens paracliniques et la stratégie de leur mise en œuvre
- Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique de l'endométriose et du syndrome de congestion pelvienne

MOTS-CLÉS

Douleur pelvienne ; Endométriose ; Syndrome de congestion pelvienne ; Adénomyose ; Fibromes.

LIENS D'INTÉRÊT

Laboratoire Gedeon Richter ; Laboratoire Organon

ABRÉVIATIONS

Convergences PP : Convergences in Pelvi-perineal Pain ;
CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français ;
PMA : Procréation Médicalement Assistée ;
HAS : Haute Autorité de Santé ;
GnRH : Gonadotropin-releasing hormone ;
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens ;
TENS : neurostimulation électrique transcutanée ;
FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Introduction

Les douleurs abdominales sont un des symptômes les plus présents en gynécologie motivant de 20 à 40 % des consultations lorsqu'elles sont **chroniques** (par définition présentes depuis **au moins 3 mois**) et plus de 60 % des consultations d'urgence lorsqu'elles sont aiguës (1-3).

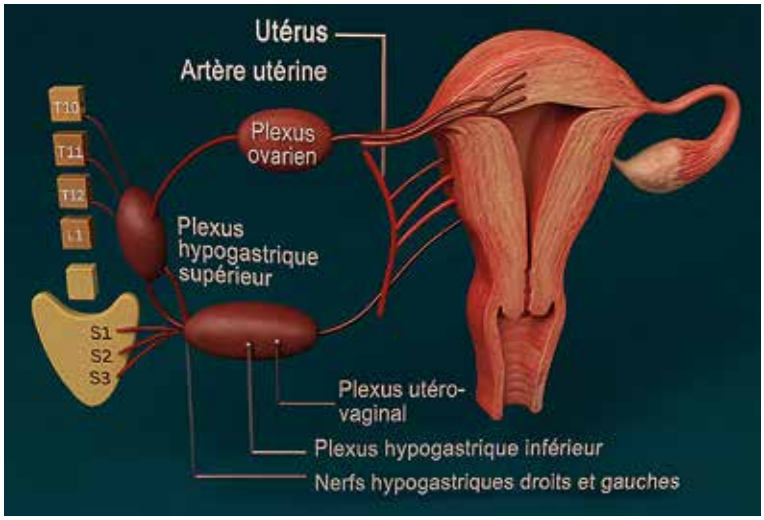
On les associe souvent aux localisations pelviennes et périnéales sous forme de douleurs **abdomino-pelvi-périnéales** en raison de leur localisation souvent diffuse au niveau de la sphère gynécologique (abdomino-pelvi-périnéale) mais aussi de leurs irradiations dans ces mêmes zones anatomiques. Si les mécanismes physiopathologiques peuvent être différents, en relation directe avec la zone lésionnelle, leur prise en charge symptomatique et parfois étiologique est finalement assez proche comme nous le décrirons ci-dessous. D'un point de vue neurologique, les mécanismes sont bien souvent multiples intégrant à la fois **la zone anatomique lésionnelle**, mais aussi **des phénomènes de sensibilisation centrale et périphérique**, avec des retentissements marqués en termes d'altération de la qualité de vie : la prise en charge peut être **complexe et multimodale** (en termes de traitements médicamenteux, chirurgicaux et soins de support mais aussi des médecins et professionnels paramédicaux qui interviendront).

Innervation sensitive pelvienne et implications cliniques

Le muscle élévateur de l'anus est la limite séparant le pelvis au-dessus, du périnée en dessous. **L'innervation sensitive pelvienne** est sous la seule dépendance du **système sympathique** alors que vont interagir le système somatique avec le nerf pudendal et le système sympathique pour le périnée (1, 2).

Le col utérin et les 2/3 inférieurs du corps de l'utérus sont innervés par les **racines sacrés de S1 à S3** *via* le plexus hypogastrique inférieur alors que **le 1/3 distal et le fond de l'utérus** sont innervés par les **racines thoraciques de T10 à T12** *via* le plexus hypogastrique supérieur (cf. schéma 1) (4). Ces éléments sont très importants à prendre en compte avec des conséquences cliniques et thérapeutiques : la réalisation d'un bloc anesthésique pour le col utérin et les 2/3 inférieurs du corps de l'utérus nécessitera un **bloc paracervical** (injec-

Figure 1 : innervation sensitive de l'utérus.
Figure modifiée d'après Skensved (4)



tion d'anesthésiques locaux en paracervical) alors que le bloc anesthésique du fond utérin nécessitera la réalisation d'un **bloc fundique** (réalisé en pratique par voie hystéroscopique). (Figure 1)

La douleur viscérale a une topographie pariétale, le plus souvent en regard de l'organe. Pour compliquer le tout, la proximité anatomique des différents organes pelviens innervés par des fibres voisines rendent difficile le diagnostic lésionnel précis : une appendicite, une grossesse extra-utérine droite et une torsion d'annexe droite vont entraîner une douleur en fosse iliaque droite. Se surajoutent les irradiations douloureuses et le fait que dans 15 % des cas la latéralisation des douleurs peut être du côté opposé à la lésion organique. L'examen clinique est évidemment toujours indispensable mais l'imagerie (notamment l'échographie pelvienne par voie abdominale et/ou vaginale et dans certains cas l'IRM pelvienne) l'est également.

Douleurs pelviennes chroniques et sensibilisation centrale

Il arrive bien souvent que les douleurs pelviennes chroniques d'origine gynécologique s'accompagnent d'un **phénomène de sensibilisation** centrale (3). Ainsi, malgré un traitement étiologique approprié (par exemple un traitement hormonal dans le cadre d'une endométriose), des douleurs continuent à se manifester mais elles ont des caractéristiques particulières : **allodynie** (perception douloureuse à un stimulus indolore comme le toucher), **hyperalgie** (perception douloureuse excessive à un stimulus douloureux comme la pression), **l'expansion spatiale de la zone douloureuse**, **douleur persistante et rémanente** après arrêt du stimulus, discordance entre l'importance des douleurs ressenties et une imagerie/clinique rassurante, manifestations douloureuses au niveau d'organes de voisinage (appareil urinaire ou digestif). Ce syndrome de sensibilité centrale est complexe et difficile à diagnostiquer. Le groupe d'étude de Convergences PP (Convergences in Pelvi-perineal Pain est une société pluridisciplinaire qui a pour but d'étudier et de promouvoir les connaissances sur les douleurs pelvi-périnéales chroniques. Le lien internet est le suivant : https://www.convergencespp.com) a établi un outil clinique simple, reproductible et utilisable chez les patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques dont les symptômes apparaissent disproportionnés par rapport aux éléments lésionnels constatés par les examens cliniques et paracliniques (cf. schéma 2). **Un score supérieur ou égal à 5 permet de confirmer le diagnostic de sensibilisation** avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 87 % (5). La présence d'une sensibilisation nécessite le recours à une prise en charge spécifique et bien souvent pluridisciplinaire et multimodale. (Figure 2)

Figure 2 : score de sensibilisation pelvienne de Convergences PP (3, 5)

Ce score est un outil diagnostic permettant d'identifier une sensibilisation pelvienne.
Il est utilisable chez les patients présentant des douleurs pelvi-périnéales évoluant depuis plus de 3 mois, dont les symptômes apparaissent disproportionnés par rapport aux éléments lésionnels constatés par les examens cliniques et complémentaires.

	SPHÈRE URINAIRE BASSE	SPHÈRE DIGESTIVE BASSE	SPHÈRE GÉNITO-SEXUELLE	SPHÈRE CUTANÉO-MUQUEUSE	SPHÈRE MUSCULAIRE	SCORES
ABAISSEMENT DES SEUILS	☐ Douleurs influencées lors du remplissage vésicale et/ou la miction	☐ Douleurs influencées lors de la distension et/ou de la vidange rectale (matière gaz)	☐ Douleurs influencées lors de l'activité sexuelle	☐ Allodynie pelvi-périnéale (impossibilité d'utiliser des tampons, intolérance au port des sous-vêtements serrés)	☐ Présence de points gachette pelviens (piriforme, obturateurs interne, élévateurs de l'anus)	/5
DIFFUSION TEMPORELLE	☐ Douleurs post-mictionnelles	☐ Douleurs post-défécatoires	☐ Douleurs persistantes après l'activité sexuelle			/3
VARIABILITÉ DES SYMPTÔMES	☐ Variabilité de l'intensité douloureuse (évolution par périodes, évolution en dents de scie) et/ou de la topographie douloureuse					/1
SYNDROMES ASSOCIÉS	☐ Migraine et/ou céphalées de tension et/ou fibromyalgie et/ou syndrome de fatigue chronique et/ou syndrome de stress post-traumatique et/ou syndrome des jambes sans repos et/ou SADAM et/ou intolérances multiples aux produits chimiques					/1
					Score total de sensibilisation pelvienne	/10

Approche diagnostique

L'anamnèse et l'examen clinique vont permettre d'orienter le diagnostic. Il est également fondamental d'apprécier le retentissement fonctionnel aussi bien au niveau professionnel, familial que sexuel. Le type de douleur, son intensité (en fonction du cycle menstruel chez les femmes non ménopausées) évaluée avec une échelle visuelle analogique, sa localisation, les bilans sanguins et radiologiques déjà réalisés, les traitements (et leurs résultats) déjà utilisés, doivent être précisés. Les signes associés sont fondamentaux (1, 2) :

- Les **dyspareunies** (douleurs pendant les rapports sexuels) :
  - Les **dyspareunies superficielles** : encore appelées dyspareunies d'intromission, elles seront plutôt en faveur d'une pathologie périnéale (traumatiques, dermatologiques comme le lichen scléreux atrophique relevant de dermocorticoïdes ou hormonales comme la sécheresse vaginale lors de la ménopause).
  - Les **dyspareunies profondes** : elles orientent soit vers une pathologie pelvienne comme l'endométriose, l'adénomyose, le syndrome de congestion pelvienne, les fibromes soit vers une pathologie pelvi-périnéale comme le prolapsus génito-urinaire ou bien encore vers un syndrome de Masters et Allen chez les femmes multipares (douleurs abdomino-pelvienne permanente exacerbées à la fatigue et à la station debout en lien avec une déchirure du ligament large, le plus souvent suite à un accouchement traumatique ; le traitement est chirurgical).
- Les **dysménorrhées** (douleurs pendant les menstruations) : les dysménorrhées ont une prévalence élevée jusqu'à 50 % et doivent faire l'objet d'investigations.
  - **Douleurs de règles de la jeune fille** : l'idée reçue et trop longtemps admise qu'il est « normal » d'avoir des douleurs pendant les règles doit impérativement être combattue. Les spasmolytiques et/ou les antalgiques de pallier 1 doivent être proposées pour soulager les douleurs spasmodiques. Le recours à une contraception orale œstrogéno-progestative peut également être envisagée. Il est également essentiel de rassurer la jeune fille et ses parents sur le fait que douleur légère à modérée ne signifie pas endométriose.
  - **Dysménorrhées primaires** : fréquentes chez les adolescentes dans 30 à 50 % des cas, elles peuvent être associées à un syndrome prémenstruel (congestion pelvienne et douleurs pelviennes quelques jours avant les menstruations). Les douleurs sont le plus souvent de siège centro-pelvien avec des irradiations postérieures sacrés et inférieurs périnéales. Les spasmolytiques, les antalgiques de pallier 1 à 2, les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être proposées Le recours à une contraception orale œstrogéno-progestative peut également être envisagée. Là encore, il est utile de rassurer et de n'évoquer une pathologie comme l'endométriose que devant l'échec de la prise en charge et la persistance des dysménorrhées.
  - **Dysménorrhées secondaires** : elles apparaissent soudainement au cours de la vie génitale d'une patiente. L'interrogatoire policier doit rechercher des signes associés. Les ménorragies associées (menstruations abondantes et prolongées) vont orienter vers une adénomyose (endométriose de l'utérus) ou des fibromes. Les dyspareunies associées sont en faveur d'une endométriose. Il ne faut pas non plus oublier les problématiques carcinologiques (métrorragies post-coïtale et dysménorrhées en faveur d'une pathologie cancéreuse du col utérin, ménorragies et dysménorrhées en faveur d'une pathologie cancéreuse endométriale). Si elles restent isolées, il faudra évoquer une pathologie ovarienne comme des dystrophies kystiques, ou bien un syndrome de congestion pelvienne.
- **Les douleurs pelviennes non cycliques** : elles sont très souvent associées aux tableaux douloureux chroniques, potentiellement en lien avec le syndrome d'hypersensibilisation et justifient un traitement de fond (antalgique, hormonal…) et une prise en charge multidisciplinaire.

L'examen clinique reste indispensable et doit faire l'objet d'une information éclairée auprès de la patiente (comment l'examen se déroule-t-il, pourquoi faire un examen clinique…). La Charte du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français CNGOF a été éditée en 2021 et doit être scrupuleusement respectée. Il va de soi qu'il faut savoir sursoir à cet examen (notamment pelvien avec spéculum et/ou toucher vaginal) en cas de refus de la patiente ou de douleurs importantes qui seraient exacerbées lors de l'examen génital. (Figure 3)

Les examens paracliniques biologiques seront adaptés en fonction de l'étiologie suspectée.

Les examens radiologiques sont indispensables et permettront de confirmer la suspicion clinique :

- **L'échographie abdomino-pelvienne par voie abdominale** : elle est indispensable. Étant non invasive, indolore, sans danger en cas de grossesse et non irradiante, elle est l'examen de choix qui doit toujours être réalisée en première intention.
- **L'échographie endovaginale** : elle complètera l'échographie abdominale après accord de la patiente et uniquement chez les patientes non vierges. Elle offre l'intérêt d'être directement au contact de la sphère gynécologique utérus-trompes de Fallope-ovaires et offre une meilleure visibilité de ces structures chez les patientes obèses.
- **L'IRM pelvienne** : c'est un examen de deuxième intention qui sera indiquée en fonction des résultats de l'échographie.

La cœlioscopie diagnostique n'a quasiment plus sa place à ce stade étant donnée la pertinence diagnostique des échographie 2D, 3D/4D, et des IRM pelviennes.

Figure 3 : Charte de la consultation en gynécologie-obstétrique (2021)

Charte de la consultation en gynécologie ou en obstétrique

- **La consultation en gynécologie ou en obstétrique n'est pas une consultation comme les autres puisqu'elle touche à l'intimité des patientes.**
- Le praticien, médecin ou sage-femme, conduit la consultation avec bienveillance et respect, en gardant à l'esprit la particularité de cette consultation et les besoins d'écoute et de dialogue.
- **L'examen clinique n'est pas systématique. Par exemple, il n'est pas conseillé lors de la première consultation d'une jeune femme pour contraception, en l'absence de symptômes.**
- **L'examen clinique est précédé d'une explication sur ses objectifs et ses modalités. Si la femme désire ne pas être examinée, elle est invitée à en faire part en début de consultation.**
- **L'examen fournit des renseignements que l'imagerie ne peut pas apporter (comme l'état de la vulve, du vagin et du col, la mobilité des organes pelviens, la contraction des muscles ou la cartographie des zones douloureuses et la typologie des douleurs, ou encore l'origine de saignements ou de pertes).**
  Il permet aussi la pratique de prélèvements (frottis, examens bactériologiques).
- **L'accord oral de la femme est recueilli avant tout examen clinique.**
- **La femme doit pouvoir se dévêtir à l'abri des regards, dans le respect de sa pudeur.**
- **La personne examinée peut être assistée par l'accompagnant de son choix.**
- **L'examen peut comporter une palpation des seins, une palpation abdominale, un toucher vaginal avec gant ou doigtier, et l'usage de matériels médicaux tels qu'un spéculum ou une sonde endovaginale. Dans certains cas, le recours à un toucher rectal après explications peut être justifié.**
- **L'examen doit pouvoir être interrompu dès que la patiente en manifeste la volonté. Aucune pression, en cas de refus, ne sera exercée sur elle ; il convient alors de l'informer de l'éventuelle nécessité d'un nouveau rendez-vous pour réaliser l'examen, si celui-ci est indispensable, et de l'informer des limites diagnostiques et thérapeutiques que cette absence d'examen clinique peut entrainer.**
- **À l'hôpital ou en cabinet de ville, pour former les soignants de demain, un étudiant est susceptible d'assister à la consultation ; la présence d'un tiers, soignant, est soumise au consentement de la femme. Tout geste médical ou examen clinique éventuel pratiqué par l'étudiant est également subordonné à l'accord de la personne examinée.**
- **Les termes de cette charte s'appliquent à toutes les explorations d'imagerie gynécologiques (telles les échographies endovaginales, les colposcopies, les hystéroscopies, les hystérographies, les hystérosonographies, les bilans urodynamiques…), qui doivent également respecter la pudeur de la femme.**

Les tableaux cliniques principaux

1/ L'endométriose

L'endométriose est définie par la présence ectopique de tissus glandulaires et stromals endométrials en dehors de la cavité utérine et affecte 10 à 15 % de la population féminine en âge de procréer (6). Parmi les patientes consultant pour infertilité, la prévalence de l'endométriose serait de 20 à 50 %. Les mécanismes physiopathologiques restent débattus avec trois théories principales : le reflux tubaire permenstruel (qui expliquerait probablement la majorité des cas d'endométriose abdomino-pelvienne), la dissémination hématogène (qui pourrait expliquer les rares formes d'endométriose pulmonaire) ou encore la transformation métaplasique. (Figure 4)

Longtemps sous-diagnostiquée avec un retard diagnostique significatif d'au moins 7 années d'errance entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, elle est depuis quelques années davantage médiatisée permettant de prendre en charge rapidement les femmes qui en souffrent mais créant aussi des raccourcis néfastes (« j'ai mal au ventre donc j'ai de l'endométriose ») et une surconsommation médicale inutile.

Elle peut apparaître dès l'adolescence et jusqu'à la ménopause.

Le diagnostic doit être suspecté devant l'association des trois D : **Dysménorrhées + Dyspareunie (profonde) + Douleurs pelviennes chroniques** auxquels peuvent s'ajouter deux autres D : **Dysurie** (en cas d'atteinte vésicale et/ou syndrome de sensibilisation) et **Dyschésie** (en cas d'atteinte intestinale et/ou syndrome de sensibilisation).

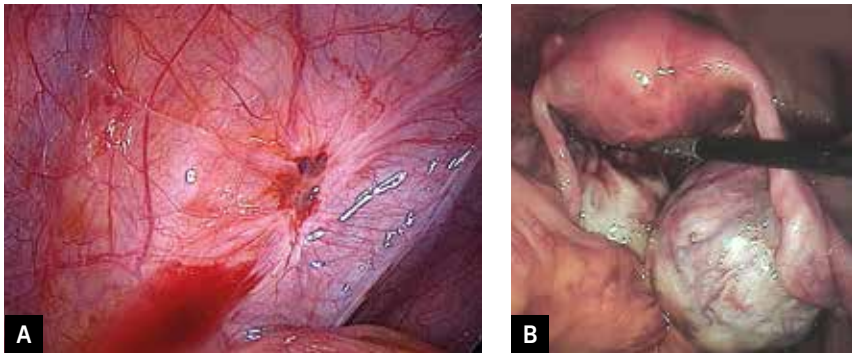
Les autres symptômes évocateurs peuvent être :

- Les douleurs scapulaires ou basithoraciques droites en cas d'atteinte de la coupole diaphragmatique droite ;
- Les ménorragies en cas d'adénomyose utérine (cf. *infra*) ;
- Les douleurs fessières ou des sciatalgies en cas de compression des racines sacrées ;
- L'hémoptysie en cas d'atteinte pulmonaire.

L'examen clinique n'est pas obligatoire car particulièrement douloureux chez des patientes douloureuses chroniques. D'une part, les examens échographiques et IRM sont suffisamment pertinents en termes de sensibilité et de spécificité pour décrire la localisation, taille et réponse au traitement des lésions d'endométriose. D'autre part, plusieurs procédures médicolégales sont en cours actuellement pour violences gynécologiques chez des femmes ayant été examinées. Cet examen clinique se discute probablement avant une prise en charge chirurgicale mais là encore le consentement éclairé de la patiente doit être obtenu et tracé dans le dossier clinique (7).

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention réalisée par un opérateur expert (gynécologue ou

Figure 4 : exemple de deux lésions différentes d'endométriose



Nous avons pu démontrer qu'il n'y a pas de corrélations anatomocliniques : des petites lésions peuvent être très douloureuses alors que de plus volumineuses lésions peuvent être peu douloureuses (6).

A : Endométriose minime

B : Endométriomes ovariens

radiologue) : elle permet de visualiser et mesurer les kystes endométriosiques ovariens (encore appelés endométriomes), l'adénomyose utérine associée, les nodules d'endométriose profonde au niveau des ligaments utérosacrés, de la vessie, du sigmoïde..., les endométrioses complexes avec sténose urétérale, hématosalpinx... Elle permet également de suivre ces patientes et d'apprécier la réponse au traitement médicamenteux et/ou chirurgical (7).

L'IRM abdomino-pelvienne reste un examen de deuxième intention très performant permettant une cartographie précise initiale et lors du suivi thérapeutique.

Les autres examens radiologiques seront envisagés uniquement en fonction de la localisation des lésions :

- Échographie endorectale ou hystérosonographie rectale ou coloscanner en cas d'atteinte digestive ;
- Cystoscopie, uroTDM, uroIRM en cas d'atteinte de l'appareil urinaire ;
- IRM diaphragmatique en cas de suspicion d'atteinte diaphragmatique.

Aucun bilan biologique n'est nécessaire à part un dosage de l'hémoglobine pour apprécier le degré d'anémie en cas d'adénomyose associée, et le bilan préopératoire si une chirurgie est envisagée.

Un test salivaire diagnostique (Endotest®) est en cours de validation par la Haute Autorité de Santé. Il permettrait de diagnostiquer l'endométriose en dosant des microARN spécifiques et pourrait être particulièrement intéressant chez les femmes suspectes d'endométriose avec imagerie normale. Une récente étude prospective multicentrique a déterminé que la spécificité et la sensibilité de ce test seraient de respectivement de 94 % et 97 % (8). Compte tenu du coût élevé de ce test (un peu plus de 800 € actuellement) d'une part et en raison de données cliniques encore préliminaires, la Haute Autorité de Santé a reconnu le caractère innovant et les performances diagnostiques du test pour les cas complexes ; celui-ci a actuellement vocation à être réalisé en 3e intention, après les examens cliniques et d'imagerie et ne peut pas remplacer le bilan échographique et IRM.

La cœlioscopie diagnostique n'a de place qu'en cas d'échec des traitements antalgiques et hormonaux.

On assiste actuellement à un changement de paradigme avec un recul de la place de la chirurgie grâce à des traitements médicamenteux de plus en plus efficaces : c'est le concept « **d'endometriosis life** » signifiant qu'il s'agit d'une maladie chronique jusqu'à la ménopause (voire même au-delà) (9). Le principe est de traiter médicalement au long cours, permettre l'obtention d'une grossesse (naturellement ou par PMA en cas d'infertilité) suivie de la reprise des traitements médicaux et limiter les chirurgies en raison de leur morbidité (9).

- **Traitement médical** : la HAS recommande de prendre en charge l'endométriose lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe :
  - Le traitement médical vise à obtenir une **aménorrhée secondaire** afin de bloquer l'activité ovarienne et stopper la progression des lésions mais aussi bloquer le reflux per-menstruel (cf. physiopathologie) pour éviter l'apparition de nouvelles lésions endométriosiques. Il repose sur des **traitements hormonaux** comme la contraception orale œstrogéno-progestative en continu, les microprogestatifs en continu, des progestatifs spécifiques de l'endométriose comme le dienogest, le stérilet hormonal ou l'implant contraceptif (10). En deuxième intention, un antagoniste de la GnRH (Relugolix) vient d'être récemment commercialisé (prescription par un gynécologue) (11).
  - **Le traitement antalgique** : les antalgiques de classe 1 à 3, les AINS, les soins de support, l'utilisation de TENS (neurostimulation transcutanée), la kinésithérapie, l'ostéopathie, la sophrologie sont associés au traitement hormonal pour améliorer la qualité de vie. Plus la maladie est complexe, plus la prise en charge sera pluridisciplinaire et multimodale avec les algologues, les généralistes, sages femmes, gastro-entérologues, chirurgiens...
- **Traitement chirurgical** : la chirurgie est indiquée en cas d'échec du traitement médical bien conduit ou en cas de désir de grossesse avec nécessité par exemple de reperméabiliser les trompes. Elle se fait idéalement par voie minimale invasive (cœlioscopie ou voie robotique) et consiste à réséquer les lésions d'endométriose par des équipes expérimentées (multidisciplinaire en fonction des organes touchés). L'indication de la chirurgie doit prendre en compte aussi bien le bénéfice attendu sur les symptômes que les risques de complications post-opératoires ;

La surveillance clinique et radiologique est indispensable jusqu'à la ménopause par des gynécologues, gynécologues-obstétriciens, chirurgiens gynécologues connaissant la pathologie. La surveillance peut se prolonger au-delà de la ménopause dans certains cas (risque de cancérisation ovarienne de certaines formes d'endométriose) (12).

Prise en charge pratique par le gastro-entérologue : Compte tenu de la fréquence de l'endométriose dans la population féminine en âge de procréer (10 à 15 %), toute douleur abdominale et/ou abdomino-pelvienne chronique doit faire évoquer un possible diagnostic d'endométriose. Un interrogatoire minutieux à la recherche des 3 D (dysménorrhées, dyspareunies profondes et douleurs pelviennes chroniques) et éventuellement la présence de dysurie et de dyschésie associées est fondamentale : leur présence est suffisante pour orienter la patiente vers un gynécologue. Il n'est pas nécessaire de prescrire le bilan échographique ou IRM. Il est important de rappeler que le test salivaire n'a pas sa place en première intention.

2/ le syndrome de congestion pelvienne

Le syndrome de congestion pelvienne pourrait concerner jusqu'à 30 % des femmes (1, 2, 13, 14). Il se caractérise par des douleurs pelviennes chroniques sans étiologie retrouvée persistant depuis au moins 6 mois. Les douleurs sont décrites à type de **pesanteur pelvienne ou de douleurs lombaires, permanente ou cyclique** (menstruelle ou prémenstruelle), non insomniante, augmentant en intensité en position debout et diminuant en position couchée, associée à des dyspareunies profondes et accentuées en post-coïtales. Il peut s'y associer une sensation de gonflement abdominal, une alternance constipation/diarrhée, des troubles urinaires à type de dysurie ou de cystalgie. Il concerne essentiellement des femmes multipares. Sa physiopathologie reposerait à la fois sur une dysrégulation du système neurovégétatif et sur des anomalies vasculaires à type de varices pelviennes (insuffisance veineuse pelvienne chronique) (1, 2).

L'examen clinique permet d'exclure d'autres pathologies gynécologiques. Il peut mettre en évidence des varices labiales et des membres inférieurs et/ou des hémorroïdes.

Les examens radiologiques (échographie pelvienne, IRM, angioscanner veineux, phlébographie) permettent d'exclure d'autres diagnostics. Une récente revue de la littérature montrait la présence de **varices pelviennes** notamment au niveau de la veine ovarienne gauche, des veines annexielles et des veines utérines et myométriales. L'étude Doppler peut objectiver un flux veineux ralenti (inférieur à 3 cm/seconde) et un reflux à la manœuvre de Valsalva (13).

Les traitements sont multidisciplinaires : symptomatiques avec veinotoniques, antalgiques et AINS ; embolisation radiologique, voire hystérectomie (en cas d'adénomyose associée) ; soins de support avec kinésithérapie, ostéopathie...

3/ adénomyose

Il s'agit d'une **forme d'endométriose intra-utérine** affectant 20 à 30 % des femmes en âge de procréer (15). Elle s'associe à l'endométriose dans 30 à 60 % des cas. Elle se manifeste par des **ménorragies, des dysménorrhées et des douleurs pelviennes chroniques.** On distingue deux formes : la forme focale et la forme diffuse (celle-ci est souvent responsable d'infertilité).

Le diagnostic positif est porté par l'échographie (aspect hétérogène du myomètre, épaississement du mur postérieur, images en flammèches) ou l'IRM.

En cas d'absence de désir de grossesse, le traitement médical hormonal visant à l'obtention d'une aménorrhée est indiquée. Des techniques minimales invasives de thermodestruction de l'endomètre sont possibles (en ambulatoire et sous anesthésie locale) mais dans ce cas, il n'y a plus de possibilité de grossesse.

En cas de désir de grossesse, il y a bien souvent prise en charge en PMA. En cas d'échec, des résections chirurgicales ou des adénomyolyses par radiofréquence d'adénomyose focalisée ont pu être réalisées avec succès. Malheureusement, si l'adénomyose est diffuse, il n'existe pas à ce jour de traitements efficaces pour obtenir une grossesse.

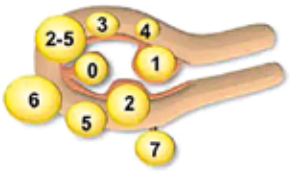
4/ les fibromes

Il s'agit de **tumeurs bénignes développées au dépend du myomètre** (16). Cette pathologie touche 30 % des femmes caucasiennes et près de 50 % des femmes d'origine africaine et caribéenne. Plus le nombre et la taille des fibromes est important, plus la douleur est importante. Il peut s'y associer des ménorragies en cas de localisation au niveau de l'endomètre.

Le diagnostic est clinique avec la palpation d'un utérus augmenté de taille, puis confirmé par l'échographie ou l'IRM. Les fibromes sont décrits selon leur localisation radiologique (classification radiologique des fibromes de la FIGO 2011). (Figure 5)

Figure 5

Système de sous-classification des léiomyomes



S – Sous-muqueux	0	Pédiculé, endocavitaire
	1	< 50 % intramural
A – Autres	2	≥ 50 % intramural
	3	Est en contact avec l'endomètre; 100 % intramural
	4	Intramural
	5	Sous-séreux, ≥ 50 % intramural
	6	Sous-séreux, < 50 % intramural
	7	Sous-séreux, pédiculé
	8	Autre (à préciser, p. ex. cervical, parasitaire)

Léiomyomes hybrides (affectent tant l'endomètre que la séreuse)	Deux des nombres sont liés par un trait d'union. Par convention, le premier de ces nombres désigne la relation avec l'endomètre, tandis que le deuxième désigne la relation avec la séreuse. Un exemple apparaît ci-dessous.	
	2-5	Simultanément sous-muqueux et sous-séreux, moins de la moitié du diamètre se trouvant à la fois dans la cavité endométriale et dans la cavité péritonéale

Cette classification radiologique a une incidence clinique et chirurgicale. Les fibromes de type 0 à 2 peuvent être pris en charge par voie vaginale hystéroscopique et sont responsables des ménorragies. Les autres fibromes seront opérés par voie abdominale (idéalement cœlioscopique ou robotique).

La prise en charge est symptomatique (antalgiques, correction de l'anémie), hormonale et souvent chirurgicale avec myomectomie ou polymyomectomie devant des douleurs et/ou des ménorragies importantes et/ou une infertilité. L'embolisation radiologique est une alternative possible. Des nouvelles techniques minimales invasives de myolyse par radiofréquence semblent particulièrement pertinentes (17).

5/ les douleurs post-opératoires chroniques

Toute chirurgie abdomino-pelvienne peut être à l'origine de douleurs post-opératoires (1, 2). Il s'agit volontiers de **douleurs neuropathiques souvent associées à des mécanismes de sensibilisation.** L'examen clinique peut mettre en évidence des zones gâchettes (trigger zone) au niveau des cicatrices (de cœlioscopie, laparotomie) mais aussi au niveau du matériel prothétique utilisé en gynécologie (prothèse vaginale pour les cures de prolapsus, bandelettes sous-urétrales pour les cures de fuites urinaires). De nouveaux arrêtés ministériels ont été pris récemment pour encadrer la problématique des prothèses utilisées en uro-gynécologie (18, 19). La prise en charge de la douleur doit être prise précocement idéalement en lien avec l'équipe d'algologie. Le retrait du matériel prothétique sera discuté en réunion pluridisciplinaire d'uro-gynécologie (18, 19).

Bien que sujet à débat, d'autres douleurs abdominales peuvent être en lien avec des **adhérences post-opératoires**. L'adhésiolyse par cœlioscopie peut être une option pertinente en l'absence d'autres étiologies.

Conclusion

Les douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique sont très fréquentes. Elles sont dominées par l'endométriose (+/- associée à l'adénomyose), le syndrome de congestion pelvienne et la pathologie fibromateuse. **Toute douleur cyclique, tout autre signe/symptôme gynécologique (dyspareunies, ménorragies...) doit faire évoquer une origine gynécologique et orienter la patiente vers un gynécologue.** Le diagnostic est clinique et toujours confirmé par l'échographie-IRM. La prise en charge est complexe, médicale et chirurgicale, répondant à la gêne fonctionnelle décrite par la patiente et à son éventuel désir de grossesse.

Références

1. Riant T. Comprendre les douleurs pelvi-périnéales chroniques en 2021. Douleurs 2021 : 22 : 75-93.
2. Fernandez H. Pelvic pains. EMC (2005 : 341-56.
3. Quistrebert-Davanne V, Hardouin JB, Riant T, Ploteau S, Rigaud J, Levesque A. Psychometric validation of convergence criteria PP. Progres Urol 2021 ; 31 : 1192-1200.
4. Skensved H. Global-local anaesthesia: combining paracervical block with intramyometrial prilocaine in the fundus significantly reduces patients' perception of pain during radiofrequency endometrial ablation (Novasure) in an office setting. Gynecol Surg 2012; 9: 207-212.
5. Levesque A, *et al*. Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pail (Convergences PP criteria): elaboration of a clinical tool based on formal expert consensus. Pain med 2018; 19: 2009-15.
6. Chene G, Jaffeux P, Lasnier C, Aublet-Cuvelier B, Matsuzaki S, Jardon K, *et al.* Are there anatomical and clinical correlations between minimal and deep endometriosis? Gyn Obstet Fertil 2008 ; 36: 17-22.
7. HAS. Prise en charge de l'endométriose. Recommandations de bonne pratique. 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
8. Bendifallah S, Roman H, Suisse S, Spiers A, Petit E, *et al.* Validation of a microRNA signature for endometriosis. NEJM Evid 2025; 4: EVIDoa2400195.
9. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol 2019: 15: 666-82.
10. Fernandez H, Agostini A, Baffet H, *et al*. Update on the management of endometriosis-associated pain in France. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2023; 52: 102664.
11. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, *et al*. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis -associated pain: two replicate phase 3, randomized, double-blind studies 'SPIRIT 1 and 2). Lancet 2022; 399: 2267-79.
12. Chene G, Caloone J, Moret S, Le Bail Carval K, *et al*. Is endometriosis a precancerous lesion? Perspectives and clinical implications. Gynecol Obstet Fertil 2016; 44: 106-12.
13. Moore S, Griffin CP, Kirkpatrick C, Reeve R. A narrative review to investigate ultrasound findings associated with female pelvic congestion syndrome. Ultrasound 2025: 1-10.
14. Weinschenk S, Selcuki NFT, Strowitzki T, Gerhardt A, Zivanovic O, Feisst M. Chronic pelvic pain syndrome in women: clinical covariates and comorbidity patterns. Pain Ther 2025:
15. Santulli P, Vannuccini S, Bourdon M, Chapron C, Petraglia F. Adenomyosis: the missed disease. Reprod Biomed Online 2025; 50: 104837.
16. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine Fibroids. N Engl J Med 2024; 391: 1721-33.
17. Gemesi TS, Lum D, Atashroo D, Chao L. Minimally invasive and ablative therapies for symptomatic uterine fibroids: a narrative review. Curr Opin Obstet Gynecol 2025; 37: 346-52.
18. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051533101
19. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051533139

5

Les cinq points forts

- La plupart des douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique peut s'accompagner d'un phénomène de sensibilisation centrale nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire et multimodale.
- Toute douleur abdominale rythmée par le cycle menstruel et tout symptôme gynécologique (dyspareunies, ménorragies...) doivent faire orienter d'emblée la patiente vers un gynécologue.
- L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen paraclinique de référence dans la prise en charge diagnostique des douleurs abdominales chroniques d'origine gynécologique.
- La triade Dysménorrhées, Dyspareunies profondes et Douleurs pelviennes chroniques (les 3 D) doit faire évoquer le diagnostic d'endométriose.
- Le syndrome de congestion pelvienne se caractérise par des dyspareunies profondes et des douleurs à type de pesanteur pelvienne augmentant en position debout et en post-coïtal et diminuant en position couchée.

Maldigestion et malabsorption digestive chez l'adulte

Chloé MELCHIOR

Université de Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR 1073, Nutrition, Inflammation et axe microbiote-intestin-cerveau, CHU de Rouen, service d'hépato-gastroentérologie, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN (France)

Chloe.melchior@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes physiologiques de la digestion et de l'absorption
- Connaître les éléments diagnostiques évocateurs
- Savoir hiérarchiser les examens complémentaires
- Savoir identifier les causes rares
- Connaître les traitements des complications

LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Maldigestion ; Malabsorption ; Diarrhée chronique.

ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ;
GLP : Glucagon-like peptide ;
Ig : Immunoglobulines ;
IMC : Indice de masse corporelle ;
VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Introduction

La maldigestion est définie comme une hydrolyse défectueuse des macronutriments en composants moléculaires de petite taille absorbables. La malabsorption est définie comme une altération de la capacité à absorber les nutriments à travers la muqueuse intestinale et à atteindre la circulation sanguine ou les vaisseaux lymphatiques (*table 1*). Leurs complications cliniques étant similaires, le terme malabsorption est le plus souvent utilisé en pratique clinique et sera utilisé tout au long du manuscrit (1).

Les mécanismes d'absorption étant nombreux et multiformes, impliquant plusieurs parties du tractus gastro-intestinal, la compréhension détaillée de la malabsorption et de ses causes nécessite également une bonne compréhension de la physiologie de la digestion et de l'absorption. Dans les dernières années, nous sommes passés de l'identification des syndromes de malabsorption à ceux des maladies causant une malabsorption. Les causes de malabsorption ont évolué dans le temps avec la quasi-disparition de certaines maladies comme la sprue tropicale et tuberculose intestinale, qui ont été remplacées par d'autres maladies comme les entéropathies médicamenteuses, la maladie cœliaque et la maladie de Crohn.

Table 1 : Définitions

Mots à définir	Définitions	Exemples
Maldigestion	Hydrolyse défectueuse des macronutriments en composants moléculaires de petite taille absorbables	Maldigestion du lactose
Malabsorption	Altération de la capacité à absorber les nutriments à travers la muqueuse intestinale et à atteindre la circulation sanguine ou les vaisseaux lymphatiques	Maladie cœliaque

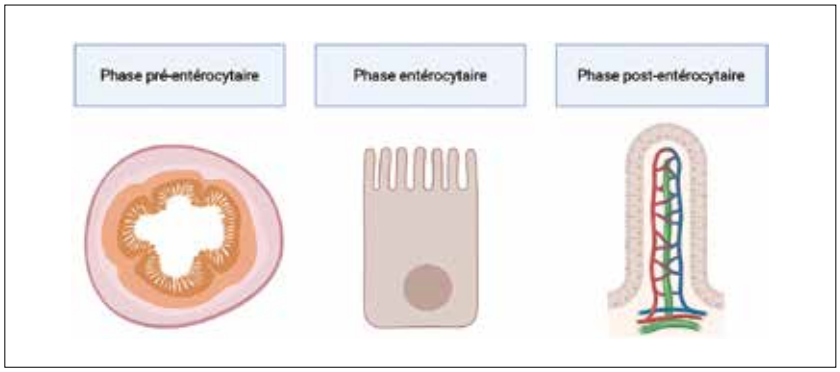
La malabsorption est un syndrome complexe avec de multiples manifestations cliniques. La diarrhée et la stéatorrhée sont considérées comme les manifestations principales de la malabsorption, alors qu'elles ne constituent qu'une partie du large spectre des manifestations cliniques, pouvant aller de l'absence de symptôme aux atteintes systémiques. Le défi le plus difficile pour tout médecin est de savoir évoquer une suspicion de malabsorption lors de l'interrogatoire du patient.

Rappels physiologiques

L'absorption intestinale se déroule en trois phases : la phase pré-entérocytaire, la phase entérocytaire et la phase post-entérocytaire (*figure 1*) (1). Au cours de la phase luminale ou pré-entérocytaire, les protéines et les glucides sont hydrolysés en acides aminés et sucres simples et les lipides sont solubilisées par les sels biliaires en micelles. La motricité joue alors un rôle important pour mélanger le chyme (produit de la digestion gastrique du bol alimentaire lorsqu'il arrive dans le duodénum) avec les enzymes nécessaires à cette hydrolyse. La phase muqueuse ou entérocytaire est composée de l'activité enzymatique hydrolase de la bordure en brosse et du transport des nutriments à travers le pôle apical des entérocytes vers l'intérieur de la cellule. Cette phase est permise grâce à l'importance de la surface d'absorption (villosités qui représentent la surface d'un court de tennis). Enfin, la phase post absorptive ou post-entérocytaire consiste au passage des nutriments au niveau du pôle basal des entérocytes vers le système lymphatique et la circulation sanguine. L'atteinte de chacune de ces phases peut résulter en une malabsorption (*table 2*).

La digestion et l'absorption des nutriments sont spécifiques à chaque classe de macronutriments et détaillée ci-après pour les glucides, les protéines et les lipides (2).

Figure 1 : Les trois phases de l'absorption intestinale



Digestion et absorption des glucides *(figure 2)*

Les glucides sont ingérés sous différentes formes : l'amidon (polymères de glucose), les disaccharides (sucrose et lactose) et monosaccharidiques (fructose et sorbitol), et les polyosides (cellulose). La digestion des glucides est amorcée par l'alpha-amylase salivaire qui hydrolyse les liaisons glucidiques alpha 1-4 des amidons. Son action s'arrête dans l'estomac car elle est inactivée à pH acide. L'alpha-amylase pancréatique hydrolyse les amidons en sucres simples (glucose, maltose) et en dextrines. Cette hydrolyse est complétée par :

Table 2 : Causes de malabsorption selon le mécanisme physiopathologique

Phase	Mécanisme physiopathologique impliqué	Causes
Phase pré-entérocytaire	Hydrolyse enzymatique des nutriments	Insuffisance pancréatique exocrine (pancréatite chronique, résection pancréatique, adénocarcinome pancréatique, mucoviscidose)
	Mélange du chyme	Troubles moteurs (diabète, entéropathie, amylose), post chirurgie bariatrique (By-pass)
	Formation des micelles	Diminution de la synthèse et de la sécrétion des acides biliaires (cirrhose, obstruction biliaire), malabsorption des acides biliaires (résection de l'iléon terminal, gastrectomie), déconjugaison des acides biliaires (pullulation bactérienne endoluminale)
Phase entérocytaire	Activité hydrolase de la bordure en brosse	Malabsorption du lactose et du fructose
	Transports des nutriments	Défaut héréditaire du transport des acides aminés
	Surface d'absorption	Syndrome du grêle court, fistule à haut débit, maladie de Crohn, maladie cœliaque, entéropathie étendue, lymphome diffus de l'intestin grêle, maladies infectieuses (maladie de Whipple, Giardiase, Sprue tropicale, VIH, Anguillulose, cryptosporidiose, tuberculose), entérite radique, ischémie mésentérique chronique, déficit immunitaire commun variable, entéropathie médicamenteuse (olmesartan, AINS, azathioprine, mycophénolate, méthotrexate, chimiothérapie, immunothérapie, maladie du greffon contre l'hôte), gastroentérite à éosinophiles, mastocytose, amylose, gastrite atrophique auto-immune
Phase post-entérocytaire	Système lymphatique	Congénital (lymphangiectasies intestinales), acquis (radiation, lymphome), entéropathie avec fuite de protéines, maladies causant une rupture de la barrière intestinale avec ou sans perte de substance muqueuse

- la maltase membranaire qui convertit les dextrines et le maltose en glucose ;
- l'isomaltase qui hydrolyse le sucrose en glucose et fructose ;
- et la lactase de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.

Les monosaccharides résultants sont ensuite absorbés par voie intercellulaire (mécanisme passif) ou transcellulaire par l'intermédiaire de transporteurs actifs (transporteurs du glucose ou GLUT). Les glucides non digérés sont métabolisés par fermentation par les bactéries coliques avec production de gaz et d'acides gras à chaîne courte qui seront utilisés comme substrat des colonocytes.

Digestion et absorption des lipides
(figure 3)

Les lipides sont ingérés sous forme insoluble dans l'eau. La première étape de leur digestion se déroule dans l'estomac où ils sont émulsionnés sous forme de gouttelettes lipidiques. Ces gouttelettes lipidiques vont ensuite se mélanger avec les sels biliaires dans l'intestin grêle pour former des micelles. La lipase pancréatique permet l'hydrolyse des molécules lipidiques contenues dans les micelles en acide gras, monoacylglycérol et cholestérol. Ces produits de dégradation des lipides pourront traverser la membrane apicale des entérocytes par diffusion et rejoindre le réticulum endoplasmique de l'entérocyte pour être transformés en lipoprotéines qui quitteront l'entérocyte par exocytose sous forme de chylomicrons. Les chylomicrons transitent par le système lymphatique avant de rejoindre la circulation sanguine.

Digestion et absorption des protéines
(figure 4)

La digestion des protéines débute dans l'estomac sous l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine (sécrétée sous forme d'un précurseur inactif, le pepsinogène qui s'active à pH acide). Lors de l'arrivée du chyme dans le duodénum, la cholécystokinine et la sécrétine stimulent les sécrétions pancréatiques (bicarbonates et enzymes) et la vidange de la vésicule biliaire. Les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidase) sont sécrétées sous forme inactive, puis activées de façon séquentielle par l'action initiale de l'entérokinase dans le duodénum. Une fois activées, ces enzymes réduisent les protéines sous forme d'acides aminés et de peptides. Enfin les peptidases membranaires des entérocytes produisent des acides aminés et des di- et tripeptides qui sont absorbables. Ces

Figure 2 : Digestion et absorption des glucides

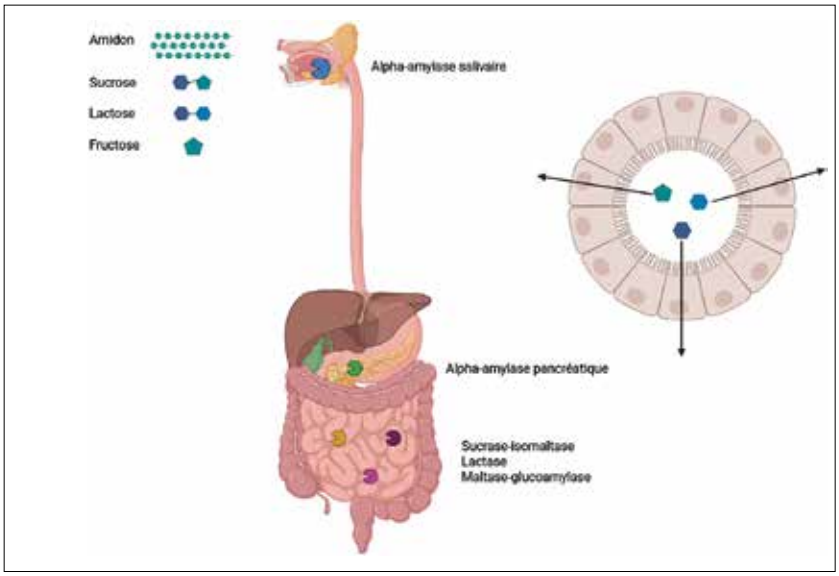


Figure 3 : Digestion et absorption des lipides

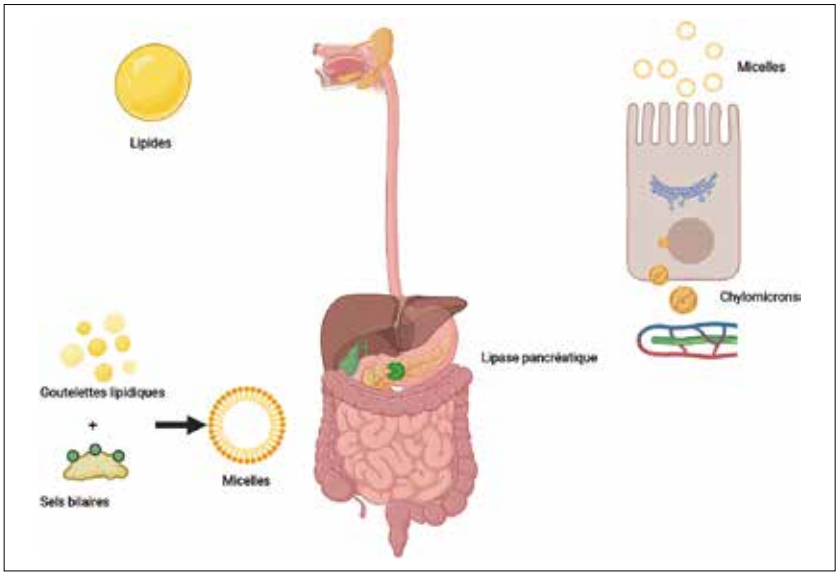
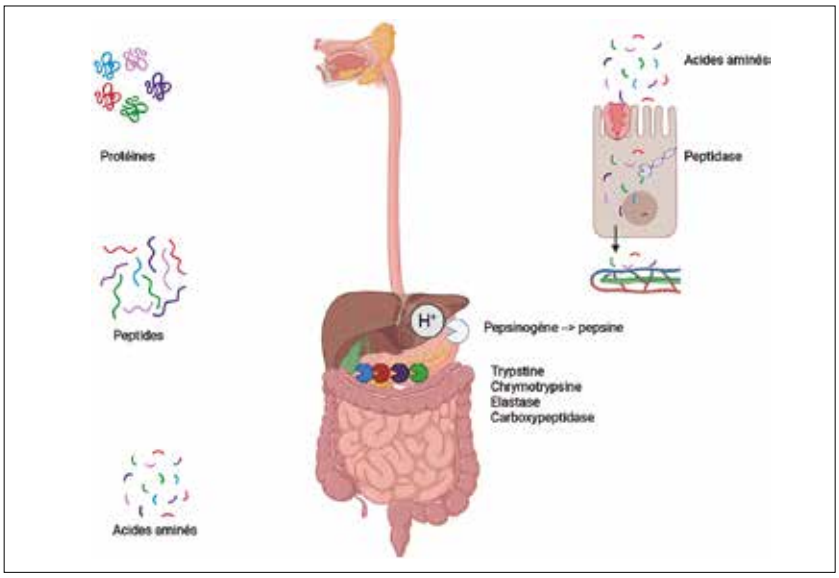


Figure 4 : Digestion et absorption des protéines



produits de dégradation des protéines sont absorbés par des transports actifs (co-transporteurs). Les petits peptides seront digérés par des peptidases intracellulaires en acides aminés avant de rejoindre la circulation sanguine par diffusion simple ou facilitée.

Absorption des vitamines

Les vitamines ne peuvent être synthétisées par l'organisme (à l'exception de la vitamine D), leur absorption intestinale est donc indispensable, elle dépend du site anatomique, du mode de transport et de l'intégrité des sécrétions bilio-pancréatiques (3).

Vitamines liposolubles : A, D, E, K

Ces vitamines nécessitent une digestion lipidique normale pour être absorbées car elles sont intégrées dans les micelles (cf chapitre digestion et absorption des lipides). Les micelles diffusent passivement au niveau du jéjunum et de l'iléon proximal. Une malabsorption lipidique entraînera donc une carence en vitamines liposolubles.

Vitamines hydrosolubles

Ces vitamines utilisent souvent des transporteurs spécifiques, saturables et dépendants du sodium. Les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B6 (pyridoxine) et B9 (folates) sont absorbées au niveau du jéjunum. L'absorption de la vitamine B12 est plus complexe : elle est libérée dans l'estomac sous forme simple grâce à l'acide chlorhydrique et aux pepsines, elle se lie ensuite à la protéine R puis au facteur intrinsèque dans le duodénum grâce à la réduction de la protéine R en acides aminés par la trypsine. L'absorption de ce complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 se fait au niveau de l'iléon terminal par des récepteurs spécifiques. Le fer est absorbé sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) par les entérocytes au niveau du duodénum, seul 5 à 10 % du fer alimentaire est absorbé. Le fer est capté au niveau apical de la cellule, puis transféré vers le pôle basal afin d'être libéré dans le secteur sanguin. La vitamine C est également absorbée dans le jéjunum.

Quand évoquer une malabsorption ?

La malabsorption peut être congénitale ou secondaire à une procédure chirurgicale ou causée par de nombreuses maladies affectant l'intestin grêle, le pancréas, le foie, le tractus biliaire et l'estomac. Les mécanismes physiopathologiques pouvant causer une malabsorption peuvent être pré-entérocytaire, entérocytaire ou post-entérocytaire ou liés à des anomalies du transport vasculaire (*table 2*).

La malabsorption peut être caractérisée par un large spectre clinique, allant de présentations asymptomatiques à des présentations évidentes de malabsorption, mais également des présentations dominées par des manifestations extra-intestinales (notamment dans les causes congénitales). Dans certaines maladies, les symptômes et les conséquences cliniques de la malabsorption peuvent être au premier plan, tandis que dans d'autres maladies, les conséquences de la malabsorption seront en second plan.

La malabsorption peut être évoquée devant des symptômes en lien avec une déficience nutritionnelle comme une anémie, une perte de poids, un œdème, un saignement, une ostéomalacie, et une dysfonction sexuelle. Mais elle peut également être associée à des symptômes en lien avec l'excès de substrats dans l'intestin comme la stéatorrhée ou la diarrhée, le ballonnement, la douleur abdominale et les calculs rénaux (1). Les symptômes typiques sont la perte de poids, la dénutrition, la déshydratation, la stéatorrhée et la diarrhée chronique. Les autres manifestations pour lesquelles la malabsorption doit être évoquée sont l'hypoprotidémie, l'anémie, les troubles électrolytiques. La présentation peut également être réduite à une carence d'un seul nutriment comme une hypocalcémie résultant en une ostéomalacie ou une ostéoporose, ou une carence en fer ou vitamine B12 résultant en une altération des cellules sanguines (anémie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose, micro ou macrocytose). Les symptômes extra-intestinaux peuvent inclure des troubles menstruels, des retards de croissance chez l'enfant, des anomalies neurologiques, des fausses couches ou une infertilité (1).

Démarche diagnostique hiérarchisée

La démarche diagnostique repose sur un faisceau d'arguments incluant les antécédents médicaux, un examen clinique, et des tests biologiques de routine et une échographie abdominale des patients sélectionnés (*table 3*) (6). La présence d'une malabsorption doit également être recherchée chez les patients avec une maladie gastrointestinale, pancréatique, hépatique et biliaire connue lors du suivi. Le diagnostic de malabsorption pourra être fait en cas de tableau clinique évocateur associé à des carences nutritionnelles chez un patient avec une alimentation adaptée et l'absence d'augmentation des besoins nutritionnels, ou en cas d'antécédent médical ou chirurgical pouvant être responsable de malabsorption (7). La malabsorption de certains nutriments peut être confirmée par une augmentation de leur excrétion dans les selles ou une diminution de leur concentration sanguine ou de leur excrétion urinaire. La difficulté de la prise en charge de la malabsorption est de savoir suspecter une malabsorption, de détecter et traiter une carence nutritionnelle et d'améliorer les symptômes des patients (7).

En cas de manifestation clinique ou biologique de malabsorption, une approche par étape sera proposée en fonction du tableau clinique afin de déterminer la cause selon la disponibilité, la fréquence de la maladie, le caractère invasif et le coût (*figure 5*) (6). La liste des maladies et des mécanismes pouvant causer une malabsorption est longue, ce qui en fait un vrai défi pour les médecins (*table 2*). C'est également la raison pour laquelle il n'existe pas un test diagnostique universel ou un algorithme unique pour la démarche diagnostique étiologique (6).

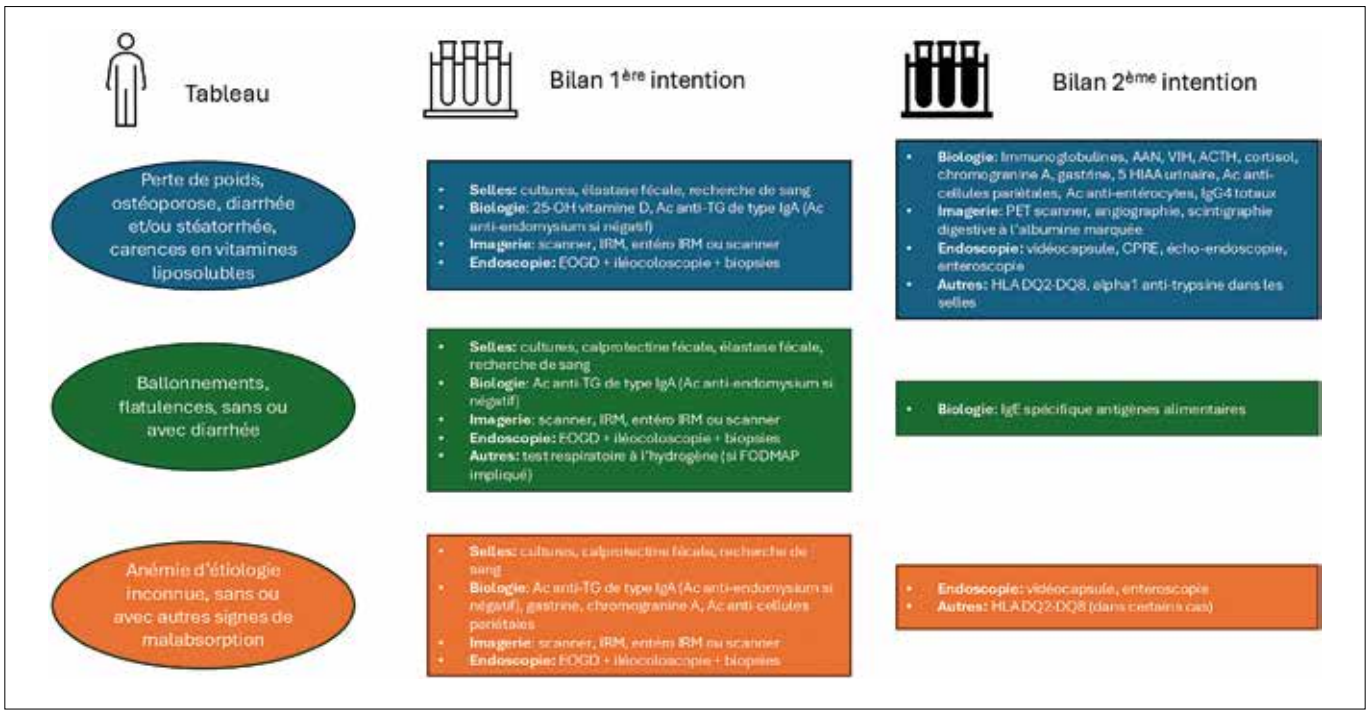
Le dosage de la stéatorrhée peut aider, mais sa réalisation est difficile en pratique clinique, car il doit être réalisé dans des conditions strictes (recueil des selles pendant 72 h avec une consommation de graisses de 100g/j) (8). Une élévation est en faveur d'une malabsorption sans préjuger de son

Table 3 : Évaluation initiale d'une malabsorption

	Évaluation initiale
Interrogatoire	Antécédent familial de maladie cœliaque, de gastrite auto-immune ou d'autre maladie auto-immune, conditions causant une malabsorption (chirurgie gastro-intestinale, pancréatite chronique, immunodéficience), prise de drogues, voyage, habitudes alimentaires, éthylisme chronique, médicaments Aspect des selles, diarrhée, ballonnements, flatulences, distension abdominale
Examen clinique	Malnutrition, sarcopénie, œdème, pâleur cutanée, glossite, perte de cheveux, changement cutanés, manifestations neurologiques
Biologie	NFS, électrolytes, enzymes hépatiques, albumine, protidémie, urée, créatininémie, calcémie, magnésium, zinc, fer, ferritine, acide folique, vitamine B12, TSH, TP, cholestérol, C réactive protéine, Anticorps anti transglutaminase de type IgA, IgA totale, calprotectine fécale

D'après Lenti *et al.* (6)

Figure 5 : Algorithme diagnostic d'une malabsorption chez l'adulte selon le tableau clinique



D'après Lenti *et al.* (6), ACTH : hormone adrénocorticotrope, AAN : Anticorps anti-nucléaires, Ac : anticorps, EOGD : endoscopie oesogastroduodénale, CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, FODMAP : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols, IgA : immunoglobumine de type A, IgG : immunoglobuline G, HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique, HLA : Human Leukocyte Antigen, IRM : imagerie par résonance magnétique, PET : tomographie par émission de positrons, TG : transglutaminase, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

étiologie. L'élastase fécale quant à elle est un marqueur d'insuffisance pancréatique exocrine en cas de maladie pancréatique chronique connue ou de facteurs de risque (diabète, syndrome métabolique, VIH, mésusage d'alcool) associés à des symptômes typiques : diarrhée chronique, perte de poids et stéatorrhée (8).

Définir l'étiologie de la malabsorption nécessite enfin la réalisation d'examens endoscopiques haut et bas avec des biopsies du duodénum et de l'iléon, la réalisation d'imagerie digestive (échographie, scanner ou IRM). La recherche d'une maladie cœliaque par le dosage d'anticorps doit être proposée en association aux biopsies duodénales en particulier chez les patients à risque (diabète 1, dermatite herpétiforme, infertilité inexpliquée, hypertransaminasémie inexpliquée, hépatite auto-immune, ostéoporose précoce, antécédent familial au 1er degré de maladie cœliaque, ...) (9). Certains antécédents dont les chirurgicaux avec résection ou modification de l'anatomie grêlique doivent également faire rechercher une diminution de la capacité d'absorption ou des complications comme la présence d'une pullulation bactérienne endoluminale (10, 11). La présence de symptômes digestifs comme les ballonnements, les flatulences, la douleur abdominale, les nausées et la diarrhée peuvent faire rechercher une malabsorption en carbohydrates (lactose notamment) (4). La réalisation d'explorations de selles (examen parasitologique des selles, la concentration en alpha1-antitrypsine dans les selles pour calcul de la clairance, calprotectine fécale), les tests respiratoires ou la réalisation de tests plus spécifiques sera guidée par le tableau clinique (7). Une cause médicamenteuse ne doit pas être méconnue, avec de nombreux traitements pouvant induire une entéropathie médicamenteuse (olmesartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II,

Table 4 : Principales étiologies à évoquer selon les résultats du bilan biologique

Résultats du bilan	Étiologies à évoquer
Carence en fer isolée	Maladie cœliaque, maladie de Crohn
Carence en vitamine B12 isolée	Gastrite auto-immune, maladie de Crohn iléale ou résection iléale, médicaments
Carence en folate isolée	Maladie cœliaque, éthylisme chronique, atteinte jéjunale, médicaments
Carences multiples, hypoalbuminémie	Maladie cœliaque, maladie de Crohn étendue, pullulation bactérienne endoluminale, insuffisance pancréatique exocrine sévère, syndrome du grêle court, maladie de whipple, déficit immunitaire primitifs
Stéatorrhée avec élastase fécale effondrée	Insuffisance pancréatique exocrine
Stéatorrhée avec élastase fécale normale	Maladie cœliaque, maladies cholestatiques, lymphangiectasie, lambliase
Hypocalcémie, hypophosphorémie	Maladie cœliaque, pancréatite chronique sévère, syndrome de grêle court
Hypoalbuminémie	Entéropathie exsudative,déficits immunitaires primitifs, maladie de Crohn sévère, maladie cœliaque compliquée, maladie de Whipple
Déficit en vitamines liposolubles	Maladies cholestatiques, insuffisance pancréatique exocrine, maladies du grêle étendues

inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs de check points immunitaires). Il faut savoir évoquer une carence en vitamine B12 en lien avec une gastrite atrophique auto-immune. Une carence en vitamine B12 ou en magnésium peut également être retrouvée en cas de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours, notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans (12).

Causes rares de malabsorption à connaître

Les causes rares de malabsorption à connaître sont la maladie de Whipple, la lymphangiectasie intestinale et le déficit immunitaire commun variable. La maladie de Whipple (Tropheryma Whipplei) est une maladie systémique rare qui associe de la fièvre, une stéatorrhée, une perte de poids, une douleur abdominale et des arthralgies (13). Le diagnostic repose sur les biopsies intestinales avec une coloration PAS positive et un test PCR. La PCR est également réalisée dans les selles, la salive, les urines et le sang.

Les déficits immunitaires primitifs, qu'ils touchent l'immunité innée ou adaptative, peuvent se compliquer de manifestations digestives inflammatoires (14). La diarrhée constitue la principale manifestation digestive. Leur recherche doit donc être systématique au cours de l'exploration d'une diarrhée inexpliquée chronique récidivante. Le plus fréquent est le déficit immunitaire commun variable. On peut retrouver une gastrite atrophique ou une atrophie villositaire sans plasmocyte et séronégative. Le diagnostic doit être suspecté devant une association de manifestations infectieuses, auto-immunes, inflammatoires et/ou lymphoprolifératives chez un patient jeune. Le bilan de première intention implique un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM), une Numération Formule Sanguine + frottis et une sérologie post vaccinale et/ou post infectieuse. Le diagnostic se fait avec la présence d'une lymphopénie, d'une hypogammaglobulinémie sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques et le dosage pondéral des immunoglobulines retrouve des IgG et IgA abaissées.

La lymphangiectasie intestinale ou maladie de Waldman et une cause primitive rare caractérisée par une obstruction ou une malformation des vaisseaux lymphatiques intra-muqueux de l'intestin grêle. Il en résulte une malabsorption avec hypoprotidémie et œdème. Le diagnostic repose sur un bilan endoscopique avec biopsies et morphologique à la recherche de l'origine de la fuite protéique. On retrouve également une élévation de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine.

Prise en charge et suivi

Un des objectifs du traitement est de maintenir un statut nutritionnel adéquat, nécessitant un monitorage clinico-biologique (IMC, masse musculaire, fonction musculaire). En effet les patients avec une malabsorption sont à haut risque de dénutrition imposant un bilan clinique (perte de poids, IMC bas, perte de masse musculaire) et une prise en charge diététique systématique. Il faudra discuter une supplémentation nutritionnelle par compléments nutritionnels oraux en première intention et si besoin une nutrition entérale ou parentérale, cette dernière devant être réservée aux insuffisances intestinales sévères.

La plupart des patients pourront être supplémentés de leurs carences en micronutriments par voie orale, mais la supplémentation doit être adaptée à l'étiologie. Une supplémentation en vitamines liposolubles doit être systématique et régulière en cas de carence ou de malabsorption des graisses (mucovisidose, insuffisance pancréatique exocrine (15), maladie cholestatique hépatique, chirurgie bariatrique en particulier le By-pass, etc.) et associée à une surveillance biologique. La surveillance et la supplémentation des vitamines du groupe B sont conseillées en cas de maladie associée à leur malabsorption. Une carence en vitamine B12 doit être recherchée et supplémentée en cas de déficience du facteur intrinsèque (gastrectomie totale, gastrite atro-

phique auto-immune ou maladie iléale terminale). Les causes de malabsorption du fer sont multiples, pré-entérocytaires (la gastrectomie, la pancréatite chronique, la mucovisidose, la résection pancréatique, le syndrome de Zollinger Ellison, la résection iléale terminale), entérocytaires (sprue tropicale, maladie de Crohn, gastrite auto-immune) et post-entérocytaires (lymphangiectasies). Les carences en cuivre surviennent en cas de chirurgie excluant le duodénum, syndrome du grêle court, chirurgie bariatrique type By-pass, mucovisidose, pancréatite chronique, maladie de Crohn. Les carences en vitamine B1 sont fréquentes en cas de syndrome du grêle court ou chirurgie bariatrique type By-pass, tandis que les carences en vitamine B2 et B7 sont retrouvées en cas de syndrome du grêle court ou maladie de Crohn. La carence en B9 se retrouve en cas de maladie de Crohn, post chirurgie bariatrique type By-pass, gastrectomie, et gastrite atrophique auto-immune. La cause la plus fréquente de carence en vitamine B12 est la gastrite atrophique auto-immune, mais peut se retrouver en cas de chirurgie bariatrique type By-pass, gastrectomie ou duodéno-pancréatectomie. Une supplémentation par voie intramusculaire est souvent privilégiée au long cours dans les situations de carences en lien avec une malabsorption.

Le traitement sera enfin celui de la cause, un régime sans gluten à vie en cas de maladie cœliaque, l'apport d'enzymes pancréatiques en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, une antibiothérapie en cas de pullulation bactérienne endoluminale, un régime pauvre en graisse à triglycérides à chaîne moyenne en cas de lymphangiectasie. Les ralentisseurs du transit peuvent être utilisés en cas d'insuffisance intestinale, les inhibiteurs de la pompe à proton et les analogues du GLP-2 en cas de syndrome du grêle court. Une malabsorption des acides biliaires ne doit pas être méconnue, notamment chez les patients aux antécédents de maladie de Crohn, d'hémi-colectomie droite, de cholécystectomie, de colite microscopique, mais également en cas de diarrhée fonctionnelle ou de syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique. Devant l'absence de test disponible en France, un test thérapeutique à la cholestyramine peut être proposé (6, 8).

Références

1. Högenauer C, Hammer HF. Maldigestion and Malabsorption. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. 2021;11:1677-710.
2. Beaugerie L, HS. Les fondamentaux de la pathologie digestive Elsevier-Masson. 2014;Chapitre 12(Digestion).
3. Bonnefond-Ortega M JG, Chambrier C, Bétry C. L'absorption intestinale des vitamines hydrosolubles et liposolubles en pratique clinique. Nutrition clinique et métabolisme. 2018;32:57-66.
4. V Vernon CD, Melchior C. Quand évoquer une malabsorption devant des manifestations de syndrome de l'intestin irritable? Comment la confirmer? Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2020. 2020;27:674-84.
5. 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 European Gastroenterol J. 2022;10(6):556-84.
6. Lenti MV, Hammer HF, Tacheci I, Burgos R, Schneider S, Foteini A, *et al.* European Consensus on Malabsorption-UEG & SIGE, LGA, SPG, SRGH, CGS, ESPCG, EAGEN, ESPEN, and ESPGHAN: Part 2: Screening, Special Populations, Nutritional Goals, Supportive Care, Primary Care Perspective. United European Gastroenterol J. 2025;13(5):773-97.
7. Lenti MV, Hammer HF, Tacheci I, Burgos R, Schneider S, Foteini A, *et al.* European Consensus on Malabsorption-UEG & SIGE, LGA, SPG, SRGH, CGS, ESPCG, EAGEN, ESPEN, and ESPGHAN. Part 1: Definitions, Clinical Phenotypes, and Diagnostic Testing for Malabsorption. United European Gastroenterol J. 2025;13(4):599-613.
8. Saouli S GS, Vernon V, Melchior C. Tests diagnostiques de la malabsorption. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive. 2025;32:161-7.
9. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schiepatti A, Malamut G, Canova C, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. United European Gastroenterol J. 2025.
10. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, *et al.* European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol J. 2022;10(1):15-40.
11. Benzi A FW, Vitton V, Chambaz M, Roman S, Benech N, Dainese R, *et al*. Recommendations du Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie pour le diagnostic et la prise en charge de la pullulation bactérienne de l'intestin grêle (SIBO) et de la pullulation intestinale d'agents méthanogènes (IMO). Hépato-Gastro et Oncologie Digestive. 2025;32:528-52.
12. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. Post-U. 2018.
13. Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, Lepidi H, Mezouar S, Desnues B. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: from bench to bedside. Lancet Infect Dis. 2022;22(10):e280-e91.
14. Boschetti G NS, Flourié B. Déficits immunitaires primitifs: quand y penser et quel bilan de première intention? Hépato-Gastro et Oncologie Digestive. 2013;20:462-72.
15. Rebours V. Quelle alimentation thérapeutique et quel suivi nutritionnel proposer chez les patients avec pancréatite chronique? Hépato-Gastro et Oncologie Digestive. 2025;32:462-5.

5

Les cinq points forts

- La malabsorption est une altération de la capacité à hydrolyser (maldigestion) ou à absorber les nutriments à travers la muqueuse intestinale et à atteindre la circulation sanguine ou les vaisseaux lymphatiques.
- Il existe trois phases d'absorption : pré-entérocytaire, entérocytaire et post-entérocytaire.
- La malabsorption est un syndrome complexe avec de multiples manifestations cliniques et biologiques qui orientent vers le diagnostic étiologique.
- Il n'existe pas de test unique pour diagnostiquer la malabsorption.
- La prise en charge associe traitement étiologique, supplémentation et suivi nutritionnel structuré.

Quelle prévention du cancer colorectal en 2026 ?

Robert BENAMOUZIG

Hôpital Avicenne (AP-HP), Université Paris Nord - La Sorbonne 125 rue de Stalingrad – 93000 BOBIGNY (France)
robert.benamouzig@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les moyens de prévention primaire et secondaire du CCR
- Connaître la place du FIT en population standard
- Connaître les utilisations du FIT hors dépistage
- Connaître les places respectives du FIT et de la coloscopie dans le dépistage du CCR
- Connaître les pistes envisagées pour améliorer le dépistage du CCR

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Cancer colorectal ; Prévention primaire ; Dépistage.

ABRÉVIATIONS

CCR : Cancer colorectal
FIT : Fecal Immunochemical Test : Test Immunochimique Fécal
Hb : Hémoglobine
IMC : indice de masse corporelle
GLP-1 : Glucagon like peptide 1

Introduction

L'incidence et la prévalence du cancer colorectal (CCR) ont notablement augmenté au cours des 4 dernières décennies. Le nombre de nouveaux cas mondiaux annuels est estimé à 1,9 million avec 12 millions de cas prévalents au lieu de 4 millions en 1990 (prévalence standardisée de 134 pour 100 000) (1,2). Le CCR est actuellement responsable de près d'un million de décès chaque année. En France, le CCR touche 47 500 nouvelles personnes et est responsable de plus de 17 000 décès chaque année (Santé Publique France 2025). Cette augmentation est principalement liée à la croissance démographique et au vieillissement de la population puisque plus de 40 % des cas de CCR surviennent après 70 ans avec une part croissante des cas de plus de 80 ans (3). Une augmentation préoccupante des cas est aussi observée chez les moins de 50 ans (4,5). Les projections disponibles suggèrent une poursuite de cette augmentation au niveau mondial jusqu'en 2050. En France, une stabilisation de l'incidence et une diminution de la mortalité spécifique (-2 %) sont observées depuis quelques années. D'importantes variations géographiques, en lien avec le niveau socio-économique et le mode de vie, suggèrent un rôle important de facteurs environnementaux. L'avancée de nos connaissances permet une prévention adaptée aux conditions locales et aux différents systèmes de santé.

Prévention primaire

La prévention primaire vise à réduire l'incidence d'une pathologie en agissant sur des facteurs de risque modifiables. Les facteurs de risque de cancer font l'objet d'une analyse systématique régulière du World Cancer Research Fund/American Institute for cancer Research (tableau 1) (6). Les facteurs de risque modifiables pourraient expliquer la survenue de plus de 50 % des cas de CCR (7-9). Il s'agit d'un levier majeur pour des actions de prévention. Pour définir les actions prioritaires, la fraction attribuable qui évalue la proportion de CCR évitable si on supprimait le facteur de risque considéré est

Tableau 1 : Principaux risques nutritionnels et niveau de preuve selon le WCRF (14)

Facteur	Risque	Niveau de preuve	Commentaires
Viande rouge (bœuf, porc, agneau)	Augmentation	Probable	Consommation régulière associée à un risque accru de cancer colorectal.
Viande transformée (charcuterie, jambon)	Augmentation	Convaincant	Même en petites quantités, le risque augmente significativement.
Alcool (toutes boissons alcoolisées)	Augmentation	Convaincant	Effet dose-dépendant, surtout chez les hommes.
Surpoids et obésité	Augmentation	Convaincant	L'excès de masse grasse corporelle est fortement lié au cancer colorectal.
Activité physique	Diminution	Probable	L'exercice régulier réduit le risque, en particulier pour le cancer du côlon.
Fibres alimentaires	Diminution	Probable	Une alimentation riche en fibres protège contre le cancer colorectal.
Produits laitiers	Diminution	Probable	Les apports en calcium via les produits laitiers semblent avoir un effet protecteur.
Calcium	Diminution	Probable	Le calcium pourrait inhiber la croissance des cellules cancéreuses.

un paramètre important à considérer (calcul reposant sur la prévalence à l'exposition au facteur de risque et le risque relatif lié à cette exposition).

- Une activité physique régulière est protectrice. Trois heures de marche ou une demi-heure d'effort intense par semaine sont associées à une diminution du risque de CCR de respectivement 15 et 20 % (10,11). Lorsque cette activité a été pratiquée jeune, l'effet protecteur persiste à l'âge adulte (12). Au contraire, une augmentation de 2 heures par jour du temps sédentaire est associée à un risque accru de 8 % et un temps sédentaire de plus de 10 heures par jour à un risque accru de 50 % (6). Le manque d'activité au cours de l'adolescence est associé à un risque accru à l'âge adulte (13). Près de 25 % de la population française était insuffisamment active en 2016. Le manque d'activité physique expliquerait à lui seul au moins 2 % des CCR en France (14), 8 % des CCR en Allemagne (15) et plus de 15 % aux USA (16).

La promotion de l'activité physique régulière avec par exemple 30 minutes de marche 5 fois par semaine et la lutte contre la sédentarité sont des facteurs de prévention du CCR

- La prise de poids et l'obésité, en particulier l'obésité abdominale, sont des facteurs de risque de CCR. Une élévation du risque de cancer du côlon de 18 % chez les hommes et 12 % chez les femmes est observée pour chaque augmentation de 5 kg/m² de l'IMC (17). Chaque augmentation de 10 cm du tour de taille est associée à un risque accru de 10 % (18). Le risque est moindre pour le cancer du rectum. L'obésité à l'adolescence est associée à un risque accru à l'âge adulte (19). En France, la fraction de nouveaux cas de cancer du côlon attribuable de l'obésité est estimée à 13 % et celle du cancer du rectum à 7 % (14). La réalisation d'une chirurgie bariatrique est associée à une réduction du risque de 30 % (20).
- Le diabète de type 2 augmente le risque de CCR de 20 %, indépendamment de l'IMC, de l'activité physique ou de la présence d'autres comorbidités (21). Un traitement par metformine est associé à une réduction du risque de 20 % (22). Les agonistes du GLP-1, notamment la sémaglutide et le liraglutide, sont associés à une réduction du risque de 30 % (23).

L'identification des patients en surpoids, obèses ou diabétiques constitue un levier pour une prévention ciblée du CCR.

- La consommation de viandes transformées et de viande rouge est associée au risque de CCR. Chaque portion quotidienne de 50 g de viande transformée augmente le risque de 18 % (14,24). Celle de viande rouge est associée à une élévation de 9 à 18 % selon le niveau de consommation, avec un effet plus marqué pour le bœuf que pour le porc ou l'agneau et pour le côlon que pour le rectum (14,25). Les fibres alimentaires, en particulier issues des céréales complètes, ont un effet protecteur. Une augmentation de 10 g/jour de fibres est associée à une diminution de 10 % du risque de CCR (14,26). Une consommation élevée de produits laitiers et un apport suffisant en calcium (> 700 mg/jour) sont associés à une diminution du risque de 10 à 15 % (14,27). En France, la consommation de viande transformée et de viande rouge serait responsable de respectivement 10 et 4 % des cas de CCR. Une faible consommation de fibres et de produits laitiers serait responsable de 6 et 2 % des cas de CCR (14).
- Les aliments ultra-transformés sont un facteur de risque indépendant avec un risque accru de 15 % dans les populations les plus exposées (28). Un profil nutritionnel dit occidental, riche en viandes rouges et transformées, en sucres ajoutés, en graisses saturées et pauvre en fibres, est associé à une augmentation du risque de 30 à 40 % par rapport à un régime méditerranéen (29). À l'inverse, les régimes riches en végétaux, légumineuses et grains entiers sont associés à une diminution du risque.

La diminution de la consommation de viandes transformées et de viande rouge ainsi que celle d'aliments ultra-transformés et l'augmentation de l'apport en fibres, en produits laitiers et en calcium ainsi que l'adoption d'un régime équilibré de type méditerranéen doivent être envisagés au moment de la consultation et promus par des politiques de santé publique.

- La consommation d'alcool est associée à un risque accru de CCR avec une relation dose-réponse continue allant de 4 à 48 % (30). L'augmentation du risque est observée dès le seuil d'un verre/jour (10–12 g éthanol). Le tabagisme est un facteur de risque établi du CCR. Un effet dose-réponse lié à l'intensité et à la durée de la consommation est observé avec un risque accru de 14 à 17 % chez les fumeurs actuels et passés *vs.* jamais-fumeurs (31). L'arrêt du tabac réduit progressivement ce risque mais un excès résiduel persiste pendant plus de 20 ans. En France, la part attribuable à l'alcool est de 16 % et celle du tabac de 7 % (14).

La réduction de la consommation d'alcool et le sevrage tabagique devraient être proposés lors de la consultation. Les politiques de santé publique (taxation, restriction de publicité, étiquetage, programmes d'arrêt) sont des leviers pour réduire l'incidence de CCR.

Prévention secondaire et dépistage

Le développement de la carcinogenèse colique sur une séquence temporelle longue permet le dépistage du CCR chez les patients asymptomatiques. L'objectif de ce dépistage est de réduire la mortalité spécifique par la détection à un stade précoce des CCR et de certaines lésions précancéreuses (adénomes avancés, lésions festonnées).

Stratégie en deux temps

Pour la population à risque moyen, âgée de 50 à 75 ans sans antécédent de néoplasie colorectale personnel ou familial ni autre facteur de risque, la réalisation régulière d'un test de première intention avec coloscopie en cas de test positif est une stratégie efficiente. Le test le plus utilisé est une recherche de sang occulte fécal par méthode immunologique (FIT). La sensibilité du FIT pour détecter le CCR est de 65 à 75 % avec une spécificité de 95 %. En France, le FIT est proposé tous les 2 ans avec un seuil de positivité fixé à 30 µg Hb/g de selles. Le taux de participation a été de 34 % en 2022-2023. Le taux de positivité est de 3,3 %. Ce taux va être diminué à 25 µg Hb/g de selles avec une positivité attendue à 4 %. La participation au dépistage par FIT reste inférieure à l'objectif européen d'au moins 45 %. La multiplication des voies de distribution avec possibilité de commande du kit en ligne (monkit.depistage-colorectal.fr), l'implication de certains pharmaciens, la politique de relance avec envoi postal d'un kit en relance 2 pourraient augmenter la participation. D'autres actions restent à envisager : modalités alternatives de retrait du kit, implications d'autres professionnels de la santé, communication et relance *via* les réseaux sociaux. La réalisation régulière des tests est associée à une diminution du risque de CCR de 21 % chez les femmes et de 24 % chez les hommes. Le bénéfice du dépistage diminue après 75 ans et auparavant en cas de comorbidité associée.

De nombreux autres tests, le plus souvent fécaux ou sanguins, ont été développés. La sensibilité de ces tests pour détecter le CCR est le plus souvent inférieure à celle du FIT. Une sensibilité proche ou supérieure à celle du FIT est observée pour certains tests moléculaires mais leur spécificité est moindre que celle du FIT (32-34). Une meilleure sensibilité pour le dépistage des adénomes avancés et des lésions festonnées est observée pour certains de ces tests (35,36). Leur coût qui reste supérieur à celui du FIT empêche leur large implémentation.

La réalisation d'une sigmoïdoscopie proposée à un rythme quinquennal, avant éventuelle coloscopie, est associée à une diminution de 29 % de l'incidence du CCR à 15 ans et une diminution du CCR distal de 48 % (37). Cette stratégie est moins coût-efficace que la stratégie reposant sur le FIT en France (38).

Stratégie en un temps

La seconde stratégie repose sur la réalisation d'une coloscopie d'emblée avec surveillance adaptée. Les résultats observationnels du National Polyp Study group suggéraient une réduction après coloscopie de l'incidence du CCR à 10 ans de 76 à 90 % et de la mortalité spécifique à 15 ans de 53 % (39,40). Ces résultats initiaux ont été reproduits dans différentes populations (41) mais restaient d'un degré de preuve modéré en l'absence d'essais randomisés menés sur de larges cohortes. Les résultats récents de 2 essais randomisés européens ont permis de mieux préciser la place de la coloscopie. Dans un essai mené dans les pays scandinaves, en Pologne et en Hollande, l'effet de la proposition de coloscopie (taux de réalisation de la procédure de 42 % dans ce groupe) *vs.* soin courant (coloscopie possible si jugée nécessaire) était associée à une diminution de l'incidence du CCR à 10 ans de 18 % et de la mortalité spécifique de 10 % (différence non significative) (42). L'analyse « per protocole » de cet essai montrait une diminution de l'incidence du CCR à 10 ans de 35 % et de la mortalité spécifique de 50 % (43). Le taux de réalisation de la coloscopie étant en règle inférieur à celui du FIT (44), une comparaison directe des deux stratégies restait à effectuer. Un essai mené en Espagne a montré que le FIT proposé tous les 2 ans (taux de réalisation 40 %) n'était pas inférieur à la coloscopie (taux de réalisation 32 %) ni pour le nombre du CCR dépistés (1,22 % *vs.* 1,13 %) ni pour la mortalité spécifique à 10 ans (0,24 % vs. 0,22 %) (45).

En France, certaines coloscopies sont réalisées dans le cadre d'une stratégie de prévention. La prise en compte des coloscopies réalisées chez les personnes âgées de 50 à 75 ans augmente le taux de couverture de la population qui serait supérieur à 45 % (46). Le rapport coût-efficacité des deux stratégies est en faveur de la stratégie FIT.

La coloscopie d'emblée et la prévention par test FIT régulier apportent un bénéfice équivalent à 10 ans. En France, la réalisation d'une coloscopie de prévention est envisageable lorsque le souhait en est exprimé et que la connaissance de la balance bénéfice/risque est bien appréhendée. Le rapport coût-efficacité est en faveur de la stratégie FIT.

Chimioprévention

La chimioprévention du cancer colorectal vise à utiliser des agents naturels ou synthétiques pour inverser ou arrêter le processus de cancérogenèse. Une prise régulière d'aspirine à faible dose est associée à une moindre incidence de CCR et à une moindre récidive des adénomes (47). Aucune chimioprévention n'a fait à ce jour la preuve de son intérêt chez les personnes à risque moyen, notamment l'aspirine en raison d'un rapport bénéfice/risque incertain. L'intérêt d'une chimioprévention chez les patients à risque accru reste discuté et fait l'objet d'évaluations en cours.

Autres usages du test FIT

Tri avant éventuelle coloscopie chez les patients symptomatiques

Le test FIT utilisé avec un seuil de positivité de 10 µg Hb/g de selles est recommandé en Grande-Bretagne comme test de tri avant éventuelle de la coloscopie afin de contrôler les délais de la prise en charge. Ce tri est proposé chez les patients de moins de 50 ans présentant une perte de poids ou des douleurs abdominales inexpliquées et chez les patients de moins de 60 ans présentant un trouble du transit inhabituel ou une carence martiale (48). Cette approche semble aussi intéressante en cas de rectorragies (49). Lorsque le test est négatif et que la coloscopie n'est pas réalisée, les patients bénéficient d'une information spécifique et d'un suivi régulier voire d'un second test FIT à titre de filet de sécurité. Certains centres ont élargi l'usage ce type de tri pendant la période COVID (50). Cette stratégie est coût-efficace dans le contexte britannique.

En France, la réalisation d'un test FIT chez un patient symptomatique est considérée comme un mésusage du test.

Apport du test FIT dans les populations à risque accru

Lorsque qu'après test FIT positif, la coloscopie s'avère normale, la probabilité de lésion néoplasique digestive haute à 3 ans est de 0,6 % *vs.* 0,4 % en cas de test négatif (51). Malgré cette différence de 50 %, la faible incidence ne plaide pas en faveur de la réalisation d'une endoscopie haute systématique après coloscopie normale dans cette situation.

Après résection d'adénome ou diagnostic de CRC, la surveillance préconisée repose sur la coloscopie selon des délais adaptés. Une surveillance par test FIT, réalisée tous les 1 à 3 ans, à un seuil adapté, serait une stratégie coût-efficace qui permettrait d'éviter 15 à 41 % des actes endoscopiques (52,53).

En cas d'antécédent familial de néoplasie digestive, l'intérêt d'un dépistage et d'une surveillance par test FIT a été évaluée avec des résultats initialement prometteurs (54). Cette stratégie avec des tests FIT réalisés à un rythme annuel ou tous les 2 ans et un seuil de positivité abaissé à 10 µg Hb/g de selles est inférieure à la coloscopie pour la détection de lésions avancées (55,56).

Utilisation FIT chez les patients hors du dépistage organisé en raison de leur âge (avant 50 ans, au-delà de 75 ans)

L'augmentation de la prévalence du CCR chez les sujets de moins de 50 ans, initialement observée aux États-Unis et ultérieurement caractérisée en Europe, a justifié des recommandations de début du dépistage par coloscopie dès 45 ans par différents groupes nord-américains. En France, un dépistage systématique n'est pas recommandé mais une vigilance particulière est à développer dans cette population en cas de symptômes.

Malgré un risque accru de CCR chez les sujets de plus de 75 ans, la poursuite d'un dépistage systématique n'est pas recommandée. Pour les sujets sans facteur de risque, sans comorbidité de moins de 80 ans, la réalisation d'un dépistage par test FIT pourrait être justifiée, en particulier si ce dépistage n'a pas été réalisé auparavant. Cette possibilité n'est pas ouverte en France. La surveillance des sujets avec antécédents de néoplasie peut être poursuivie en tenant compte des comorbidités associées.

Perspectives et conclusion

Une part notable des CCR est évitable. Une prévention primaire efficace et un dépistage bien conduit pourrait diminuer ce fardeau de près de 70 %. Une éducation ciblée des acteurs de la santé et de la population, la proposition d'un test FIT dans des programmes organisés et la réalisation de coloscopies de qualité restent les piliers de cette prévention. L'intégration de l'intelligence artificielle et le développement de nouveaux tests comme ceux reposant sur l'analyse du microbiote actuellement en cours d'évaluation ouvrent la voie à une personnalisation de cette prévention.

Bibliographie

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
2. He Y, Wang X, Zhou M, Li L, Han T, He J, Mai W, Li X. Global, regional and national burden of colon and rectum cancer: a systematic analysis of prevalence, incidence, deaths and DALYs from 1990 to 2021 using data from the Global Burden of Disease Study 2021 with projections to 2036. BMJ Open. 2025;15(10): e100042.
3. Shah R, Battisti NML, Brain E, Gnangnon FHR, Kanesvaran R, Mohile S, *et al.* Updated cancer burden in oldest old: A population-based study using 2022 Globocan estimates. Cancer Epidemiol. 2025;95:102716.
4. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar;7(3):262-274.
5. Du M, Drew DA, Goncalves MD, Cao Y, Chan AT. Early-onset colorectal cancer as an emerging disease of metabolic dysregulation. Nat Rev Endocrinol. 2025;21(11):686-702.

6. https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/11/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf

7. Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, *et al*. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(21):432-42.

8. Lukic M, Licaj I, Laaksonen MA, Weiderpass E, Borch KB, Rylander C. The burden of colon cancer attributable to modifiable factors-The Norwegian Women and Cancer Study. Int J Cancer. 2023;152(2):195-202.

9. Islami F, Marlow EC, Thomson B, McCullough ML, Rumgay H, Gapstur SM, *et al.* Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. CA Cancer J Clin. 2024;74(5):405-432.

10. Eaglehouse YL, Koh WP, Wang R, Aizhen J, Yuan JM, Butler LM. Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. Eur J Cancer Prev. 2017;26(6):469-475.

11. Zou D, Xin X, Xu Y, Xu H, Xu T. A cross-sectional study on the association between physical activity and the risk of colon cancer based on NHANES 2007-2018. Sci Rep. 2025;15(1):3297.

12. Ballin M, Berglind D, Henriksson P, Neovius M, Nordström A, Ortega FB, *et al.* Adolescent cardiorespiratory fitness and risk of cancer in late adulthood: A nationwide sibling-controlled cohort study in Sweden. PLoS Med. 2025;22(5):e1004597.

13. Sassano M, Nalini M, Seyyedsalehi MS, Roshandel G, Poustchi H, Khoshnia M, *et al.* Body size and occupational physical activity during the life course and gastrointestinal cancers. Am J Epidemiol. 2024:kwae438.

14. IARC (2018). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon: International Agency for Research on Cancer. http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php

15. Schaber K, Leitzmann M, Pukrop T, Quentin W, Stein MJ, Jochem C. Burden of cancer attributable to sedentary behaviour in Germany: an epidemiological analysis of survey data. BMJ Open. 2025;15(1): e094304.

16. Lynch BM, Bassett JK, Milne RL, Patel AV, Rees-Punia E, Lee IM, *et al*. Estimating cancer incidence attributable to physical inactivity in the United States. Cancer. 2025;131(4):e35725.

17. Ren J, Tang C, Wang J, Wang Y, Yang D, Sheng J, *et al.* Association of overweight/obesity and digestive system cancers: A meta-analysis and trial sequential analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2025;20(4):e0318256.

18. Dong Y, Zhou J, Zhu Y, Luo L, He T, Hu H, *et al.* Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Biosci Rep. 2017;37(6):BSR20170945.

19. van Zutphen M, Verkaar AJCF, van Duijnhoven FJB, Voortman T, Baskin ML, Chowdhury R, *et al.* Early-life anthropometry and colorectal cancer risk in adulthood: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2025;157(6):1094-1109.

20. Pararas N, Pikouli A, Dellaportas D, Nastos C, Charalampopoulos A, Muqresh MA, *et al*. The Protective Effect of Bariatric Surgery on the Development of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(5):3981.

21. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells LM, Morrison A, Issa E, *et al*. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(1):14-22.

22. Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. Eur J Intern Med. 2016;33:60-6.

23. Figlioli G, Piovani D, Peppas S, Pugliese N, Hassan C, Repici A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2024;208:107401.

24. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Munkácsy G, Fekete JT, *et al.* Association between red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis of prospective studies. Geroscience. 2025;47(3):5123-5140.

25. Woon JY, Vidanapathirana G, Lam AK, Gopalan V. Systematic Analysis of the Differential Effects of Red Meat on Colorectal Cancer Risks: A Meta-Analytic Approach. J Gastrointest Cancer. 2025;56(1):170.

26. Oh H, Kim H, Lee DH, Lee A, Giovannucci EL, Kang SS, *et al.* Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose- response meta-analysis of prospective studies. Br J Nutr. 2019;122(6):605-615.

27. Barrubés L, Babio N, Becerra-Tomás N, Rosique-Esteban N, Salas-Salvadó J. Association Between Dairy Product Consumption and Colorectal Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. Adv Nutr. 2019;10:S190-S211.

28. Meine GC, Picon RV, Espírito Santo PA, Sander GB. Ultra-Processed Food Consumption and Gastrointestinal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2024;119(6):1056-1065.

29. Chu AH, Lin K, Croker H, Kefyalew S, Becerra-Tomás N, Dossus L, *et al*. Dietary patterns and colorectal cancer risk: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2025;121(5):999-1016.

30. Jun S, Park H, Kim UJ, Choi EJ, Lee HA, Park B, *et al.* Cancer risk based on alcohol consumption levels: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health. 2023;45:e2023092.

31. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, *et al.* Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2020 Dec;115(12):1940-1949.

32. Barnell EK, Wurtzler EM, La Rocca J, Fitzgerald T, Petrone J, Hao Y, *et al*. Multitarget Stool RNA Test for Colorectal Cancer Screening. JAMA. 2023;330(18):1760-1768.

33. Chung DC, Gray DM 2nd, Singh H, Issaka RB, Raymond VM, Eagle C, *et al.* A Cell-free DNA Blood-Based Test for Colorectal Cancer Screening. N Engl J Med. 2024;390(11):973-983.

34. Shaukat A, Burke CA, Chan AT, Grady WM, Gupta S, Katona BW, *et al.* Clinical Validation of a Circulating Tumor DNA-Based Blood Test to Screen for Colorectal Cancer. JAMA. 2025;334(1):56-63.

35. Wisse PHA, de Klaver W, van Wifferen F, van Maaren-Meijer FG, van Ingen HE, Meiqari L, *et al*. The multitarget faecal immunochemical test for improving stool-based colorectal cancer screening programmes: a Dutch population-based, paired-design, intervention study. Lancet Oncol. 2024;25(3):326-337.

36. Ebner DW, Johnson HA, Estes C, Johnson WK, Khan RS, Thompson G, *et al*. Multi-Target Stool DNA and the Fecal Immunochemical Test: A Systematic Review and Meta-Analysis on Test Performances. Am J Prev Med. 2025;69(2):107654.

37. Brenner H, Heisser T, Cardoso R, Hoffmeister M. The underestimated preventive effects of flexible sigmoidoscopy screening: re-analysis and meta-analysis of randomized trials. Eur J Epidemiol. 2024;39(7):743-751.

38. Benamouzig R, Barré S, Saurin JC, Leleu H, Vimont A, Taleb S, *et al*. Cost-effectiveness analysis of alternative colorectal cancer screening strategies in high-risk individuals. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211002359.

39. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993;329(27):1977-81.

40. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, *et al.* Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012;366(8):687-96.

41. Rex DK. Colonoscopy Remains an Important Option for Primary Screening for Colorectal Cancer. Dig Dis Sci. 2025;70(5):1595-1605.

42. 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. N Engl J Med. 2022;387(17):1547-1556.

43. Shi J, Løberg M, Kalager M, Wieszczy P, Pilonis ND, Adami HO, *et al*. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death: instrumental variable estimation of per-protocol effects. Eur J Epidemiol. 2025;40(4):419-425.

44. Dhungana R, Gautam N, Duwadee P, Ranabhat K, Paudel B, Shrestha S. Screening Uptake and Diagnostic Yield of One-time Fecal Immunochemical Testing *Vs.* One-time Colonoscopy for Colorectal Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Cancer. 2025;56(1):166.

45. Castells A, Quintero E, Bujanda L, Castán-Cameo S, Cubiella J, Díaz-Tasende J, *et al*. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): a pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2025;405(10486):1231-1239.

46. Seitz JF, Lapalus D, Arlotto S, Gentile S, Ettori F, Rinaldi Y, *et al.* 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(4):405-410.

47. Heer E, Ruan Y, Mah B, Nguyen T, Lyons H, Poirier A, *et al.* The efficacy of chemopreventive agents on the incidence of colorectal adenomas: A systematic review and network meta-analysis. Prev Med. 2022; 162:107169.

48. Harnan S, Navega Biz A, Hamilton J, Whyte S, Simpson E, Ren S, *et al.* Quantitative faecal immunochemical tests to guide colorectal cancer pathway referral in primary care. A systematic review, meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2025;29(46):1-210.

49. Shah F, Gunn F, Dunlop MG; Edinburgh Colorectal Group; Din FVN, Gerrard AD. Single and double faecal immunochemical test strategies are effective in risk stratification for patients with symptoms of per rectal bleeding suggestive of colorectal cancer. BJS Open. 2025;9(5):zraf100.

50. Walker G, Balasubramanya S, Bowen J, Debab N, Bethune R, Faux W, *et al*. Triaging colorectal urgent referrals in the COVID-19 era using faecal immunochemical testing: a prospective UK real-world multicentre cohort study. BMJ Open Gastroenterol. 2025;12(1):e001749.

51. de Klaver W, van der Vlugt M, Spaander MCW, Bossuyt PM, Dekker E. Risk of Cancers Proximal to the Colon in Fecal Immunochemical Test Positive Screenees in a Colorectal Cancer Screening Program. Gastroenterology. 2024;167(4):788-797.e2.

52. Zhao J, Liu C, Yang J, Huang Y, Xu L, Xiao Q, *et al*. Fecal immunochemical test surveillance in colorectal cancer following adenoma resection: A longitudinal, population-based linked cohort study in China. PLoS Med. 2025;22(9):e1004687.

53. Carvalho B, de Klaver W, van Wifferen F, van Lanschot MCJ, van Wetering AJP, van der Zander QEW, *et al.* Stool-Based Testing for Post-Polypectomy Colorectal Cancer Surveillance Safely Reduces Colonoscopies: The MOCCAS Study. Gastroenterology. 2025;168(1):121-135.

54. Katsoula A, Paschos P, Haidich AB, Tsapas A, Giouleme O. Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(8):1110-1118.

55. González-López N, Quintero E, Gimeno-Garcia AZ, Bujanda L, Banales J, Cubiella J, *et al.* Screening uptake of colonoscopy *versus* fecal immunochemical testing in first-degree relatives of patients with non-syndromic colorectal cancer: A multicenter, open-label, parallel-group, randomized trial (ParCoFit study). PLoS Med. 2023;20(10):e1004298.

56. Karna R, Bilal M, Nayfeh T, Beran A, Paladiya R, Khataniar H, *et al.* Performance of Fecal Immunochemical Test in Individuals With Personal history of Polyps and Family History of Colorectal Cancer: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025:S1542-3565(25)00804-3.

5

Les cinq points forts

- L'activité physique régulière, la lutte contre la sédentarité, la prise en charge du surpoids, de l'obésité et du diabète constituent des leviers pour la prévention du cancer colo-rectal (CCR).
- La diminution de la consommation de viandes transformées, de viande rouge, d'aliments ultra-transformés ainsi que l'augmentation de l'apport en fibres, en produits laitiers et en calcium et l'adoption d'une alimentation de type méditerranéen sont protecteurs. La réduction de la consommation d'alcool et le sevrage tabagique devraient être proposés.
- La réalisation régulière du FIT est associée à une diminution du risque de CCR de 21 % chez les femmes et de 24 % chez les hommes.
- En France, la réalisation d'un test FIT chez un patient symptomatique est considérée comme un mésusage du test.
- La coloscopie apporte un bénéfice équivalent à celui du FIT à 10 ans. La réalisation d'une coloscopie de prévention est envisageable chez des patients informés. En France, la réalisation régulière du FIT est plus coût-efficace.

NOTES

La dysphagie oro-pharyngée (hors sténose)

Véronique VITTON

Service de gastroentérologie, Hôpital NORD, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université - Chemin des Bourrely, 13915 Marseille - MARSEILLE (France)

veronique.vitton@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir différencier cliniquement une dysphagie oropharyngée d'une dysphagie œsophagienne
- Connaître les principaux diagnostics différentiels
- Connaître les différentes étiologies
- Connaître la démarche diagnostique et les examens complémentaires utiles
- Savoir prendre en charge les complications

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Dysphagie oropharyngée ; Vidéoradiographie ; Dénutrition.

ABRÉVIATIONS

N/A

Introduction

La dysphagie est définie par une sensation de gêne ou d'obstacle à la progression du bol alimentaire au cours de la déglutition.

Après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels comme l'odynophagie, le globus, l'anorexie, la satiété précoce et le syndrome de rumination il convient de distinguer la dysphagie oro-pharyngée de la dysphagie œsophagienne (ou œso-cardiale pour certains auteurs).

Nous ne traiterons ici que de la dysphagie oro-pharyngée qui a récemment été plus précisément définie par un groupe d'experts de la société européenne de neurogastro-entérologie (1) : « L'UEG/ESNM reconnaît que la dysphagie oropharyngée se définit comme un trouble de la déglutition entraînant une altération du transport efficace et sûr du bol alimentaire depuis la cavité orale, à travers le pharynx, jusqu'à l'œsophage. Les principaux signes sont classés en deux catégories :

« Signes de sécurité » (pénétration laryngée et aspiration) ;

« Signes d'efficacité » (allongement du temps de déglutition, défaut d'occlusion labiale, chute prématurée du bol dans le pharynx, déglutition fractionnée, régurgitation nasale, résidus oraux ou pharyngés, et défaut d'ouverture du sphincter œsophagien supérieur).

Les principaux symptômes associés comprennent la toux, l'étouffement, la crainte de s'alimenter, les modifications de la voix, la sensation de globe pharyngé, l'allongement du temps des repas, la fatigue et une diminution du plaisir de manger.

La dysphagie œsophagienne est définie par ce même groupe d'experts comme une difficulté à avaler, généralement ressentie au niveau rétrosternal, et en lien avec une anomalie anatomique, mécanique ou fonctionnelle de l'œsophage ou du sphincter œsophagien inférieur.

La prévalence de la dysphagie dans la population générale est mal connue mais serait de l'ordre de 10 à 20 % sans qu'il soit aisé d'individualiser une différence de prévalence entre les deux types de dysphagie (1). Une revue de la littérature

complétée par une méta-analyse a évalué la fréquence de la dysphagie oro-pharyngée en milieu hospitalier et en centres de rééducation. Les résultats ont rapporté une prévalence de 36,5 à 42,5 %. Néanmoins cette analyse a montré une hétérogénéité dans la définition et l'évaluation de la dysphagie oro-pharyngée allant d'une « modification de la déglutition liée à l'âge » (presbyphagie) à une véritable dysphagie (2). Ce travail a également montré que les troubles sont souvent exacerbés par des pathologies neurologiques associées, en particulier la maladie de Parkinson. Cependant ces symptômes sont souvent banalisés et sous-diagnostiqués alors qu'ils peuvent induire des conséquences graves (dénutrition, déshydratation, pneumopathies d'inhalation) pourvoyeuses d'hospitalisations prolongées, de ré-hospitalisations, et d'une morbi-mortalité élevée. L'identification de la dysphagie oro-pharyngée est donc fondamentale chez les patients fragiles afin d'éviter la survenue de complications potentiellement sévères (1).

Rappels physiologiques

La déglutition est un élément initial essentiel du processus digestif.

Après ingestion, les aliments subissent une première digestion mécanique par la mastication et une digestion chimique grâce aux enzymes salivaires.

La déglutition survient ensuite, c'est un processus complexe qui se déroule en trois phases : orale, pharyngée et œsophagienne (3).

La phase orale est un processus volontaire. Les aliments solides sont broyés et mélangés à la salive, c'est la première étape de la digestion. Elle peut se décomposer en phase préparatoire (malaxage et insalivation du bolus) et en phase propulsive. Elle implique la contraction de la langue qui va pousser le bol alimentaire contre le palais mou, puis vers l'arrière dans l'oropharynx. Ce phénomène active les récepteurs sensoriels du nerf glossopharyngien (IX), qui vont stimuler le noyau solitaire du centre de déglutition situé dans la partie inférieure du pont et la moelle allongée du tronc cérébral. La fonction cérébelleuse est très importante à cette étape (coordination des noyaux moteurs des nerfs crâniens V, VII, XII) et va permettre de déclencher les deux phases suivantes de la déglutition.

La phase pharyngée est, elle, un processus involontaire et réflexe. C'est le temps le plus important et le plus délicat de la déglutition car il concerne le carrefour aéro-digestif. Le palais mou ferme le nasopharynx pour éviter le reflux. Le pharynx va recevoir le bol alimentaire après s'être raccourci et élargi, alors que le larynx s'élève en raison de la contraction des muscles supra-hyoïdiens et des muscles pharyngiens longitudinaux, entraînant la fermeture du larynx et de la trachée par l'épiglotte.

La phase œsophagienne est également involontaire. Elle correspond à l'ouverture du sphincter œsophagien supérieur grâce à l'élévation du larynx associée à la relaxation du muscle crico-pharyngé. C'est l'élément déclencheur du péristaltisme primaire du corps de l'œsophage.

Le centre de la déglutition se situe au niveau bulbaire et cette fonction complexe fait intervenir de nombreux nerfs : les afférences sensorielles proviennent essentiellement des nerfs crâniens V (sensibilité du palais dur, des joues, des deux tiers antérieurs de la langue), IX (sensibilité de l'amygdale, du voile et du pharynx) et X (sensibilité du larynx), les efférences motrices étant le V (masséter), le VII (joues et lèvres), le X (pharynx, larynx et œsophage) et le XII (langue). Ainsi, toute atteinte centrale ou d'un de ces nerfs pourra affecter la déglutition.

Diagnostic clinique

Interrogatoire

À l'interrogatoire, certains éléments peuvent orienter vers une dysphagie oro-pharyngée tels que des blocages alimentaires de siège cervical, des régurgitations pharyngo-orales ou pharyngo-nasales, un « bavage », la présence de résidus buccaux, la nécessité de réaliser des déglutitions multiples, prolongées, avec effort musculaire, une sensation de stase buccale ou pharyngée après la déglutition, une toux concomitante, des fausses routes, une dysphonie, des infections bronchiques à répétition, la nécessité d'adopter des positions inhabituelles lors de la déglutition (parfois rapportée par l'entourage) (3-5).

Néanmoins, il faut garder à l'esprit qu'une dysphagie œsophagienne peut induire des symptômes ressentis au niveau cervical et que les deux mécanismes peuvent coexister.

Le globus, l'anorexie et les affections dentaires seront bien entendu à éliminer en priorité.

Le retentissement sur l'état général et la modification spontanée de texture des aliments n'est pas réellement spécifique d'un type de dysphagie.

En revanche, le mode d'installation de la dysphagie et son ancienneté sont des éléments importants à prendre en compte. En effet, une dysphagie d'installation brutale est évocatrice d'un lien avec l'ingestion d'un corps étranger surtout en cas de douleur associée. Dans ce cas, le diagnostic est souvent simple en raison d'un contexte particulier (ingestion d'un aliment « dur », ingestion accidentelle ou volontaire d'un objet non alimentaire) et la prise en charge se fait dans le cadre de l'urgence avec retrait du corps étranger lors d'une endoscopie. En dehors de ce contexte, une maladie neurologique, en particulier un AVC, ou une cause médicamenteuse avec notamment la prise de psychotropes peuvent induire une dysphagie « aigue », tout comme certaines causes infectieuses locales (abcès rétro-pharyngé, angines, phlegmons). Cependant, la plupart du temps, la dysphagie s'installe de manière progressive, plus ou moins rapidement, quelle que soit l'étiologie.

Le contexte général sera également important à préciser en recherchant notamment des antécédents neurologiques (AVC, maladie de Parkinson…) ou musculaire (myosite, myasthénie…) et des signes cliniques évoquant ce type de pathologies, notamment au niveau facial comme un ptosis ou une faiblesse musculaire générale. Il faudra également

examiner attentivement les médicaments pris par le patient pour s'assurer de l'absence de cause iatrogène.

Un terrain anxieux pourra par ailleurs majorer la perception de la sensation de blocage.

Enfin, il est fondamental d'évaluer la sévérité de la dysphagie, ses complications et son retentissement, en particulier la dénutrition et la déshydratation, les fausses routes et les complications respiratoires notamment les broncho-pneumopathies. La consommation éthylo-tabagique est également un élément important dans le contexte.

Examen clinique

En dehors de l'évaluation générale, fondamentale, visant à apprécier un éventuel retentissement sur l'état nutritionnel et sur l'état d'hydratation, l'examen comportera les temps suivants (3-5) :

- Global du visage et de la posture : asymétrie du visage, déformation posturale notamment cervicale ;
- Oro-pharyngé avec une inspection muqueuse à la recherche d'une lésion endo-buccale, pharyngée, de l'état bucco-dentaire, de signes de sécheresse buccale, d'anomalie de morphologie buccale. Il faudra également évaluer la motricité linguale et s'assurer de l'absence de troubles de la sensibilité locale ne serait-ce qu'en utilisant un écouvillon. L'évaluation de la qualité de la voix est un élément important qui sera parfois plus facilement rapporté par l'entourage ;
- Cervical avec essentiellement la recherche d'adénopathies, d'un nodule thyroïdien voire de goitre, de cicatrice chirurgicale ;
- Respiratoire avec en particulier l'analyse de la toux et de fluidité de la respiration ;
- Neurologique avec l'étude des paires crâniennes et un examen neurologique général et postural.

Enfin, idéalement, une évaluation de la capacité à déglutir différentes textures doit être réalisée, mais ne sera généralement pas en pratique réalisée en consultation de gastro-entérologie mais en centre ORL spécialisé.

De nombreux tests /questionnaires ont été décrits dans la littérature et évaluent différents paramètres, du diagnostic aux complications.

Deux principaux tests diagnostiques peuvent être utilisés : le volume viscosity swallow test (V-VST) et le test de De Pippo.

- Le V-VST consiste à faire ingérer au patient trois volumes successifs (5, 10 et 20 ml) de viscosité croissante (6).
- Le test de De Pippo est un test de dépistage de la dysphagie haute recommandé par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé). Il consiste à faire boire 90 ml d'eau plate à température ambiante, dans un verre, en position assise à 90°. Le test est positif en cas d'interruption nécessaire, de toux ou de voix modifiée pendant la prise.

Ces deux tests présentent une bonne sensibilité et une bonne spécificité (7-8).

Le « Eating Assessment Tool-10 : EAT-10 », traduit et validé dans plus de 10 langues, est un excellent questionnaire d'auto-évaluation de 10 items très utilisé dans le dépistage de la dysphagie, de son retentissement. Il présente une très bonne validité et reproductibilité et permet d'évaluer le risque de fausses routes (9). Il est présenté en Annexe 1.

D'autres tests seront plus spécifiques comme le Deglutition Handicap Index (DHI) qui vise à évaluer le handicap associé à la dysphagie (retentissement psycho-social, conséquences nutritionnelles et respiratoires) ou le « Test Of Masticating And Swallowing Solids » (TOMASS) qui évalue spécifiquement l'ingestion des solides : nombre de bouchées et de cycles masticatoires, nombre de déglutitions par bouchée et temps total (10,11).

Certains tests sont, quant à eux, destinés à évaluer la gravité de la dysphagie, comme le « Dysphagia Outcome and Severity

Annexe 1 : Questionnaire EAT-10

A. INSTRUCTIONS :

Répondez à chaque question en indiquant le nombre de points dans les cases.
Dans quelle mesure rencontrez-vous les problèmes suivants ?

1 Mon problème de déglutition m'a fait perdre du poids.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

2 Mon problème de déglutition retentit sur ma capacité à prendre mes repas à l'extérieur.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

3 Avaler des liquides me demande un effort supplémentaire.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

4 Avaler des aliments solides me demande un effort supplémentaire.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

5 Avaler des comprimés me demande un effort supplémentaire.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

6 Avaler est douloureux.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

7 Le plaisir de manger est affecté par mes problèmes de déglutition.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

8 Lorsque j'avale, des aliments se bloquent dans ma gorge.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

9 Je tousse quand je mange.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

10 Cela me stresse d'avaler.
0 = aucun problème
1
2
3
4 = de sérieux problèmes

B. SCORE :

Additionnez le nombre de points et indiquez votre score total dans les cases.
Score total (max. 40 points) 0

C. LA PROCHAINE ÉTAPE :

Si le score EAT-10 est supérieur ou égal à 3, il est possible que vous ayez des problèmes pour avaler efficacement et en toute sécurité. Nous vous recommandons d'en discuter avec votre médecin.

Scale » (DOSS). Il s'agit d'une échelle en 7 points allant de l'incapacité à s'alimenter per os (niveau 1) à une alimentation normale (niveau 7) et qui permet de proposer des recommandations en termes de type d'alimentation en fonction du niveau de dépendance (12). La « Functionnal Oral Intake Scale) (FOIS) est une échelle similaire allant de 1 à 7 mais spécifique des patients victimes d'AVC (13).

D'autres tests évaluent les complications comme le score de résidus pharyngés de Yale qui apprécie la sévérité des résidus pharyngés en vidéoendoscopie après déglutition, leur localisation et leur quantité, ou le score de Rosenbek qui est une échelle de pénétration-aspiration (14,15).

Enfin, le « Swallowing Quality of Life : SWAL-QoL » évalue quant à lui la qualité de vie des patients dans différentes dimensions. Il comprend 44 items avec un score maximal est de 100 points, un score élevé correspondant à une « bonne » qualité de vie (16).

Quels examens paracliniques ?

Les objectifs des explorations sont :

- Le diagnostic étiologique et potentiellement le pronostic en fonction de la cause identifiée ;
- Le diagnostic fonctionnel : mécanisme et sévérité des troubles ;
- Une proposition thérapeutique adaptée à la cause et aux mécanismes identifiés.

Endoscopies

Comme toujours devant ce type de symptôme, la priorité est d'éliminer une cause organique tumorale et le bilan devra débuter par la réalisation d'une nasofibroscopie pharyngée et d'une endoscopie œso-gastro-duodénale.

Ce bilan endoscopique pourra être complété par une endoscopie ORL et bronchique complète sous anesthésie générale en fonction des premières constatations lors de la nasofibroscopie.

En fonction du contexte clinique, des examens visant à éliminer une pathologie générale (notamment neurologique) pourront être proposés avant d'adresser le patient à un neurologue. Le bilan peut être, dans un premier temps, un bilan biologique standard associé à un dosage des Ac anti-Récepteur à l'acétylcholine, des CPK ainsi qu'une IRM cérébrale. La suite du bilan sera réalisée par l'équipe de neurologie si besoin (EMG, biopsies musculaires, bilans biologiques spécifiques...).

Néanmoins, dans tous les cas, devant une dysphagie oro-pharyngée, il sera nécessaire de préciser le mécanisme des troubles par une vidéoradiographie ou une vidéoendoscopie de la déglutition afin d'adapter le traitement (1).

Vidéoradiographie de la déglutition (ou vidéofluoroscopie de déglutition)

C'est l'examen fonctionnel de référence pour l'exploration des troubles de la déglutition (1, 17,18). Il consiste à enregistrer en direct, de face et de profil, sous contrôle radiologique, le passage de différentes textures de bol alimentaire opacifiées : liquides, semi-liquides, pâteux, solides. L'examen est enregistré avec possibilité de ralenti et arrêt sur image. L'examen permet une analyse dynamique des différentes phases de la déglutition :

- Phase orale : propulsion linguale, étanchéité labiale et vélaire ;
- Phase pharyngée : élévation laryngée, inversion épiglottique, ouverture du sphincter œsophagien supérieur ;
- Phase œsophagienne cervicale.

Ainsi, cet examen permettra d'identifier les anomalies à chaque étape : retard de la phase orale (stase, résidus), altération de la phase pharyngée (défaut d'ascension laryngée, fausse route stase valléculaire ou piriforme), atteinte du sphincter œsophagien supérieur (défaut/ retard d'ouverture). En revanche, il ne permet pas d'identifier la cause de la dysphagie mais juste son/ses mécanisme(s).

La vidéoradiographie de la déglutition permet également : 1/ de mettre en évidence des fausses routes silencieuses (potentiellement graves et sources de complications) et 2/ de tester l'efficacité de certaines manœuvres de rééducation (inclinaison tête, déglutition sus-glottique etc.) et d'orienter la prise en charge pour une rééducation orthophonique.

Les avantages de la vidéoradiographie de la déglutition sont :

- D'être un examen dynamique, fonctionnel et reproductible ;
- De permettre une analyse fine des mécanismes des troubles de la déglutition ;
- D'orienter vers la rééducation orthophonique adaptée.

Ses limites et inconvénients sont :

- Une exposition aux rayons X ;
- La nécessité d'une coopération correcte du patient ;
- L'utilisation de produits barytés artificiels qui diffèrent des aliments habituellement ingérés par le patient.

Vidéoendoscopie de la déglutition

Cette technique fait appel à un nasofibroscope placé dans l'oropharynx et avec lequel on observe la déglutition. Elle a pour avantage de permettre un examen des muqueuses, mais elle est moins complète que la vidéoradiographie car elle n'explore pas les phases orale et œsophagienne. De plus, son utilisation est limitée par son manque de disponibilité.

Une revue récente de la littérature a comparé la performance diagnostique de la vidéoradiographie et de la vidéoendoscopie pour l'évaluation des troubles de la déglutition (19).

Ces deux examens sont réalisés par des ORL spécialisés. Si la vidéoradiographie avait une meilleure capacité diagnostique pour l'évaluation d'un résidu pharyngé, l'aspiration et la pénétration, la différence globale avec la vidéoendoscopie n'était pas significative. En pratique, cette méta-analyse a conclu que les deux examens restent les deux explorations de référence des troubles de la déglutition, sans différence significative en termes de résultats. Si la vidéoradiographie est un examen plus complet, il reste irradiant et non accessible aux patients non compliants. La vidéoendoscopie peut, elle, apporter d'autres éléments grâce à la visualisation

endoscopique directe de la phase pharyngée. Enfin, les deux examens ont une bonne reproductibilité. Le choix de l'une ou de l'autre des techniques sera basé sur la disponibilité de la technique et sur l'expertise des opérateurs.

Manométrie

Qu'il s'agisse de manométrie « pharyngée » ou œsophagienne, il s'agit du même matériel, en l'occurrence une sonde de manométrie haute résolution.

Manométrie « pharyngée »

La manométrie pharyngée est un examen simple en pratique, pour lequel on dispose de nombreuses publications dans un nombre varié de pathologies (cancer ORL, diverticule de Zenker, arthrodèse, maladies neurologiques). De plus, un consensus international a validé en 2020 un protocole standardisé de son interprétation avec les paramètres clés (1). Sa valeur ajoutée, par rapport aux examens de référence est une évaluation de la contractilité pharyngée, de la relaxation du sphincter œsophagien supérieur et de la pressurisation du bolus. Elle peut donc avoir un intérêt pour orienter des traitements comme la dilatation du sphincter œsophagien supérieur, l'injection de toxine botulinique ou la myotomie et pour réaliser un suivi objectif. En revanche, son intérêt apparaît limité dans l'analyse de la déglutition en raison de la présence de la sonde et de nombreux facteurs pouvant interférer avec l'interprétation comme la mobilité pharyngée et l'absence de symétrie de la lumière pharyngée. De plus, sa disponibilité reste limitée dans ce contexte clinique.

Une technique mixte d'analyse « manofluorographique » a été proposée par McConnel *et al*. (20,21). Elle utilise une sonde de manométrie avec des capteurs solides, introduite dans le pharynx par voie trans-nasale. Les mesures de pression sont associées à un enregistrement vidéo pour obtenir une évaluation complète de la phase pharyngée. Si cette technique est intéressante elle reste également limitée par son manque de disponibilité.

Manométrie œsophagienne

Dans la mesure ou la localisation de la sensation de blocage est régulièrement difficile à préciser par le patient, elle pourra être proposée au cas par cas pour rechercher un trouble moteur œsophagien associé. En effet, même dans le cas de troubles moteurs majeurs tels que l'achalasie, la dysphagie peut être rapportée comme une perception de blocage « haut ».

Électromyogramme (EMG) pharyngé

Son objectif est d'orienter vers une pathologie musculaire ou neurologique mais c'est un examen qui est très peu réalisé en routine en raison de sa faible tolérance et d'une disponibilité limitée.

Biopsie du muscle crico-pharyngien

Cet examen rarement réalisé peut permettre de mettre en évidence une pathologie musculaire inflammatoire ou auto-immune.

En résumé, si les endoscopies naso-pharyngée et œso-gastrique sont indispensables pour éliminer une pathologie organique, la vidéoradiographie de la déglutition reste l'outil de référence pour caractériser les troubles de la déglutition et guider la prise en charge, notamment orthophonique.

Étiologies

La dysphagie oro-pharyngée peut être en lien avec un nombre élevé d'étiologies variées, notamment des maladies neurologiques, neuromusculaires, anatomiques locales (mécaniques, tumorales, infectieuses…), fonctionnelles, iatrogènes (1,22).

L'identification de la cause sera importante dans la mesure où chaque pathologie pourra altérer le processus de déglutition par des mécanismes différents et pourra nécessiter une prise en charge spécifique associée aux mesures générales communes (dénutrition, déshydratation, prévention des complications).

Causes neurologiques centrales

Elles sont en lien avec une atteinte du contrôle moteur central de la déglutition (cortex, tronc cérébral, cervelet).

Elles peuvent survenir dans un contexte aigu ou s'observer dans le cadre de maladies neurologiques chroniques.

Les causes « aiguës » sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC) : surtout bulbo-protubérantiels (tronc cérébral), mais aussi hémisphériques, les traumatismes crâniens, les encéphalopathies aiguës (infectieuses, métaboliques).

Dans le cas des tumeurs cérébrales, la survenue peut être « subaiguë ».

Les causes chroniques regroupent la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens, les démences, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Huntington.

Causes neurologiques périphériques

Elles sont secondaires à des atteintes des nerfs crâniens impliqués dans la déglutition (V, VII, IX, X, XI, XII). Il peut s'agir de polyradiculonévrites comme le syndrome de Guillain-Barré, de neuropathies périphériques (diabétiques, alcooliques, toxiques), d'atteintes tumorales ou traumatiques des nerfs crâniens (chirurgie ORL, base du crâne) ou du syndrome de Wallenberg.

Causes neuromusculaires

Il s'agit de pathologies plus rares dont les principales sont : la myasthénie auto-immune, le syndrome de Lambert-Eaton, les myopathies (myosites inflammatoires, dystrophies musculaires), les polymyosites et dermatomyosites.

Causes anatomiques locales

Elles sont nombreuses et variées.

Il peut s'agir :

- De tumeurs de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx ;
- De séquelles de radiothérapie cervico-faciale ;
- De séquelles de chirurgie ORL ou cervicale ;
- D'un goitre compressif ou de masses cervicales volumineuses (adénopathies ou tumeur loco-régionale) ;

Tableau 1 : principales causes et mécanismes de dysphagie oro-pharyngée

Groupe étiologique	Exemples de maladies	Mécanisme physiopathologique	Contexte clinique typique
Neurologiques centrales	AVC, traumatisme crânien, tumeur cérébrale, SEP, Parkinson, SLA, démence, encéphalopathie	Trouble du contrôle central moteur de la déglutition, incoordination réflexe	Installation aiguë (AVC) ou progressive (neurodégénérative), troubles neurologiques associés
Neurologiques périphériques	Guillain-Barré, neuropathies diabétiques/alcooliques, atteintes des nerfs crâniens (chirurgie, tumeur, trauma), syndrome de Wallenberg	Déficit moteur périphérique des nerfs crâniens (V, VII, IX, X, XI, XII)	Atteintes bilatérales fréquentes, troubles moteurs associés, évolution subaiguë
Neuromusculaires	Myasthénie, Lambert-Eaton, polymyosite, dermatomyosite, dystrophies musculaires, amyotrophies	Défaut de transmission neuromusculaire ou de contraction musculaire	Fatigabilité, troubles moteurs diffus, atteinte musculaire généralisée
Anatomiques / mécaniques	Tumeurs ORL, séquelles chirurgie/ radiothérapie, infections locales, diverticule de Zenker, ostéophytes cervicaux, malformations	Obstacle mécanique ou déformation anatomique empêchant le passage du bol	Signes ORL locaux, altération anatomique visible à l'examen clinique ou en imagerie
Fonctionnelles / iatrogènes	Sédatifs, anticholinergiques, neuroleptiques, intubation prolongée, déconditionnement musculaire, phagophobie	Trouble de la coordination, altération vigilance, sécheresse buccale, perte force musculaire	Pas de lésion organique, traitement médicamenteux, réanimation, contexte psychiatrique

- D'hyperostose squelettique idiopathique comprimant l'hypopharynx, plus rarement d'ostéophytes cervicaux (spondylose cervicale) ;
- D'un diverticule de Zenker ;
- D'un spasme du sphincter œsophagien supérieur (« barre » cricopharyngienne, « achalasie » du sphincter œsophagien supérieur) ;
- D'infections locales (abcès rétro-pharyngé, angines, phlegmons) mais dans ce cas il y a un contexte de survenue aiguë.

Causes fonctionnelles/ iatrogènes

Il peut s'agir :

- D'effets indésirables médicamenteux observés notamment avec les sédatifs (altération de la vigilance et des réflexes), les neuroleptiques (syndrome parkinsonien secondaire), les anticholinergiques (sécheresse buccale) ;
- Des séquelles d'intubation prolongée (lésions laryngées, désadaptation) ;
- De troubles de la coordination de la déglutition d'origine psychogène (phagophobie) ;
- D'une « fatigue » avec déconditionnement musculaire chez des sujets âgés ou dénutris.

Le cas particulier de la dysphagie oro-pharyngée du sujet âgé a fait l'objet d'une publication commune (« position paper ») de la société européenne des troubles de la déglutition et de l'union européenne de la société de médecine gériatrique (23). En effet, chez le sujet âgé, la fréquence de la dysphagie oro-pharyngée est de 30-40 % chez les personnes âgées autonomes et de l'ordre de 44 à 60 % chez les sujets institutionnalisés (24,25). Ce travail rappelle l'importance du dépistage de ce trouble souvent sous diagnostiqué chez les personnes âgées et fragiles avec un impact considérable sur la morbidité et en particulier l'état de nutrition, d'hydratation, la survenue de complications respiratoires, la réduction de la masse musculaire, la sarcopénie et le taux d'hospitalisation et d'institutionnalisation.

Traitement

Le traitement dépendra bien entendu de la cause mais, dans un certain nombre de cas, sera purement symptomatique et visera également à éviter les complications et le retentissement de la dysphagie. Il nécessite la mise en place d'une stratégie multimodale faisant intervenir de nombreux professionnels de santé (ORL, neurologues, gastroentérologues, gériatres, kinésithérapeutes spécialisés et les phoniatres), individualisée, guidée par l'étiologie, la sévérité et les résultats des explorations. Plusieurs recommandations ont été publiées par différentes sociétés savantes en fonctions des étiologies (neurologiques, cancer ORL ...) (1, 23,26,27).

Mesures générales communes

Plusieurs mesures générales peuvent être proposées quelle que soit la cause de la dysphagie oro-pharyngée :

- La « sécurisation » au plus tôt pour éviter les risques d'inhalation : posture, ralentissement du rythme, adaptation des textures/viscosités à réévaluer régulièrement, rythme et environnement de la prise de repas, évitement des doubles tâches, surveillance de la vigilance. La viscosité est une mesure validée scientifiquement par de nombreuses études qui permet la réduction significative du risque d'inhalation (28).
- L'optimisation de la nutrition et soins de bouche (diététicien + hygiéniste dentaire).

- Lorsque la nutrition orale est possible, elle devra être adaptée au mécanisme de la dysphagie. En effet, en cas de retard à l'initiation de déglutition pharyngée, on proposera un épaississement des textures (en raison du risque majoré d'inhalation des liquides) alors qu'en présence d'un trouble de la propulsion pharyngée ou de la réduction de l'ouverture de la jonction pharyngo-œsophagienne, il faudra favoriser une alimentation liquide ou semi-liquide. Des modifications de textures pourront être adaptées en fonction de l'évolution des symptômes et de la maladie et aux capacités cognitivo-comportementales chez les sujets âgés et en cas de pathologie neurologique. Dans les cas les plus sévères, d'incapacité anatomique (chirurgie de cancer ORL) ou fonctionnelle (maladie neurologique, trouble cognitif), une nutrition artificielle par gastrostomie pourra être mise en place et dans les meilleurs délais pour limiter la dénutrition et ses complications. En cas de risque d'inhalation importante, l'alimentation par voie jéjunale pourra être préférée.
- Le traitement de la sécheresse buccale notamment en cas de radiothérapie (spray et gels hydratants, utilisation de chewing-gums et bonbons pour stimuler la sécrétion salivaire).
- L'évaluation du mécanisme précis des troubles par vidéoradiographie ou vidéoendoscopie de la déglutition pour guider la stratégie thérapeutique.
- La mise en place d'une rééducation structurée de la déglutition par orthophonie (exercices, manœuvres) avec notamment une rééducation vocale. En effet, la rééducation (incluant le chant thérapeutique, des exercices vocaux et d'ascension et d'abaissement laryngé) a montré une amélioration des étapes orales et pharyngées de la déglutition. Ces séances, d'environ 20-30 min, doivent être prescrites pour une durée minimale de 10 jours mais idéalement de 8 semaines (29).
- La modification et l'optimisation du traitement de la maladie chronique à adapter au cas notamment dans le cas des pathologies neurologiques.
- La discussion de techniques de neurostimulation dans les formes sélectionnées, en centre expert.
- La possibilité de certains gestes endoscopiques ou chirurgicaux ciblés en cas de trouble anatomique ou de dysfonction cricopharyngée.

Mesures spécifiques – Traitements étiologiques

Dans le cas particulier des cancers ORL, un consensus d'experts a proposé un certain nombre de mesures préventives : évaluation de l'état nutritionnel avant le traitement et surveillance tout au long du traitement, les patients étant encouragés à continuer à s'alimenter pendant le traitement dans la mesure du possible, limitation du champ d'irradiation, exercices prophylactiques de déglutition, gestion optimisée de la douleur, traitement d'un lymphœdème associé, réalisation d'une myotomie crico-pharyngée en cas de laryngectomie (30). Les mesures retenues après traitement du cancer concernent essentiellement la nutrition en privilégiant une reprise alimentaire par voie orale aidée par des séances de rééducation, l'éducation du patient et de la famille aux mesures adéquates en cas de fausse route (aspiration, manœuvre de Heimlich), dilatation en cas de sténose et complément chirurgical par laryngectomie totale en cas d'infections pulmonaires à répétition. La surveillance du statut nutritionnel doit être poursuivie au long cours chez les patients guéris d'un cancer ORL.

Dans le cas des pathologies neurologiques, il n'est pas possible de considérer toutes les maladies de manière

Tableau 2 : Comparatif des techniques de neurostimulation dans le traitement de la dysphagie oro-pharyngée

Technique	Objectif principal	Mécanisme proposé	Indications / Population ciblée	Niveau de preuve / Limites
NMES (Neuromuscular Electrical Stimulation)	Renforcer les muscles de la déglutition et diminuer le risque d'aspiration	Stimulation électrique transcutanée des muscles supra hyoïdiens et pharyngés	Dysphagie post-AVC, dysphagies neurogènes	Bénéfice modéré lorsqu'associé à la rééducation ; protocoles hétérogènes
PES (Pharyngeal Electrical Stimulation)	Améliorer la sensibilité pharyngée et les réflexes de déglutition	Sonde nasogastrique comportant des électrodes délivrant une stimulation dans l'hypopharynx. Elle vise à moduler la plasticité neuro-pharyngée et à restaurer les réflexes de déglutition.	Dysphagie sévère, post-AVC, patients trachéotomisés	Données encourageantes mais technique spécialisée et encore limitée
RTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)	Moduler l'excitabilité corticale du cortex moteur de la déglutition	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive non invasive appliquée sur le cortex moteur de la déglutition. L'objectif est d'augmenter la plasticité corticale et de faciliter la récupération fonctionnelle	Dysphagie post-AVC, maladie de Parkinson	Prometteur ; principalement en recherche avec paramètres variables

détaillée mais il apparaît important de détailler deux grands cadres : les atteintes aiguës (comme les AVC) et les pathologies chroniques (comme la maladie de Parkinson). En cas d'AVC ou de pathologie aiguë, le risque d'inhalation, de pneumopathie et de dénutrition est précoce et doit être dépisté rapidement avec mise en place de mesures de sécurité immédiates (26). Dans le cas des maladies chroniques, une évaluation régulière avec dépistage de la dysphagie, lors des consultations de suivi, doit être réalisée, même en l'absence de plainte explicite afin de limiter la survenue de complications. Dans le cas de la maladie de Parkinson, une optimisation du traitement dopaminergique doit être proposée et l'évaluation de l'impact du traitement sur la dysphagie doit être réalisée (31). Dans tous les cas, aigus ou chroniques, une rééducation doit être proposée au plus tôt et adaptée au mécanisme idéalement évalué par vidéoradiographie ou vidéoendoscopie de la déglutition. Des techniques de stimulation pourront également être proposées. Leurs mécanismes d'actions et indications sont présentées dans le tableau 2 (31-33). Enfin, des injections de toxine botulinique peuvent être proposées en cas de dysfonctionnement documenté du muscle crico-pharyngé. Ces injections doivent être réalisées en centre expert sous guidage électromyographique. Des techniques de dilatation et de myotomie ont également été décrites (31).

Dans tous les cas, les stratégies thérapeutiques seront adaptées à l'évolution de la maladie et à l'état général du patient.

Chez le sujet âgé, la dysphagie oro-pharyngée est aujourd'hui considérée comme un véritable « syndrome gériatrique », au même titre que la dénutrition ou les chutes. Les sociétés savantes européennes de déglutition et de gériatrie (European Society for Swallowing Disorders: ESSD, European Geriatric Medicine Society: EuGMS), ainsi que les recommandations de nutrition de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) insistent sur la nécessité « d'une approche systématique, multidisciplinaire et centrée sur le patient ». La dysphagie est en effet associée à une augmentation du risque de pneumopathie d'inhalation, de dénutrition, de déshydratation, de perte d'autonomie et de mortalité, justifiant d'une prise en charge structurée (23,34). La première étape recommandée est le dépistage systématique de la dysphagie chez le sujet âgé, en particulier en cas de fragilité, de perte de poids récente, de toux ou de modification de la voix au cours des repas, de prolongation du temps d'alimentation ou d'épisodes de pneumopathie d'inhalation. En cas de suspicion, une évaluation clinique spécialisée est complétée, lorsque cela est possible, par une exploration instrumentale (vidéofluoroscopie ou vidéoendoscopie), qui permet de caractériser précisément les troubles de la phase orale, pharyngée ou œsophagienne et de guider les mesures thérapeutiques. La prise en charge repose dans un premier temps sur des mesures compensatoires visant à sécuriser et à optimiser la prise alimentaire comme décrite plus haut dans les mesures générales communes : posture assise à 90° avec maintien d'une bonne position pendant et après le repas, réduction des distractions, bouchées de petit volume, rythme d'alimentation ralenti et adapté avec aide humaine si nécessaire. L'adaptation des textures et des viscosités (aliments mixés, moulus, liquides épaissis) sera individualisée à partir des données cliniques (interrogatoire, examen, échelles d'évaluation) et/ou instrumentales. Il est important de noter que ces régimes à texture modifiée doivent être régulièrement réévalués en raison de leur impact potentiel sur la prise alimentaire, le risque de dénutrition et la tolérance. Les soins infirmiers jouent un rôle central (aide au repas, surveillance des signes de fausse route, éducation des aidants), tout comme la santé bucco-dentaire afin de réduire le risque infectieux et d'améliorer l'efficacité de la déglutition.

Lorsque l'état cognitif et fonctionnel le permet, les sociétés savantes recommandent la mise en place d'une rééducation de la déglutition conduite par un orthophoniste formé. Celle-ci associe des exercices de renforcement et de coordination des muscles oro-pharyngés (langue, lèvres, joues, larynx, muscles suprahyoïdiens) et l'apprentissage de manœuvres compensatoires comme le chin-tuck (étirements cervicaux), rotation de la tête, manœuvre de Mendelsohn (exercices d'ascension du larynx). Les recommandations ESPEN soulignent que la dysphagie du sujet âgé doit toujours être abordée conjointement sous l'angle de la nutrition et de l'hydratation. En effet, dans ce contexte, la notion de « dysphagie sarcopénique » est particulièrement importante : la dysphagie est alors également en partie liée à une perte de masse et de force musculaire globale, incluant la musculature de la déglutition. Un dépistage systématique de la dénutrition et du risque de dénutrition est donc préconisé chez les sujets âgés, avec des interventions graduées : adaptation de l'environnement du repas, enrichissement des préparations, recours aux compléments nutritionnels oraux, puis, en cas d'apport oral insuffisant ou non sécurisé, discussion d'une voie d'alimentation entérale (sonde nasogastrique ou préférentiellement gastrostomie percutanée). La décision de mise en place d'une sonde chez le sujet très âgé ou en situation de démence avancée doit faire l'objet d'une réflexion éthique et d'une discussion pluridisciplinaire avec le patient et/ou la famille, l'objectif étant d'équilibrer sécurité, confort et qualité de vie. Enfin, les techniques de neurostimulation (stimulation électrique neuromusculaire transcutanée, stimulation électrique pharyngée, stimulation magnétique transcrânienne répétitive) ont montré un intérêt potentiel, notamment dans la dysphagie post-AVC, population incluant de nombreux sujets âgés. Toutefois, les consensus gériatriques actuels les considèrent encore comme des options adjuvantes, réservées à des patients sélectionnés et à des centres spécialisés en raison de données hétérogènes en termes de résultats et de protocoles.

Dans les cas d'hyperostose squelettique idiopathique diffuse la dysphagie peut être en lien avec une réaction inflammatoire locale à l'origine d'une fibrose et d'adhérences des tissus mous péri-œsophagiens. En cas d'échec du traitement conservateur (orthophonie, antalgiques, corticoïdes, myorelaxants), un traitement chirurgical est envisagé dans plus de 60 % des cas et s'effectue par voie antérieure avec différentes techniques à adapter à chaque cas (fusion spinale, vertebrectomie partielle, arthrodèse...). Après chirurgie, une amélioration de la dysphagie est observée chez 95,5 % des patients avec un faible taux de récidive (4 %) à plus de 3 ans (35). Les cas de dysphagie en lien avec des ostéophytes cervicaux « isolés » sont plus rares (36).

Dans les cas de dysphagie iatrogénique d'origine médicamenteuse, la prise en charge dépendra du mécanisme impliqué. La classe de médicaments à l'origine d'un grand nombre de cas de dysphagie est celle des antipsychotiques en lien à la fois avec une xérostomie mais également avec

un « parkinsonisme » se manifestant par des mouvements anormaux de la langue, une prolongation du temps buccal et pharyngien et des tremblements (37). Le plus souvent, la xérostomie iatrogène est réversible et peut être améliorée en réduisant ou en fractionnant les doses du médicament concerné ou en modifiant son horaire d'administration (réduction du taux plasmatique au moment où la sensation de xérostomie est la plus importante). Il a également été proposé, notamment pour les anticholinergiques, très pourvoyeurs de xérostomie, d'administrer le médicament juste avant le repas afin que la salivation provoquée par la mastication compense au moins partiellement les symptômes (38). Lorsque cela est possible, la forme liquide des médicaments doit être préférée et la forme sublinguale évitée. Il est également possible, lorsque la xérostomie gêne la prise de médicaments, d'écraser les comprimés et de les mélanger à de la nourriture molle. Des mesures non pharmacologiques peuvent être proposées telles que : boire de l'eau fréquemment en petites quantités, sucer des glaçons ou des bonbons sans sucre, réduire la consommation de café et de cigarettes, éviter les aliments secs, épicés, très sucrés, avoir une bonne hygiène bucco-dentaire. Le traitement de la xérostomie est important non seulement pour la qualité de vie du patient mais également pour limiter l'halitose, les gingivites et les caries. En dehors des neuroleptiques et des anticholinergiques, de nombreuses autres classes médicamenteuses peuvent être impliquées : antalgiques (de type codéine, morphine), AINS, antihistaminiques, antiépileptiques, antihypertenseurs, anticalciques, diurétiques… et une cause médicamenteuse devra toujours être recherchée.

En cas de parkinsonisme induit par un traitement neuroleptique, il est conseiller de réduire dans un premier temps la posologie du médicament concerné, d'ajouter un anticholinergique dans un deuxième temps (mais qui peut induire une xérostomie…) ou de changer pour une autre classe médicamenteuse en fonction de chaque cas (39).

Certains médicaments cytotoxiques comme les chimiothérapies peuvent être à l'origine d'une dysphagie secondaire à une candidose ou une infection virale de type herpétique buccale ou œsophagienne. C'est alors le traitement de ces atteintes qui améliorera la dysphagie qui reste temporaire dans ces contextes (37). Des cas exceptionnels de réaction allergique systématisée de type Stevens-Johnson avec atteinte œsophagienne ont été décrits avec des sulfamides comme le Bactrim® (37).

Enfin, et nous le connaissons mieux dans notre discipline, certains médicaments peuvent, en raison de leurs propriétés physico-chimiques, induire une œsophagite potentiellement sévère. Dans ces cas-là, il s'agit le plus souvent d'une dysphagie d'allure œsophagienne mais il apparaissait important de le rappeler ici. Les principaux médicaments potentiellement impliqués sont : certains antibiotiques (tétracycline, doxycycline, pénicilline, érythromycine, rifampicine), l'aspirine, les AINS, les corticostéroïdes, l'alendronate, l'alprenolol, le fer, le chlorure de potassium, la vitamine C. La survenue de ces atteintes est favorisée par la coexistence d'une xérostomie ou d'un trouble moteur œsophagien associé. Plusieurs mesures ont été proposées pour limiter le risque de toxicité : rester en position debout lors de la prise des médicaments et avaler les médicaments un à la fois plutôt que tous ensemble, ne pas se coucher dans les 30 min suivant la prise, boire une petite quantité d'eau avant et après la prise ou favoriser la prise du médicament avec de la nourriture molle et réévaluer la nécessité de la poursuite du traitement incriminé (37,40,41).

En cas de diverticule de Zenker, un traitement endoscopique peut être proposé. Le diverticule de Zenker est le trouble moteur le plus connu du sphincter œsophagien supérieur et correspond à un diverticule de pulsion. Il peut se manifester par une dysphagie cervicale, des régurgitations salivaires et alimentaires, une toux, une halitose. Le traitement endoscopique ou chirurgical est indiqué en cas de diverticule documenté sur le plan radiologique (TOGD), après avoir éliminé une autre étiologie (endoscopie, bilan ORL) et lorsque les symptômes rapportés sont bien en rapport avec le diverticule de Zenker. Les interventions chirurgicales sont actuellement moins nombreuses en raison du développement de techniques endoscopiques. Selon les recommandations de l'ESGE, c'est la septotomie endoscopique qui pourra être proposée aux patients symptomatiques en 1re intention avec des variantes techniques : au diverticuloscope, au capuchon, ou par myotomie par tunnel, le Z-POEM. Quelle que soit la technique, qui sera choisie en fonction de l'expérience des équipes, le taux de succès est élevé (> 90 %) avec un risque de récidive de l'ordre de 10 % (42).

En cas de spasme du sphincter œsophagien supérieur, qui est possiblement la phase physiologique préalable à l'apparition d'un diverticule de Zenker, le traitement repose généralement sur l'injection de toxine botulinique, une dilatation ou une myotomie (C-POEM) après identification du spasme en vidéoradiographie (défect postérieur semi-circulaire entre C4 et C6) et symptomatologie en lien avec cette anomalie (43).

Cas particulier du globus

Le globus est défini par une sensation de « boule » ou de corps étranger dans la gorge, permanente ou le plus souvent intermittente, généralement non douloureuse et présente en dehors des repas. La « dysphagie » décrite par les patients concerne le plus souvent les liquides (44).

Il constitue 4 % des motifs de première consultation en ORL et il toucherait jusqu'à 46 % des adultes en bonne santé avec une prévalence de 8 % (45,46). Le globus (anciennement appelé « globus hystericus ») a longtemps été considéré comme une pathologie uniquement psychogène mais, en pratique, reste associé à des troubles psycho-affectifs (anxiété, dépression) dans plus de 80 % des cas (45).

Le globus fait partie des troubles fonctionnels œsophagiens décrit par la classification de Rome IV et les critères diagnostiques sont les suivants (47) :

- Sensation persistante ou intermittente, non douloureuse, d'une boule ou d'un corps étranger dans la gorge sans lésion structurelle identifiée à l'examen physique, à la laryngoscopie ou à l'endoscopie :
  - Survenue de la sensation entre les repas
  - Absence de dysphagie ou d'odynophagie
  - Absence d'hétérotopie gastrique dans l'œsophage proximal

- Absence de preuve que le reflux gastro-œsophagien ou une œsophagite à éosinophiles soit la cause du symptôme
- Absence de troubles moteurs œsophagiens majeurs (achalasie, obstruction de la jonction œso-gastrique, spasmes œsophagiens, œsophage marteau-piqueur (= actuel œsophage hypercontractile), absence de péristaltisme)

Ces symptômes doivent être présents au cours des trois derniers mois avec un début des symptômes au moins six mois avant le diagnostic et une fréquence au moins une fois par semaine.

Les causes du globus sont mal connues et restent controversées. Dans tous les cas, il sera impératif d'éliminer une cause organique locale (incluant des anomalies anatomiques) ou générale et le bilan sera réalisé en fonction du terrain et du contexte clinique.

Les principales causes rapportées dans la littérature sont les suivantes :

- *Inflammation pharyngée chronique* : une sensation « d'irritation » peut persister plusieurs semaines après une épisode de pharyngite ou d'amygdalite aiguë. Une rhinosinusite chronique avec jetage postérieur peut également entraîner une sensation de globus.
- *Dysfonction du sphincter œsophagien supérieur*, en pratique difficile à identifier en manométrie et non visible en vidéoradiographie de la déglutition.
- *Reflux gastro-œsophagien* par irritation pharyngo-laryngée sans forcément de pyrosis associé.
- *Hétérotopie de muqueuse gastrique du tiers supérieur de l'œsophage* : certains auteurs ont décrit la coexistence d'un globus et de cette anomalie avec une amélioration symptomatique après traitement par plasma d'argon (48).
- *Syndrome d'hypersensibilité pharyngée* qui associe souvent plusieurs autres symptômes que le globus comme une toux chronique ou une dysphonie de tension musculaire (49).
- *Hypersensibilité viscérale globale* avec localisation erronée d'un message douloureux. Ce syndrome est souvent associé à un contexte traumatique psychologique (50,51).
- *Syndrome d'apnées du sommeil* : il a été décrit comme associé au globus avec une amélioration de ce dernier après traitement par pression positive continue (CPAP) (52).

Le traitement du globus n'est pas consensuel en raison des différents mécanismes potentiellement impliqués. Néanmoins, après avoir éliminé avec certitude toute cause organique, la réassurance jouera un rôle essentiel en expliquant la nature bénigne du symptôme.

Un traitement d'épreuve de 8 semaines par IPP peut être proposé en première intention avec une amélioration rapportée jusque dans 70 % des cas (53).

Un traitement par antidépresseurs (paroxétine 20 mg) peut également s'avérer être efficace avec un taux de succès supérieur à celui des IPP (lansoprazole 30 mg x 2/jour) et à celui de l'amitriptyline 25 mg (54). En cas d'échec, des traitements neuromodulateurs de type gabapentine peuvent être proposés.

Une rééducation orthophonique peut être utile notamment en cas de dysphonie associée (55).

Conclusion

La dysphagie oro-pharyngée est une pathologie fréquente, potentiellement grave, et encore trop souvent sous-diagnostiquée. Elle peut résulter de différents mécanismes et être en lien avec des pathologies variées. Son évaluation repose sur une approche clinique et instrumentale intégrée avec notamment la vidéoradiographie de la déglutition qui permet d'identifier le ou les mécanismes en cause et d'adapter le traitement. La prise en charge doit être individualisée, multidisciplinaire et associer mesures compensatoires, rééducation ciblée et optimisation nutritionnelle. L'objectif global est de restaurer la sécurité et l'efficacité de la déglutition, tout en préservant la qualité de vie des patients.

Références

1. Mari A, Calabrese F, Pasta A, Lorenzon G, Weusten B, Keller J, *et al*. Esophageal and Oropharyngeal Dysphagia: Clinical Recommendations From the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. United European Gastroenterol J. 2025;13(6):855-901
2. Rivelsrud MC, Hartelius L, Bergström L, Løvstad M, Speyer R. Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Adults in Different Healthcare Settings: A Systematic Review and Meta-analyses. Dysphagia 2023;38(1):76-121
3. Koch WM. Swallowing disorders diagnosis and therapy. Update in otolaryngology- Head and neck surgery II 1993; 77 (3): 571-582
4. Espitalier F, Fanous A, Aviv J, Bassouny S, Desuter G, Nerurkar N, *et al*. International consensus (ICON) on assessment of oropharyngeal dysphagia. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2018; 135: S17-21
5. Speyer R, Cordier R, Farneti D, Nascimento W, Pilz W, Verin E, *et al*. White Paper by the European Society for Swallowing Disorders: Screening and Non-instrumental Assessment for Dysphagia in Adults. Dysphagia 2022; 37(2):333-349
6. Riera SA, Marin S, Serra-Prat M, Tomsen N, Arreola V, Ortega O, *et al*. A Systematic and a Scoping Review on the Psychometrics and Clinical Utility of the Volume-Viscosity Swallow Test (V-VST) in the Clinical Screening and Assessment of Oropharyngeal Dysphagia. Foods 2021 ; 10(8), 1900
7. Denuit C, Delcourt S, Poncelet M, Dardenne N, Lagier A, Gillain S. Intérêt et limites des outils de dépistage de la dysphagie en gériatrie. Rev Med Liège 2020 : 75
8. Desport JC, Jésus P, Fayemendy P, De Rouvray C, Salle JY. (2011). Évaluation et prise en charge des troubles de la déglutition. Nutrition Clinique et Métabolisme 2011 : 25(4), 247-254
9. Heijnen BJ, Speyer R, Bülow M, Kuijpers LM. "What about swallowing? Diagnostic performance of daily clinical practice compared with the Eating Assessment Tool-10. Dysphagia 2016; 31(2): 214-22
10. Woisard V, Lepage B. The "Deglutition Handicap Index" a self-administrated dysphagia-specific quality of life questionnaire: temporal reliability. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2010 :131(1):19-22

11. Todaro F, Pizzorni N, Scarponi L, Ronzoni C, Huckabee M, Schindler A. The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): Reliability and validity in patients with dysphagia. International Journal of Language & Communication Disorders 2021 ;56(3): 558-566

12. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. Dysphagia 1999; 14 (3): 139-45

13. Crary MA, Mann GD, Groher ME. Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for Dysphagia in Stroke Patients. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(8), 1516-1520

14. Neubauer PD, Rademaker AW, Leder SB. The Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale: An Anatomically Defined and Image-Based Tool. Dysphagia 2015; 30(5): 521-528

15. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration aspiration scale. Dysphagia 1996; 11: 93-98

16. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, *et al.* The SWAL-QOL and SWAL-CARE Outcomes Tool for Oropharyngeal Dysphagia in Adults: III. Documentation of Reliability and Validity. Dysphagia 2002; 17(2): 97-114

17. Speyer R, Cordier R, Farneti D, Nascimento W, Pilz W, Verin E, *et al.* White Paper by the European Society for Swallowing Disorders: Screening and Non-instrumental Assessment for Dysphagia in Adults. Dysphagia 2022;37(2):333-349

18. Ghannouchi I, Speyer R, Doma K, Cordier R, Verin E. Swallowing function and chronic respiratory diseases: Systematic review. Respir Med. 2016;117:54-64

19. Ferrari de Castro MA, Dedivitis RA, Luongo de Matos L, Baraúna JC, Kowalski LP, de Carvalho Moura K, *et al.* Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing for dysphagia: A systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2025;91 Suppl 1:101598

20. McConnel FM, Mendelsohn MS, Logemann JA. Examination of swallowing after total laryngectomy using manofluorography. Head Neck Surg. 1986;9(1):3-12

21. McConnel FM, Cerenko D, Hersh T, Weil LJ. Evaluation of pharyngeal dysphagia with manofluorography. Dysphagia. 1988; 2(4):187-95

22. Kock WM. Swallowing disorders, diagnosis and therapy. Update in otolaryngology – Head and Neck Surgery II. Medical Clinics of North America 1993; 77 (3): 571-582

23. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, *et al.* European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging. 2016 ;11 :1403-1428

24. Lin LC, Wu SC, Chen HS, Wang TG, Chen MY. Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in taiwan. J Am Geriatr Soc. 2002;50(6):1118-23

25. Clavé P, Rofes L, Carrión S, Ortega O, Cabré M, Serra-Prat M, *et al.* Pathophysiology, relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2012; 72:57-66

26. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, Lal A, Murat Arsava E, Bath PM, *et al.* European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur Stroke J 2021 Sep;6(3): LXXXIX-CXV.

27. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, *et al.* ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. Clin Nutr. 2018; 37(1): 354-396

28. Steele CM, Alsanei WA, Ayanikalath S, Barbon CEA, Chen J, Cichero JAY, *et al.* The influence of food texture and liquid consistency modification on swallowing physiology and function: a systematic review. Dysphagia. 2015;30(1):2-26

29. Niu C, Zhou W, Wang H, Zhang Y, Cai J, Lu N, *et al.* The effect of voice training interventions on patients with oropharyngeal dysphagia: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023 ;280(3) :973-984.

30. Kuhn MA, Gillespie MB, Ishman SL, Ishii LE, Brody R, Cohen E, *et al.* Expert Consensus Statement: Management of Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;168(4):571-592

31. Schindler A, Pizzorni N, Cereda E, Cosentino G, Avenali M, Montomoli C, *et al.* Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2021 15;430:120008

32. Wang Z, Xiao Z, Shen Q, Zhao N, Zhang W. Neuromuscular Electrical Stimulation for Post-Stroke Dysphagia Treatment: A Systemic Evaluation and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Dysphagia 2024 Jun;39(3):424-432

33. Liu Z, Cheng J, Tan C, Liu H, Han D. Pharyngeal Cavity Electrical Stimulation-Assisted Swallowing for Post-stroke Dysphagia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. Dysphagia 2024;39(4):541-551

34. Volkert D, Beck AM, Cedeholm T, Cruz-Jentoft A, Hooper L, Kiesswetter E, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr 2022 ;41(4) :958-989

35. Harlianto NI, Kuperus JS, Mohamed Hoesein FAA, de Jong PA, de Ru JA, Öner FC, *et al.* Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine causing dysphagia and airway obstruction: an update systematic review. Spine J. 2022 ;22(9):1490-1503

36. Ladenheim SE, Marlowe FI. Dysphagia secondary to cervical osteophytes. Am J Otolaryngol 1999; 20 (3): 184-189

37. Stoschus B, Allescher HD. Drug-induced dysphagia. Dysphagia 1993; 8: 154-9

38. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth, 2nd edition. Gerodontology 1997; 14 (1): 33-47

39. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. Drug safety 1999; 20 (3): 269-275

40. Eng J, Sabanathan S. Drug induced esophagitis. Am J Gastroenterol 1991; 86(9): 1127-1133

41. Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. Am J Gastroenterol 1987; 82 (8): 758-763

42. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Bastiaansen B, Bisschops R, Bourke MJ, Deprez PH, *et al.* Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy. 2023 ;55(4) : 361-389

43. Al Ghamdi SS, Bejjani M, Hernández Mondragón OV, Parsa N, Yousaf MN, Aghaie Meybodi M, *et al.* Peroral endoscopic myotomy for management of cricopharyngeal bars (CP-POEM) : a retrospective evaluation. Endoscopy. 2022; 54(5) :498-502

44. Batch AJ. Globus pharyngeus (Part I). J Laryngol Otol 1988; 102: 152-158

45. Rasmussen ER, Schnack DT, Ravn AT. A prospective cohort study of 122 adult patients presenting to an otolaryngologist's office with globus pharyngeus. Clin Otolaryngol. 2018 ;43(3):854-860

46. Thompson WG, Heaton KW. Heartburn and globus in apparent healthy people. Can Med Assoc J 1982; 126:46-48

47. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino E, Zerbib F. Esophageal disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1368-1379

48. Bajbouj M, Becker V, Eckel F, Miehlke S, Pech O, Prinz C, *et al.* Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. Gastroenterology 2009 ;137(2):440-44

49. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. Respirology 2013; 18: 948-956

50. Chen CL, Szczesniak MM, Cook IJ. Evidence for oesophageal visceral hypersensitivity and aberrant symptom referral in patients with globus. Neurogastroenterol Motil. 2009 ;21(11) :1142-e96

51. Gale CR, Wilson JA, Deary IJ. Globus sensation and psychopathology in men: the Vietnam experience study. Psychosom Med. 2009;71(9):1026-31

52. Xuelai L, Xueyan L, Wen X. Exploring the use of the current perception threshold in pharyngeal paresthesia patients. Dysphagia 2022; 37: 1431-1439

53. Zerbib F, Rommel N, Pandolfino J, Gyawali CP. ESNM/ANMS Review. Diagnostic and management of globus sensation: a clinical challenge. Neurogastroenterol Motil 2020; 32 (9): e13850

54. Zhou WC, Jia L, Chen DY, Liu Y, Liu J, Jiang SM, *et al*. The effects of paroxetine and amitriptyline on the upper esophageal sphincter (UES) pressure and its natural history in globus pharyngeus. Dig Liver Dis. 2017;49(7):757-763

55. Järvenpää P, Laatikainen A, Roine RP, Sintonen H, Arkkila P, Aaltonen LM. Symptom relief and health-related quality of life in globus patients: a prospective study. Logoped Phoniatr Vocol 2019 ;44(2) :67-72.

5

Les cinq points forts

- L'identification d'une dysphagie oro-pharyngée est fondamentale chez les sujets âgés et fragiles afin de limiter la survenue de complications (dénutrition, inhalation).
- De nombreux tests (diagnostiques, de sévérité, de qualité de vie) sont disponibles et permettent de réévaluer régulièrement les patients et d'adapter la prise en charge.
- Après l'endoscopie, la vidéoradiographie de la déglutition est l'examen clé avec un intérêt diagnostique (mécanisme de la dysphagie) et thérapeutique (indication de la rééducation orthophonique adaptée au mécanisme).
- Les causes potentielles sont nombreuses mais essentiellement représentées par les pathologies neurologiques, les cancers ORL et leurs séquelles thérapeutiques, les causes iatrogènes médicamenteuses et l'âge (« syndrome gériatrique »).
- Le traitement dépendra de la cause mais les mesures générales communes ont pour principal objectif de sécuriser la déglutition (position lors du repas, texture des aliments) et de limiter la survenue de complications (dénutrition, déshydratation, inhalation).

SEXUALITÉ ET PATHOLOGIES DIGESTIVES

SEXUALITÉ ET PATHOLOGIES DIGESTIVES

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Sexualité : de la normalité à la dysfonction, comment évaluer ?

Wilfrid PAVAGEAU (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la définition internationale de l'éjaculation prématurée, pour ce qui est du délai de survenue de l'éjaculation ?

- ❍ A. 50 sec.
- ❍ B. 1 min.
- ❍ C. 2 min.
- ❍ D. 3 min.
- ❍ E. 7 min.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE5) a la plus longue durée d'action ?

- ❍ A. Sildenafil.
- ❍ B. Avanafil.
- ❍ C. Vardenafil.
- ❍ D. Tadalafil 5.
- ❍ E. Tadalafil 20.

Question 3

1 seule réponse exacte

Lequel de ces comportements n'est pas une paraphilie simple ?

- ❍ A. Zoophilie.
- ❍ B. Sadomasochisme.
- ❍ C. Urophilie.
- ❍ D. Fétichisme.
- ❍ E. Travestisme.

→ Sexualite et cirrhose

Marika RUDLER (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est l'affirmation exacte concernant la dysfonction érectile ?

- ❍ A. La dysfonction érectile est très fréquente au cours de la cirrhose (> 50 %), même compensée.
- ❍ B. Sa fréquence n'est pas corrélée avec la fonction hépatique.
- ❍ C. Elle n'a aucun lien avec l'encéphalopathie hépatique.
- ❍ D. L'évolution de la dysfonction érectile est toujours favorable après greffe hépatique.
- ❍ E. La consommation d'alcool est probablement un facteur qui permet d'améliorer la dysfonction érectile en réduisant l'anxiété de performance.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est l'affirmation exacte concernant la dysfonction érectile (DE) ?

- ❍ A. Il faut évaluer objectivement la DE avant de la traiter.
- ❍ B. Tous les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE 5) ont une efficacité équivalente.
- ❍ C. Les IPDE 5 n'ont aucune contre-indication.
- ❍ D. L'opothérapie substitutive est une bonne solution en raison de l'hypotestotéronémie habituelle au cours de la cirrhose.
- ❍ E. Le meilleur traitement de la DE est la transplantation hépatique.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition exacte concernant la DS chez la femme ?

- ❍ A. Les cliniciens se sont régulièrement intéressés à cette question.
- ❍ B. Il faut prescrire un bilan hormonal et adresser la patiente à un gynécologue.
- ❍ C. La psychothérapie est toujours la solution.
- ❍ D. On ne cherche pas à diagnostiquer la DS chez une femme si la cirrhose est compensée.

→ Sexualité après cancer de l'anus et du rectum

Claire LEMANSKI (Montpellier)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les phases de la réponse sexuelle impactées par les différents traitements des cancers ano-rectaux, quelle est la réponse vraie ?

- ❍ A. L'excitation.
- ❍ B. L'orgasme.
- ❍ C. L'érection et la lubrification vaginale, qui correspondent à la même phase.
- ❍ D. Toutes, indifféremment.
- ❍ E. Le désir.

Question 2

1 seule réponse exacte

Les troubles du désir après cancer anorectal :

- ❍ A. Sont moins importants que les troubles de l'excitation.
- ❍ B. Sont plus marqués que dans les autres cancers.
- ❍ C. Sont souvent hormonaux.
- ❍ D. Sont toujours améliorés par une prise en charge médicamenteuse (antidépresseurs).
- ❍ E. Sont liés, en grande partie, aux troubles fonctionnels séquellaires.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant la dysfonction érectile après cancer anorectal :

- ❍ A. Elle est liée avant tout aux séquelles chirurgicales.
- ❍ B. Elle est la conséquence première de la radiothérapie.
- ❍ C. Elle doit être évaluée à 6 mois de la fin du traitement.
- ❍ D. Elle doit être questionnée avant et après traitement.
- ❍ E. Elle doit faire l'objet d'un adressage précoce à un professionnel de santé spécialisé (urologue ou sexologue) pour une prescription d'IPDE5.

→ Sexualité et pathologies fonctionnelles digestives

Pauline JOUËT (Bobigny)

Question 1

1 seule réponse exacte

Chez les patients souffrant d'une dysfonction des interactions cerveau-intestin (DICI), une dysfonction sexuelle

- ❍ A. Ne concerne pas les patients souffrant de troubles digestifs hauts (reflux gastro-œsophagien, dyspepsie…).
- ❍ B. Concerne 2 femmes sur 3 et plus d'un homme sur deux ayant un syndrome de l'intestin irritable.
- ❍ C. Concerne les patients souffrant d'incontinence aux gaz isolée.
- ❍ D. Est autant présente que chez les patients souffrant de MICI.
- ❍ E. Est moins souvent présente que chez les patients souffrant de dyspepsie non ulcéreuse.

Question 2

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes de facteurs de risque de dysfonction sexuelle en cas de DICI, laquelle est fausse :

- ❍ A. Les antécédents d'abus sexuel.
- ❍ B. Les antécédents de troubles du comportement alimentaire.
- ❍ C. L'existence d'une fibromyalgie associée.
- ❍ D. La présence de troubles urinaires.
- ❍ E. Un trouble du transit de type diarrhéique plus que de type constipation.

Question 3

1 seule réponse fausse

La prise en charge d'une dysfonction sexuelle chez la femme repose sur :

- ❍ A. Les soins locaux comme l'utilisation de savon pour l'hygiène de la région périnéale.
- ❍ B. Une psychoéducation.
- ❍ C. Des conseillers sexuels.
- ❍ D. Des spécialistes de la douleur.
- ❍ E. Des kinésithérapeutes.

Sexualité : de la normalité à la dysfonction, comment évaluer ?

Wilfrid PAVAGEAU

Cabinet Urologie Paris Opéra, 82 bd de Courcelles 75017 PARIS (France)
wilfpav@gmail.com

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Savoir définir une « normalité » sexuelle
- Savoir quand parler de dysfonction sexuelle
- Connaître les principales causes de dysfonction sexuelle
- Connaître les principales modalités d'évaluation
- Connaître les principes de la prise en charge

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Bio-psycho-social ; Dysfonction ; Paraphilie.

ABRÉVIATIONS

IM : intra musculaire
PSA : antigène spécifique de la prostate
SHBG : Sex Hormon Blinding Globulin
IPDE5 : inhibiteur de la Phospho Di Estérase 5
IIEF 15 : International index for Erectile Function
SHIM : Sexual Health Inventory for Men

Une sexualité normale

Pour pouvoir prendre en charge un problème lié à la sexualité, il faut d'abord définir ce qu'est une sexualité sans problème, une sexualité dite normale. Par voie de conséquence définir la normalité sexuelle et donc, en premier lieu, qu'est-ce que la normalité ?

Définitions

1. Dans la 9e édition du Dictionnaire de l'Académie française, la normalité est le caractère de ce qui est conforme à la norme, à la règle, à l'usage. Ce terme apparaît au XVe siècle, emprunté du latin *normalis,* proprement « fait à l'équerre », car, en latin, *norma* est un outil, une équerre. Ainsi la normalité est ce qui suit le cours ordinaire et prévisible des choses, comme dans « *les fonctions normales d'un organe »,* dit l'Académie. C'est ce qui est habituel, courant, ordinaire, banal.
2. Pour le « Trésor de la Langue Française », dictionnaire de référence aujourd'hui, dans sa version informatisée, la normalité peut être par référence à une moyenne statistique, générale, sans jugement de valeur.

Ou la normalité peut être par référence à un modèle de « type idéal » : la norme prescrit ce qui doit être, en se basant sur des jugements de valeur. C'est alors une règle, un principe auquel on doit se référer pour juger ou agir. Cette acception est surtout valable pour les sciences et la technique.

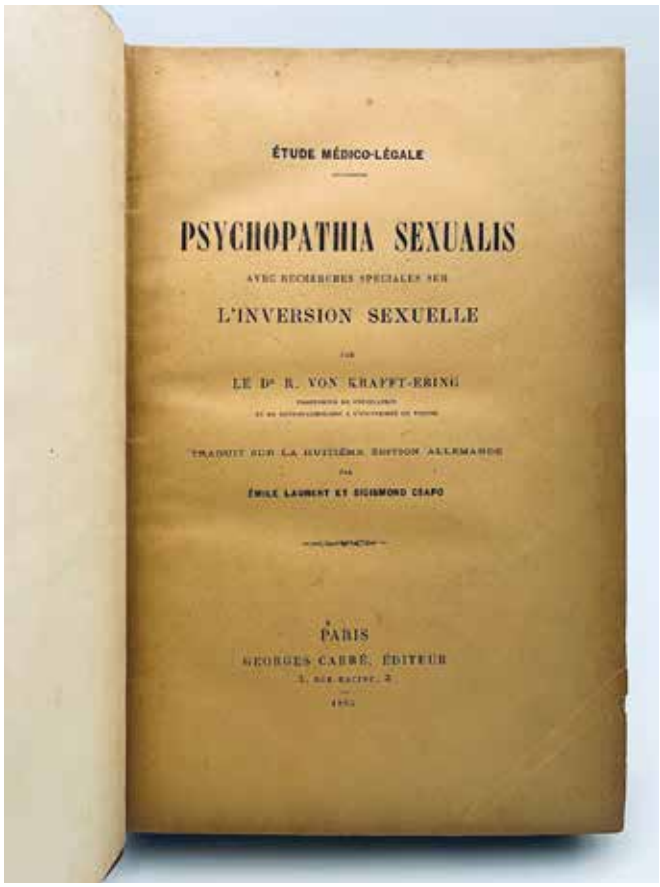
Entre les deux, la norme peut se faire par référence à un modèle de « type idéal et quelquefois à une moyenne statistique » : dans ce cas, le type le plus fréquent est souvent considéré comme idéal et il y a jugement de valeur. Cela va être un état régulier, le plus conforme à l'étalon posé comme naturel, et par rapport auquel tout ce qui dévie est considéré comme anormal. Il y a donc bien une question de moyenne statistique et ensuite plus ou moins un jugement de valeur. C'est là où la norme peut devenir prescriptive, normative. Et exclure ce qui n'est pas dans la norme.

Évolution

Du XIXe siècle à nos jours

La normalité questionnait auparavant davantage les pratiques sexuelles, qu'aujourd'hui. Ainsi le psychiatre autrichien Richard Von Krafft-Ebing qui définit, en 1886, dans « *Psychopathia sexualis* : Étude médico-légale à l'usage des médecins et des juristes », les comportements normaux et

anormaux dans la sexualité. Il y aura, là, ce qui est normal pour la société et ce qui ne l'est. Ce qui ne l'est pas sera considéré comme pathologique. Il a eu le mérite de mettre à jour la diversité des pratiques et fut le terreau pour le développement futur de la psychanalyse freudienne.



Ce qui va rester « anormal », aujourd'hui, dans les pratiques, sera de l'ordre de la perversion, là où quelqu'un utilise l'autre pour son propre plaisir, sans aucun respect ni considération pour cet autre. Ceci restera psychiatrique et condamnable par la loi. C'est le cas du viol et de l'exhibitionnisme en public, par exemple.

Après les études de Masters & Johnson, aux USA en 1966 (« *Human sexual response* » New York Academy of medicine), nous nous intéressons au fonctionnement normal, courant, habituel de nos organes sexuels. Ainsi seront définis, le fonctionnel et le dysfonctionnel.

Par exemple, un temps inférieur à 2 minutes pour une éjaculation est la norme internationale qui définit l'éjaculation prématurée. Nous ne parlons pas de pathologie pour cette durée, d'ailleurs, mais c'est une variation de la norme, une dysfonction sexuelle, puisqu'elle ne permet pas d'avoir un plaisir optimal ni pour l'homme ni pour la femme. Mais cela peut ne pas être un trouble, si l'homme n'en souffre pas.

Exemples

Existe-t-il d'autres normes en sexualité : l'âge du 1er rapport sexuel dans un pays en est une.

La durée moyenne d'un rapport sexuel, avec ses 7 minutes de pénétration, en est une autre.

Ce sont des normes statistiques. Plutôt que norme, nous utilisons volontiers le terme de moyenne statistique, car la norme contient en elle-même un caractère normatif, voire prescriptif. Or, évidemment, il n'est pas question de pousser à, de prescrire, un rapport sexuel de 7 minutes, par exemple.

Tout ceci varie également en fonction de l'époque et du lieu. Entre le Japon et les USA, les normes sont différentes. De même qu'au Moyen Âge et actuellement, les normes ne sont pas les mêmes. Ceci évolue, comme la taille moyenne de la population. À un endroit, dans une courbe de Gauss, il y a la norme, il y a les écarts et puis il y a ce qui pourrait être hors norme.

En sexualité, la normalité pour l'une ou l'un n'est pas celle pour le voisin. Ce qui est normal pour moi, ce qui est mon habitude, mon ordinaire, n'est pas le même que pour mon ou ma partenaire. Sans que ce soit une règle imposée ou une loi indépassable. Ce ne sont pas des idéaux prescriptifs mais une moyenne statistique. Avec des variations tout à fait possibles autour de la norme, sans que cela ne soit anormal.

Fonctions

Quel est le cours ordinaire prévisible des choses, en sexualité ? quelles sont ses fonctions normales ? À quoi sert la sexualité ? La norme, là aussi, a évolué et, actuellement, il est internationalement reconnu que la fonction de la sexualité peut être la procréation mais pas uniquement ; le plaisir également, avec la recherche de satisfaction, en est une autre. Et, par voie de conséquence, un état de bien-être qui peut s'associer sur le long-terme à une vie ressentie comme meilleure et épanouissante.

La santé sexuelle

Ainsi la sexualité fait partie de la santé sexuelle. Évoquons la définition de la santé sexuelle, selon l'OMS, depuis 2006 :

La santé sexuelle est un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité. Elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence.

https://santesexuelle-droitshumains.org/sante-sexuelle-definitions/

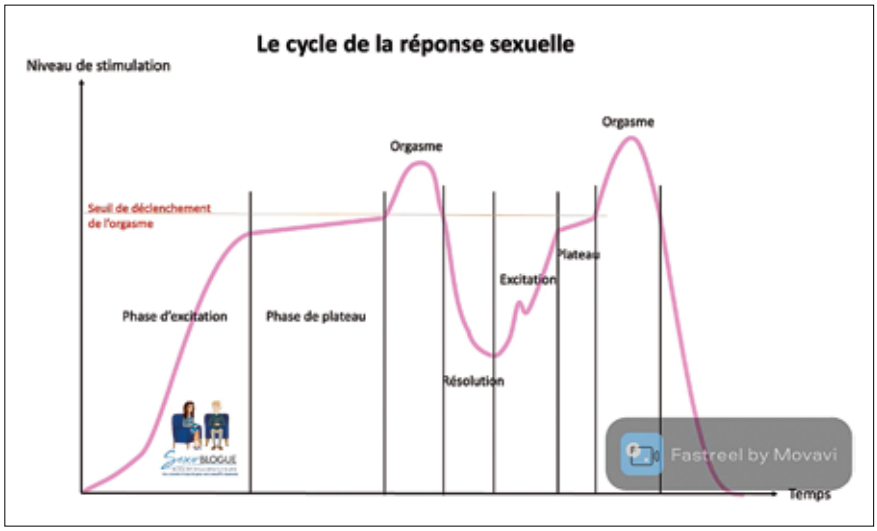
Les questions de reproduction et de fertilité étant vues par des médecins dans des centres dédiés à cette question (CECOS), nous n'aborderons pas ces sujets.

La réponse sexuelle

Les études sur la sexualité humaine menées par Master & Johnson, inventeurs de la sexologie moderne, ont permis de définir des courbes de réponse sexuelle chez la femme et chez l'homme. Ce qui a ensuite abouti à définir des dysfonctions et des troubles.

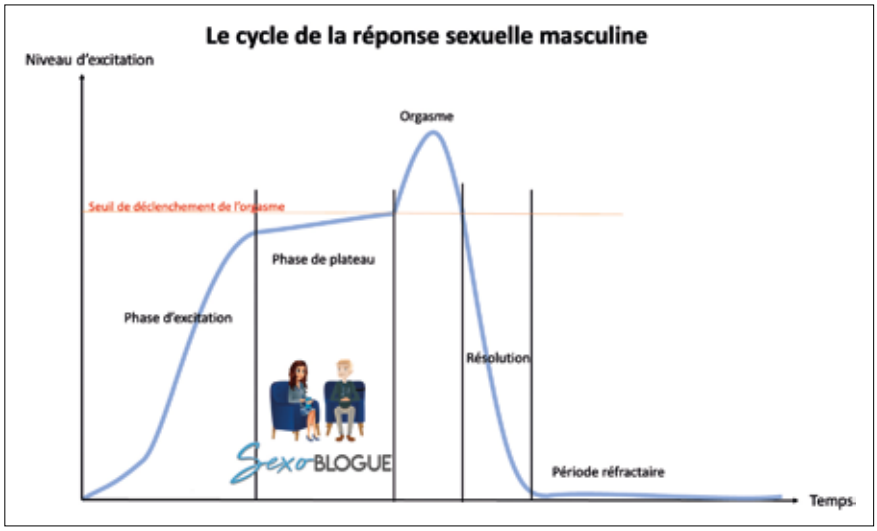
- Le désir, qui serait la première phase avant le début des courbes de réponse sexuelle, est le souhait de s'engager dans une activité sexuelle. Il existe de nombreuses raisons de vouloir une activité sexuelle, dont un intérêt sexuel. L'intérêt et le désir sexuel peuvent être déclenchés par des pensées, des mots, des images, des odeurs ou le toucher. Même si la testostérone est l'hormone du désir, la fonction sexuelle n'est pas directement corrélée au taux sanguin.

Courbe de réponse sexuelle féminine



(Cf. Sexoblogue 9.08.2021)

Courbe de réponse sexuelle masculine



De plus, le cerveau produit des neurostéroïdes sexuels à partir du cholestérol, qui peuvent jouer, surtout après la ménopause. Chez la femme, les œstrogènes permettent de maintenir la sensibilité des tissus génitaux, le pH vaginal, la microflore normale, l'élasticité, la lubrification et le tonus musculaire pelvien.

- Dans l'excitation, les zones du cerveau impliquées dans la cognition, l'émotion, le désir et l'organisation de la congestion génitale sont activées. Des neurotransmetteurs sont impliqués par le biais de leur fixation à des récepteurs spécifiques. Les effets de certaines thérapies médicamenteuses et des études menées chez l'animal ont permis d'identifier le caractère prosexuel de certains neurotransmetteurs ; ils comprennent la dopamine, la noradrénaline et la mélanocortine.

  La sérotonine est habituellement un inhibiteur sexuel, de même que la prolactine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

La congestion génitale est une réponse végétative réflexe survenant quelques secondes après un stimulus sexuel et entraînant une congestion et une lubrification génitale.

- L'orgasme est accompagné de contractions des muscles pelviens toutes les 0,8 s, suivi d'une réduction lente de la congestion génitale.
- En phase de résolution peut exister un sentiment de bien-être, de relaxation musculaire généralisée, ou de fatigue, qui suit généralement l'orgasme.

La dysfonction sexuelle

à partir de ces courbes, nous décrivons des dysfonctions et des troubles du désir, de l'excitation, des troubles orgasmiques, ainsi que des troubles éjaculatoires. Un trouble sexuel se définit par une dysfonction qui est nuisible pour la personne qui en est atteinte. On peut effectivement avoir une dysfonction dont on ne souffre pas. On parle de trouble fonctionnel.

Souvent, le médecin sexologue parle, invariablement, de, par exemple, trouble érectile ou dysfonction érectile. Sachant que nous ne traitons que ce dont les patients souffrent.

Chronologiquement

Sur les courbes de réponses sexuelles, nous allons avoir :

1. La dysfonction liée au désir dite désir sexuel hypoactif, aussi bien pour l'homme que pour la femme. Ici, fréquemment, la référence va être la norme de la personne. Par rapport à un avant, le désir sexuel a diminué, ou l'intérêt pour la sexualité. Ou, également, par rapport aux gens de la même classe d'âge, la comparaison va faire question. Une personne peut avoir moins envie que celles et ceux autour d'elle ou lui et en souffrir. Ou pas.

Il faut que le trouble du désir dure depuis plus de 6 mois et qu'il y ait au moins une diminution de 3 des 6 éléments suivants :

- Intérêt pour l'activité sexuelle ;
- Initiation de l'activité sexuelle et réactivité à l'initiation par un/une partenaire ;
- Excitation ou plaisir pendant presque toutes les activités sexuelles ;
- Fantasmes ou idéations sexuelles ou érotiques ;
- Sensations génitales ou non génitales pendant l'activité sexuelle ;

- Intérêt ou excitation en réponse à des stimuli sexuels ou érotiques, internes ou externes (p. ex. écrits, verbaux, visuels).

La libido est sensible aux taux de testostérone ainsi qu'à l'alimentation, à l'état général et aux effets des médicaments.

2. La dysfonction excitatoire pourra, chez l'homme, provoquer une dysfonction érectile. De même que des problèmes de lubrification chez la femme.

Sur la phase de plateau, la femme peut avoir des dyspareunies, douleurs à la pénétration, une vestibulodynie ou un vaginisme, contraction musculaire involontaire empêchant la pénétration, que l'on nomme aujourd'hui syndrome du muscle releveur de l'anus.

Il faut un des 3 signes suivant depuis plus de 6 mois :

- Douleur pelvienne profonde et tension lors de la pénétration ou douleur vulvovaginale de type brûlure superficielle causée par un léger toucher.
- Peur ou anxiété avant, pendant ou après la pénétration, ce qui induit souvent une diminution du désir sexuel ou l'évitement de l'activité sexuelle.
- Resserrement réflexe des muscles vaginaux lors de la tentative d'entrée vaginale, rendant la pénétration difficile ou impossible.

3. À la phase suivante, il peut exister des dysfonctions orgasmiques avec éjaculation prématurée ou retardée et des difficultés d'atteinte de l'orgasme pour la femme.

4. Dans la phase de résolution, il peut exister, plus rarement :

a. Le syndrome de la maladie post-orgasmique, exclusivement masculin, avec 5 critères diagnostiques parmi les suivants :

- état grippal ou d'extrême fatigue,
- faiblesse musculaire,
- état fébrile ou des frissons,
- troubles de l'humeur, irritabilité,
- des troubles de mémoire et de concentration,
- un discours incohérent,
- un prurit nasal et/ou oculaire,

qui doivent survenir en post éjaculation, ou dans les heures qui suivent, qui durent de 2 à 7 jours et sont spontanément résolutifs ;

b. La dysphorie post-coïtale : être triste, anxieux ou irritable après un rapport. Ceci est expérimenté au moins 1 fois dans la vie par 40-45 % des hommes et des femmes tandis que 4 à 5 % en souffrent régulièrement.

DSM-V

Selon le DSM-V (Manuel Diagnostic & Statistique des Troubles Mentaux) référence américaine de classification des pathologies en psychiatrie, il existe :

1. L'éjaculation retardée : il peut y avoir une anéjaculation, ou une éjaculation retardée, primaire ou secondaire. Il s'agit d'une difficulté à atteindre l'orgasme, qui est concomitant, habituellement, de l'éjaculation. L'orgasme peut se faire sans éjaculation, de même qu'une éjaculation sans orgasme, caractérisant deux troubles différents. Ces phénomènes surviennent aussi sans qu'il y ait un trouble inscrit dans la durée. De nombreux hommes ont expérimenté ces phénomènes. La répétition, la durée de survenue et le fait d'en souffrir en font un trouble.

2. Le trouble de l'érection : le trouble érectile peut survenir dès le début d'un rapport avec un problème à obtenir une érection. Ou plutôt le fait de la maintenir.

3. Les troubles de l'orgasme féminin : la difficulté à obtenir un orgasme est le principal trouble lié à l'orgasme chez la femme.

4. Les troubles de l'intérêt sexuel et de l'excitation chez la femme.

5. Les dyspareunies (douleurs lors de la pénétration) et les troubles de la pénétration (comme le vaginisme).

6. Le trouble du désir sexuel hypoactif chez l'homme.

7. L'éjaculation prématurée.

8. Les dysfonctions sexuelles induites par une substance ou un médicament.

9. Et les autres dysfonctions sexuelles spécifiés ou non spécifiées.

Paraphilies

Les paraphilies sont peu évoquées car actuellement considérées comme une variante d'objets sexuels désirés.

Un trouble paraphilique peut exister si la personne en souffre ou si nous faisons souffrir quelqu'un de non-consentant. Ainsi le viol, l'exhibitionnisme en public, le frotteurisme et la pédophilie sont des troubles paraphiliques. De même que la nécrophilie ou la zoophilie.

Tandis que le sado-masochisme, le fétichisme, la clystérophilie (la pratique des lavements), le travestissement, la copro ou l'urophilie ne sont, souvent, que des paraphilies simples. Bien qu'un certain nombre de gens puissent en souffrir.

L'histoire des paraphilies a beaucoup évolué avec le temps et avec son intégration dans les pratiques plus communes ainsi qu'avec l'évolution des DSM, du 1er en 1952 au 5e, version révisée, de 2022.

En 1952, le paraphile était une personnalité psychopathe avec sexualité pathologique… L'homosexualité était dans cette catégorie.

En 1968, le DSM-II évoque dorénavant des déviations sexuelles.

En 1980, le III supprime l'homosexualité. Et le terme paraphilie apparaît, comme un trouble psycho-sexuel.

Enfin, dans la version de 2013, la paraphilie n'est pas en elle-même un trouble mental. Le trouble paraphilique est alors défini comme une paraphilie associée à une souffrance cliniquement significative ou à une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Enfin, on distingue dorénavant les paraphilies optionnelles, préférées et exclusives.

Par ailleurs, certains troubles sexuels (l'hypersexualité, l'addiction à la sexualité, la masturbation compulsive) ne sont pas référencées dans le DSM-V mais sont classées dans la CIM-11(Classification Internationale des Maladies).

Enfin, ultime détail pour vous gastro-entérologues : nous n'évoquons ici que les organes génitaux structurellement faits pour la sexualité, bien qu'aujourd'hui la part de la sexualité oro-génitale ou anale prennent de plus en plus de place dans les comportements sexuels habituels. Nous ne décrirons pas les troubles sexuels anaux ou oro-génitaux, puisque ce ne sont pas leurs fonctions ordinaires primaires, bien qu'il puisse y avoir beaucoup de plaisir à prendre avec ces autres organes.

Principales causes de dysfonctions sexuelles

Nous pouvons différencier les dysfonctions sexuelles primaires de celles secondaires. Les troubles organiques de ceux qui ne le sont pas.

Causes non organiques

Psychologiques

Dans ces dernières, nous rencontrons des dysfonctions sexuelles liées aux troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles autistiques et dépressifs.

Expérientielles

Par manque d'apprentissage de son propre corps ou du corps de l'autre. Mais aussi par abus et traumatismes.

Relationnelles

Que sont les causes inter-personnelles. Le cycle de la réponse sexuelle d'une femme est fortement influencé par son état mental/émotionnel et par la qualité de sa relation avec son partenaire.

Causes organiques

- Dans des pathologies cardiaques et cardio-vasculaires,
- Dans certaines maladies métaboliques et hormonales,
- Des causes infectieuses : cervicite, chlamydiae, etc.,
- Dans des pathologies neurologiques, comme des lésions médullaires ou des neuropathies (diabète ou SEP, par exemple).
- Des causes spécifiquement féminines : vaginose, dermatose, syndrome génito-urinaire de la ménopause, allaitement,
- Des causes physiques : malformations, mutilations, handicap, chirurgie, radiothérapie.

Des **causes psycho-corporelles**, lorsqu'une pathologie modifie l'aspect du corps, ce qui retentit sur l'estime de soi et la désirabilité

Causes exogènes

1. addictions : alcool & toxicomanie
2. médicaments : très fréquemment les anti-dépresseurs de type Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (fluoxétine, venlafaxine, ...), anti-épileptiques, anti-histaminiques, opiacés, anti-hypertenseurs de type béta-bloqueurs, diurétiques antagoniste de l'aldostérone, ...

Pour chaque phase de la courbe de réponse sexuelle :

Sur le désir ou la libido

a) chez la femme ou chez l'homme : l'hypogonadisme (déficit en hormones sexuelles dont la testostérone), la maladie rénale chronique, les problèmes relationnels, la dépression, le stress et le diabète.

b) spécifiquement chez l'homme :

- Le Déficit Androgénique Lié à l'Age (D.A.L.A).
- Les médicaments qui peuvent réduire la libido comprennent :
  - des antagonistes faibles des récepteurs aux androgènes (p. ex., la spironolactone, la cimétidine),
  - les agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) (p. ex., le leuprolide, la goséréline, la buséréline) et ses antagonistes (p. ex., dégarélix) utilisés pour traiter le cancer de la prostate,
  - les antiandrogènes toujours dans le cancer de la prostate (p. ex., le flutamide, le bicalutamide),
  - les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (p. ex., le finastéride, le dutastéride) utilisés pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate, ou l'alopécie androgénique,
  - certains antihypertenseurs,
  - pratiquement tous les médicaments qui sont actifs sur le système nerveux central (p. ex., les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques).

c) Chez la femme, concernant la montée excitatoire et l'intérêt sexuel (parce que le DSM les met ensemble), elle peut souffrir : de troubles hormonaux, de dystrophies vulvaires ou avoir eu des relations sexuelles non gratifiantes. Des facteurs psychologiques comme la dépression, la faible estime de soi, le stress, l'anxiété, la distractibilité et le manque de communication entre partenaires peuvent jouer.

Dans la phase excitatoire masculine

Moment où il y a, normalement, l'érection, la dysfonction peut être : primaire ou secondaire,

- psychologique, par culpabilité, peur de l'intimité, dépression ou anxiété. Les troubles de l'érection secondaires peuvent être causés par l'anxiété de performance, le stress, ou la dépression.

- organique soit vasculaire soit neurologiques :
  - La dysfonction endothéliale par tabagisme, diabète et athérosclérose, soit pathologique, soit par vieillissement, est l'origine vasculaire la plus fréquente. La dysfonction veino-occlusive donne des fuites veineuses, sources de troubles érectiles.
  - Les causes neurologiques : SEP, diabète, chirurgie, neuropathies, AVC.

Dans la phase de plateau

- Chez l'homme, il s'agit de maintenir son érection.
- Chez la femme : à la pénétration, il peut y avoir des douleurs à type de vestibulodynie provoquée qui peut être primaire ou secondaire. Son étiologie n'est pas entièrement comprise et peut résulter de plusieurs facteurs, dont une réponse inflammatoire ou immunitaire, une augmentation du nombre de fibres nerveuses entraînant une hyperesthésie, un déséquilibre hormonal et un dysfonctionnement du plancher pelvien. La vestibulodynie provoquée peut se produire dans les syndromes de douleur chronique, dont la fibromyalgie, la cystite interstitielle et le syndrome du côlon irritable. Dans les causes de douleurs, il y a également le syndrome du muscle releveur de l'anus (terme utilisé en lieu et place de vaginisme). Peuvent aussi exister une vaginite, une bartholonite, un lichen scléreux, un herpès génital. Les causes de dyspareunie profonde comprennent l'hypertonie des muscles du plancher pelvien et les troubles utérins ou ovariens. La diminution des œstrogènes qui se produit à la ménopause peut provoquer un syndrome génito-urinaire de la ménopause, provoquant une dyspareunie et diminuer l'intérêt sexuel. La réduction de la testostérone liée à l'âge peut diminuer la libido, de même que l'hyperprolactinémie.

Dans la phase émission-éjaculation-orgasme

- Chez l'homme :

  L'éjaculation rétrograde ou une anéjaculation peuvent être liées à des alpha-bloqueurs ou à la chirurgie prostatique ou rectale.

  Tandis que l'éjaculation retardée ou celle prématurée ont plutôt des causes psychogènes ou éducationnelles.
- Chez la femme, les causes de troubles orgasmiques peuvent être :
  - Des facteurs contextuels (p. ex., préliminaires constamment insuffisants, éjaculation précoce, mauvaise communication au sujet des préférences sexuelles).
  - Facteurs psychologiques (p. ex., anxiété, stress, manque de confiance en un partenaire).
  - Facteurs culturels (p. ex., manque de reconnaissance ou d'attention portée au plaisir sexuel féminin).
  - Médicaments (p. ex., certains antipsychotiques ou, généralement, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS]).
  - Manque de connaissances sur la fonction sexuelle.
  - Lésions des nerfs ou des voies génitales sensitives ou autonomes (p. ex., dues au diabète ou à la sclérose en plaques).
  - Dystrophie vulvaire (p. ex., lichen scléreux).

Modalités d'évaluation

La fonction sexuelle est bio-psycho-sociale. Les problèmes sexuels doivent donc être explorés sur les plans de l'altération de la physiologie de la fonction sexuelle (dysfonction) et celui faisant partie de l'altération des interrelations, car cela fait partie de l'expérience sexuelle. Les intrications des problèmes sexuels avec les facteurs psychosociaux sont encore insuffisamment étudiées alors que leur prise en charge est fondamentale, pour éviter de traiter la fonction sexuelle et ses aléas comme une fonction isolée de l'humain.

À l'interrogatoire

Lorsqu'un praticien souhaite évaluer une dysfonction sexuelle, il est important de connaitre la persistance de ce trouble : le plus souvent, il faut que le trouble existe depuis plus de 6 mois pour qu'on puisse dire qu'il est persistant.

Ensuite vient la récurrence : est-ce que la dysfonction est présente dans 100 % des cas ou seulement de ci-de là ?

Évidemment, il faut évaluer le symptôme pour la-le patiente/patient : quelle est la place de cette dysfonction, pourquoi est-ce si important pour elle/lui ?

En fait, cela revient à évaluer 4 composantes : l'intégrité anatomique et fonctionnelle, celle psychique, le couple et l'environnement. Nous envisageons donc l'axe de l'organicité, l'axe des évènements de vie, celui des défauts d'apprentissage et enfin l'axe des dysfonctionnements relationnels.

De plus, il s'agit de saisir la visée thérapeutique de l'interrogatoire et non seulement diagnostique. En effet, ainsi, le patient peut prendre conscience du contexte, des évènements, de la relation qui ont pu amener au trouble sexuel.

Enfin, bien évidemment, la sexualité d'une personne s'articule avec sa structure de personnalité, qu'il s'agit de découvrir.

Les questionnaires d'évaluation

Typiquement, le "Female sexual function Index" (FSFI) et ses 19 questions, pour la femme et les "Male Sexual Health Questionnaire" (MSHQ) ou IIEF 15 pour l'érection, chez l'homme.

Au quotidien, pour un praticien, ces questionnaires sont trop longs. Chez l'homme, on peut utiliser le S.H.I.M avec 5 questions, tirées de l'IIEF (Cf. annexe). Il n'existe, hélas, pas de version abrégée pour chacun des questionnaires. Il existe quelques grilles d'autoévaluation également.

Les douleurs, elles, peuvent être évaluées avec une échelle numérique, simple, sur 10 tout comme l'érection.

Examen

Si le praticien estime qu'il est nécessaire de faire un examen clinique, il peut être pertinent de renvoyer au médecin généraliste traitant ou au gynécologue et/ou l'urologue si nécessaire.

Modalités de prise en charge

Globalement, les prises en charges vont être médicamenteuses, corporelles ou psychosexuelles.

Chez la femme

Dans les troubles du désir

Les œstrogènes : avec de faibles doses en intravaginal (anneaux, gel, comprimés, crème), surtout pour le syndrome génito-urinaire de la ménopause. Les œstrogènes systémiques ne sont pas indiqués pour un trouble du désir mais, en revanche, peuvent être prescrits comme traitement hormonal de la ménopause. Ils doivent être associés avec de la progestérone si la femme a toujours son utérus, en raison du risque majoré de cancer par les œstrogènes seuls.

La testostérone : la forme transdermique à 300 mcg/j ne peut être utilisée que chez la femme ménopausée et n'a pas été étudiée chez la femme non ménopausée chez qui elle n'est pas indiquée. La testostérone injectable ou orale n'est pas autorisée. Avant tout traitement, il convient de faire un bilan lipidique et hépatique et un dosage du taux plasmatique de testostérone. Il conviendra de le renouveler 3 à 6 semaines plus tard. La patiente doit être prévenue des effets indésirables possibles : acné et hirsutisme.

La question du désir est souvent beaucoup plus traitée par les gynécologues.

Éducation & Sexothérapies : il s'agit de faire une mise au point sur ce qui est su par la patiente, de son fonctionnement et d'éclaircir ou de transmettre les bonnes informations quand il en manque.

Pour les dyspareunies & vestibulodynies

Après évaluation gynécologique et sexologique, la thérapie peut comprendre plusieurs éléments.

L'éducation : il convient d'abord d'enseigner l'anatomie, puis d'expliquer la courbe de réponse sexuelle féminine et de corriger les facteurs favorisants.

La kinésithérapie du plancher pelvien peut comprendre : un entraînement des muscles du plancher pelvien, parfois avec un biofeedback, pour enseigner la relaxation des muscles pelviens. D'autres thérapies comprennent la mobilisation des tissus mous et la libération myofasciale, la pression au point de déclenchement, la stimulation électrique, la rééducation vésico-intestinale et l'échographie thérapeutique (feedback visuel).

La désensibilisation progressive se fait ainsi :

- La patiente se touche quotidiennement aussi près de l'introitus que possible, en écartant les lèvres avec ses doigts. Une fois que la peur et l'anxiété dues à l'introduction de son propre doigt ont diminué, la femme sera plus capable de tolérer l'examen clinique.
- La femme insère son doigt au-delà de l'hymen ; pousser ou se pencher vers le bas lors de l'insertion agrandit l'ouverture et facilite la pénétration.
- La femme insère des cônes vaginaux en augmentant progressivement leur taille ; laisser un cône à l'intérieur pendant 10 à 15 minutes aide les muscles périvaginaux à s'habituer à augmenter doucement la pression sans contraction réflexe.
- La femme permet alors à son partenaire de l'aider à insérer un cône lors d'une rencontre sexuelle pour confirmer qu'il peut pénétrer confortablement lorsqu'elle est sexuellement excitée.
- Le couple pratique une stimulation vulvaire avec le pénis pendant les jeux sexuels de sorte que la femme s'habitue à sentir le pénis sur sa vulve.
- Finalement, la femme peut insérer partiellement ou complètement le pénis de son partenaire. Il est possible qu'elle se sente plus en confiance en position supérieure.

  Tout ceci s'associe souvent à des séances de sexothérapies, voire à l'utilisation de lubrifiants non parfumés et à base d'eau ou de topiques anesthésiants (lidocaïne).

Dans les troubles orgasmiques

les psychothérapies, les sexothérapies et l'autostimulation seront aidantes.

Chez l'homme

Dans les troubles du désir

Les injections en IM de testostérone, de type Androtardyl 250 mg, sont assez fréquentes, après la mesure biologique du taux de testostérone libre à 8 h le matin et un PSA. On pourra ensuite surveiller l'efficacité avec la testostéronémie totale + SHBG, plus courante et moins onéreuse. On peut faire une injection chaque 2 ou 3 semaines, pendant 3 mois et voir l'effet.

Pour l'excitation, donc pour l'érection

Les IPDE5 (Cf. mode d'action en annexe) et les sexothérapies sont les plus utilisées. Il s'agit d'apprendre au patient à dépasser son anxiété de performance, en lâchant prise, tout en étant aidé par les comprimés, qu'on diminue peu à peu avec le temps. Il existe les IPDE5 à courte durée d'action (sildenafil Viagra 25-50-100 ; vardenafil Levitra 5-10-20 ; avanafil Spedra 50-100-200), en comprimés. Une variante galénique est le film orodispersible de sildenafil qu'est le Xybilun 50-75-100 mg, ainsi que le vardenafil en intra-nasal, fraîchement disponible en Australie, Spontan. Et un IPDE5 à durée d'action longue qu'est le tadalafil, Cialis 10-20 mg, qui peut avoir un effet pendant 48 h environ. Il a aussi une galénique à 5 mg en prise quotidienne, qui mettra 5 jours environ pour être efficace et permet de dissocier la prise d'un médicament du rapport sexuel. Sont également disponibles Eroxon, Vitaros, les pompes à vide, les intra-caverneux Edex &Caverject et les implants péniens.

Pour l'éjaculation prématurée

Il existe un médicament et une thérapie sexo-corporelle ou sexo-fonctionnelle. Nous utilisons la paroxétine (Deroxat), anti-dépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la séro-

tonine, en prise quotidienne pour ses effets retardateurs. Ainsi que la dapoxétine, un dérivé, sans effet anti-dépresseur, à prendre 2 h avant le rapport, à 30 ou 60 mg. La thérapie sexo-corporelle ou sexo-fonctionnelle va, en quelque sorte, réapprendre au patient à mieux maitriser son excitation, à la moduler par des exercices, à faire en solo et en couple, de « stop & go », de bascule du bassin et de respiration abdominale, en 12 à 15 séances.

Pour la phase de résolution

- Dans la dysphorie post-coïtale :
  - Essayer des techniques de relaxation ;
  - Prendre une douche chaude en pleine conscience ;
  - Pratiquer des exercices de respiration profonde ;
  - Faire quelque chose d'amusant et de distrayant, comme regarder un film ;
  - Communiquer avec votre partenaire.
- Dans le Syndrome de la maladie post-orgasmique : des traitements par AINS, anti-histaminiques ou IRS ont été tentés, parfois avec succès, sur une partie seulement des patients.

Conclusion

La sexualité est une « affaire » complexe. Elle se construit dans un environnement bio-psycho-social. Elle peut présenter des dysfonctions dans ses courbes d'excitation, féminine et masculine. Chacune des phases de ses courbes peut donner lieu à un trouble, si le sujet en souffre. Ceci peut être évalué, diagnostiqué et pris en charge, le plus souvent en collaboration avec un sexologue.

Annexe

S.H.I.M :

Q2 Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide (dur) pour permettre la pénétration ?

0 = Je n'ai pas été stimulé sexuellement
1 = Presque jamais ou jamais
2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q4 Pendant vos rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire (introduction du pénis dans le vagin)

0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1 = Presque jamais ou jamais
2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q5 Pendant vos rapports sexuels, à quel point vous-a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?

0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1 = Extrêmement difficile
2 = Très difficile
3 = Difficile
4 = Un peu difficile
5 = Pas difficile

Q7 Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?

0 = Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1 = Presque jamais ou jamais
2 = Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3 = Quelquefois (environ la moitié du temps)
4 = La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5 = Presque tout le temps ou tout le temps

Q15 À quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?

1 = Pas sûr du tout
2 = Pas très sûr
3 = Moyennement sûr
4 = Sûr
5 = Très sûr

Premature Ejaculation Profile (PEP)

Veuillez répondre aux questions en pensant à votre activité sexuelle actuelle :

Q1 En qui concerne vos rapports sexuels au cours du dernier mois, vous diriez que votre satisfaction a été :

1 = Très mauvaise
2 = Mauvaise
3 = Correcte
4 = Bonne
5 = Très bonne

Q2 Au cours du dernier mois votre contrôle de l'éjaculation au cours de vos rapports sexuels a été :

1 = Très mauvais
2 = Mauvais
3 = Correct
4 = Bon
5 = Très bon

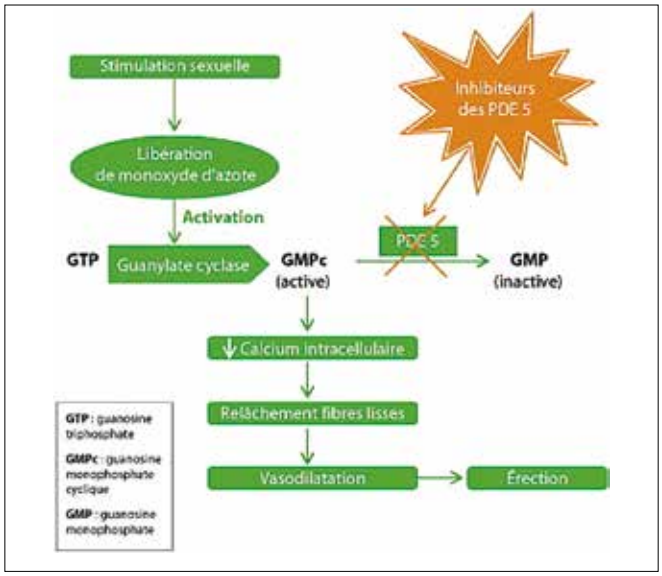
Q3 Au cours du dernier mois, la rapidité avec laquelle vous avez éjaculé lors de vos rapports sexuels avec pénétration vous-a-t-elle contrarié ?

1 = Pas du tout
2 = Un peu
3 = Modérément
4 = Beaucoup
5 = Extrêmement

Q4 Au cours du dernier mois, la rapidité avec laquelle vous avez éjaculé lors de vos rapports sexuels avec pénétration a-t-elle compliqué vos relations avec votre partenaire ?

1 = Pas du tout
2 = Un peu
3 = Modérément
4 = Beaucoup
5 = Extrêmement

Schéma du mode d'action des IPDE5



https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.012 - Actualités Pharmaceutiques Volume 52, Issue 530, November 2013, Pages 51-54

5

Les cinq points forts

- Une sexualité normale est celle qui est « fonctionnelle » c'est-à-dire sans dysfonction ni trouble fonctionnel, sur la courbe de réponse sexuelle et dans sa dimension bio-psycho-sociale.
- Chaque phase de la courbe de réponse (désir, excitation, plateau, orgasme, résolution) peut avoir ses dysfonctions.
- Les dysfonctions peuvent être secondaires à des causes organiques, exogènes ou psycho-relationnelles : événements de vie, défaut d'apprentissage, mode relationnel, structure de personnalité.
- L'évaluation de la sexualité se fait par un interrogatoire reposant sur 4 axes : anatomie et fonction, relations, psychisme et environnement.
- Le traitement peut comporter des médicaments de classes thérapeutiques variées, la sexothérapie (information, correction, apprentissage) et des thérapies diverses.

NOTES

Sexualité et cirrhose

Marika RUDLER

1 AP-HP, Sorbonne Université, Unité de Soins Intensifs d'hépatologie et de gastroentérologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital - 75013 PARIS (France)
2 NSERM UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Maladies métaboliques, biliaires et fibro-inflammatoire du foie, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), PARIS (France)
3 Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study group (BLIPS)

marika.rudler@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes physiopathologiques conduisant à une dysfonction sexuelle
- Savoir évoquer et évaluer la qualité de vie sexuelle
- Connaître les effets sur la sexualité des traitements utilisés dans la prise en charge de la cirrhose
- Connaître la prise en charge en cas d'altération de la qualité de vie sexuelle

LIENS D'INTÉRÊT

Oratrice pour Gore ; Gilead.

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; Dysfonction sexuelle.

ABRÉVIATIONS

DE : dysfonction érectile
DS : dysfonction sexuelle
FSH : follicule-stimulating hormone
GnRH : gonadotropin-releasing hormone
EH : encéphalopathie hépatique
EHM : encéphalopathie hépatique minime
FSH : follicule-stimulating hormone
GnRH : gonadotropin-releasing hormone
LH : luteinizing hormone
Inhibiteurs de la PDE5 : inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5
TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TH : transplantation hépatique

Introduction

Définition, épidémiologie de la dysfonction sexuelle au cours de la cirrhose

La dysfonction sexuelle (DS) est définie par l'existence de l'un des symptômes suivants : une baisse de la libido, une dysfonction érectile, ou une féminisation chez l'homme ; une baisse de la libido, une dyspareunie, ou une anorgasmie chez la femme (1,2). Au cours de la cirrhose, seule la prévalence de la dysfonction érectile a été bien étudiée : des travaux récents montrent qu'elle varie de 66 à 85 %, et qu'elle est associée à un âge plus élevé, à la gravité de la cirrhose, et probablement à des troubles neurocognitifs tels que l'encéphalopathie hépatique minime (3-5). À ce jour, aucun travail publié en texte intégral dans une revue à comité de lecture évaluant la dysfonction sexuelle n'a été mené dans une population de femmes atteintes de cirrhose. Seul un travail évaluant la DS avant et après transplantation hépatique (TH) a évalué que plus de 50 % des femmes sur liste d'attente n'avait aucune activité sexuelle (6). L'hypothèse formulée quant à la physiopathologie de la DS au cours de la cirrhose est qu'elle résulterait de plusieurs facteurs : des modifications hormonales liées à la cirrhose, l'étiologie de la maladie hépatique (hépatite C, alcool, stéatopathie métabolique) et son association à différents facteurs de risque (diabète, HTA, obésité), les effets indésirables des médicaments, d'encéphalopathie hépatique minime (EHM), les troubles anxiodépressifs ou d'angoisse de performance. La transplantation hépatique (TH) offre un modèle unique de guérison de la maladie hépatique, permet-

tant de décrire la prévalence d'un état pathologique avant la TH et sa résolution (ou non) après la TH, permettant d'étudier les différentes hypothèses soulevées.

Dans cette mise au point, nous décrirons la physiopathologie de la DS au cours de la cirrhose, les outils diagnostiques, puis sa prise en charge. Enfin, nous décrirons-l'évolution connue à ce jour de la DS après TH. La fertilité, qui est une pathologie différente de la DS, ne sera volontairement pas traitée dans ce chapitre.

Physiopathologie

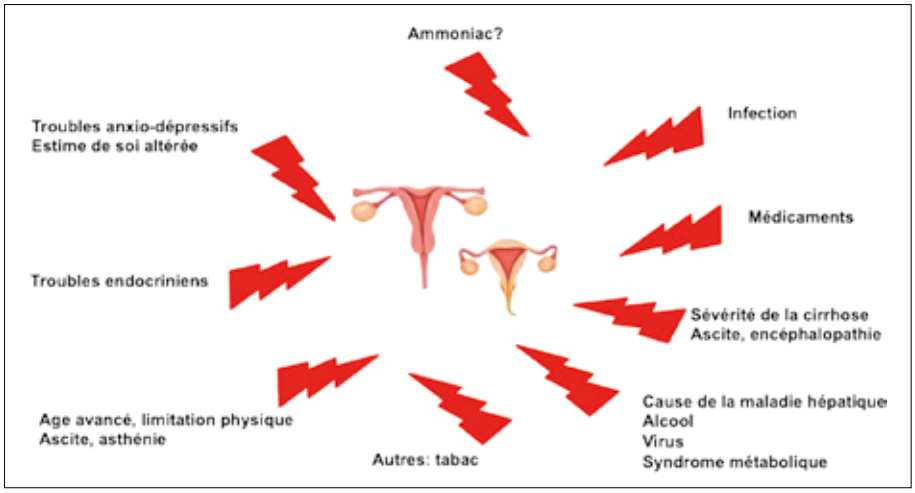
La physiopathologie de la DS est complexe et non complètement élucidée à ce jour. De multiples facteurs peuvent participer à sa survenue au cours de la cirrhose (figure 1) : l'altération des fonctions endocriniennes, l'agent causal de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, hépatites virales, syndrome métabolique avec hypertension artérielle, diabète et obésité), les troubles anxiodépressifs, l'altération de l'image de soi, la gravité de la cirrhose (présence d'une décompensation comme l'ascite, l'EH, voire l'EHM, le score de MELD, l'hypertension portale), et les médicaments couramment utilisés tels que les bêta-bloquants. Nous allons les détailler ci-dessous.

Altérations endocriniennes

Dans l'axe gonadotrope, on distingue les hormones centrales [GnRH (gonadotropin-releasing hormone), FSH (follicule-stimulating hormone), LH (luteinizing hormone)] et les hormones périphériques (estrogènes, progestérone, testostérone). À l'état physiologique (figure 2), la sécrétion pulsatile hypothalamique de GnRH entraîne chez l'homme et la femme la sécrétion hypophysaire de FSH et LH. Chez l'homme, la LH agit sur les cellules de Leydig entraînant une synthèse de testostérone ; la FSH agit sur les tubules séminifères et favorise la spermatogénèse ; la testostérone, par un rétrocontrôle négatif, inhibe la sécrétion de GnRH et de FSH/LH. Par ailleurs, la testostérone est transformée en estrogènes par une enzyme appelée aromatase, présente dans l'os et le tissu adipeux. Chez la femme, la FSH et la LH ont pour cible les ovaires et contrôlent le développement folliculaire et l'ovulation, ainsi que la production d'estrogènes, de progestérone, et d'inhibine, lesquelles exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse (7). On rappelle que la testostérone a un rôle central sur la libido.

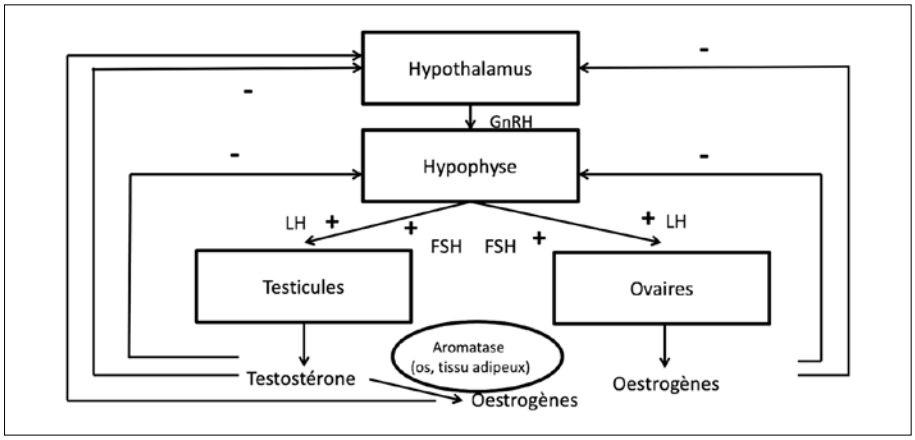
Au cours de la cirrhose, il y a un défaut d'élimination des estrogènes, dont le catabolisme est hépatique, responsable d'un état d'hyperestrogénie dans les 2 sexes, ayant pour conséquence un rétrocontrôle négatif plus important sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une étude ancienne a montré que la conversion périphérique de la testostérone en estrogène était augmentée (8), en cas de stéatopathie métabolique

Figure 1 : Physiopathologie de la dysfonction sexuelle au cours de la cirrhose



La physiopathologie de la DS est complexe De multiples facteurs peuvent participer à sa survenue au cours de la cirrhose : l'altération des fonctions endocriniennes, l'agent causal de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, hépatites virales, syndrome métabolique avec hypertension artérielle, diabète et obésité), les troubles anxiodépressifs, l'altération de l'image de soi, la gravité de la cirrhose (présence d'une décompensation comme l'ascite ou l'EH, voire l'EHM, le score de MELD, l'hypertension portale), et les médicaments couramment utilisés tels que les bêta bloquants.

Figure 2 : Fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope



D'après Neong, Hepatology 2019

À l'état physiologique, la sécrétion pulsatile hypothalamique de GnRH entraîne chez l'homme et la femme la sécrétion hypophysaire de FSH et LH. Chez l'homme, la LH agit sur les cellules de Leydig entraînant une synthèse de testostérone ; la FSH agit sur les tubules séminifères et favorise la spermatogénèse ; la testostérone, par un rétrocontrôle négatif, inhibe la sécrétion de GnRH et de FSH/LH. Par ailleurs, la testostérone est transformée en estrogènes par une enzyme appelée aromatase, présente dans l'os et le tissu adipeux. Chez la femme, la FSH et la LH ont pour cible les ovaires et contrôlent le développement folliculaire et l'ovulation, ainsi que la production d'estrogènes, de progestérone, et d'inhibine, lesquelles exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

associée à un surpoids/obésité chez l'homme, probablement en rapport avec l'action de l'aromatase présente dans le tissu adipeux. De plus, il a été démontré qu'au cours de la cirrhose, les taux de Sex hormone-binding globulin (SHBG), qui se lie aux hormones sexuelles, sont augmentés (9,10). L'affinité de la SHBG est plus élevée pour la testostérone que pour l'œstradiol ; de ce fait, une plus grande proportion de testostérone devient liée, réduisant ainsi les niveaux de testostérone libre, fraction biologiquement active. Cela entraîne une proportion relativement plus élevée d'œstradiol non lié, ce qui déplace l'équilibre hormonal vers une dominance œstrogénique.

Ces perturbations hormonales ont été étudiées dans un travail comparant les profils hormonaux de 52 hommes atteints de cirrhose et de 50 cas contrôles (11). Une augmentation significative des taux plasmatiques de FSH et LH chez les patients Child-Pugh A ou B a été rapportée par rapport aux contrôles. En revanche, chez les patients Child-Pugh C, la FSH et la LH étaient anormalement normales, suggérant une atteinte combinée centrale et périphérique. Les causes de cette atteinte centrale ne sont pas élucidées à ce jour.

Agent causal de la maladie hépatique

Une consommation excessive d'alcool provoque une altération de la fonction sexuelle et du désir, tant chez les hommes que chez les femmes (12,13). Chez la femme, il inhibe la sécrétion de progestérone et réduit les taux d'œstrogènes (13) ce qui augmente la probabilité de développer une DS (tous les symptômes sont concernés). Chez l'homme, une consommation d'alcool importante ou chronique a été associée à une baisse de la libido, à des déséquilibres hormonaux tels (diminution de la testostérone) et à un risque accru de dysfonction érectile (DE) (14,15). L'alcool peut aussi altérer la sécrétion des gonadotrophines entraînant une atrophie testiculaire et par conséquent, une baisse des taux de testostérone. Enfin, l'abstinence en alcool est associée à une amélioration de la DS : un travail a en effet montré que 25 % des hommes ayant une dysfonction érectile (DE) s'amélioraient après une période d'abstinence de 6 mois (16). Autre agent causal incriminé, le diabète de type 2, souvent présent en cas de stéatopathie métabolique. En effet au moins une personne diabétique sur deux (hommes et femmes) rapporte une DS, en raison d'une atteinte neurovasculaire liée à la microangiopathie diabétique (17). Enfin, une étude de large envergure issue de la base d'assurance maladie de Taiwan a montré une association entre DE et hépatite virale B ou C (OR 1,97 [1,65-2,13], p< 0,001) (18).

Les troubles anxiodépressifs

La prévalence importante des troubles anxiodépressifs peut contribuer de manière significative au développement d'une DS au cours de la cirrhose. En effet, une enquête téléphonique américaine a montré que 15,6 % des patients atteints de cirrhose présentaient une dépression modérément sévère à sévère, et que 42,6 % montraient des niveaux élevés d'anxiété (19). La DS est fréquente chez les personnes atteintes de troubles anxiodépressifs. L'inverse est vrai aussi : une méta-analyse de 49 études a montré qu'une DE était associée à un risque accru de dépression, et que la dépression était liée à un risque accru de DE (20). Le lien entre trouble anxiodépressif et DS n'a pas été étudié au cours de la cirrhose. De façon intéressante, un travail mené dans notre équipe auprès de 87 patients a montré que si 85 % des hommes présentaient une DE, seuls 4 % avaient consulté pour ce problème (8), ce qui soulève d'une part la difficulté des patients à en parler spontanément, et d'autre part les difficultés de prise en charge.

Gravité de la maladie hépatique

La fréquence de la DE semble plus importante chez les patients ayant une fonction hépatique altérée : une étude a montré que le score de Child-Pugh, ainsi que l'EH minime étaient des facteurs indépendants associés à la DE (5).

Médicaments

La prise en charge des complications de la cirrhose nécessite souvent des interventions thérapeutiques ayant des effets délétères sur la fonction sexuelle. Les bêta-bloquants peuvent augmenter le risque de symptômes dépressifs et provoquer une vasodilatation, un autre facteur contribuant à la DE (21). Il est intéressant de souligner que l'effet nocebo des bêta-bloquants est particulièrement important : un travail a en effet montré que la DE était significativement plus importante chez des patients traités pour une hypertension artérielle qui avaient connaissance du traitement par bêta-bloquants, à plus forte raison s'ils étaient informés de cet effet indésirable potentiel, par rapport aux patients qui se savaient traités pour une hypertension artérielle sans avoir la notion d'être sous bêta-bloquants (22).

La spironolactone, traitement de première intention de l'ascite, a des effets anti-androgéniques. Elle inhibe la 17α-hydroxylase, enzyme essentielle à la biosynthèse de la testostérone. Un déficit en testostérone est associé à une diminution de la libido et à la DE (12,21). De plus, la spironolactone inhibe la 5-alpha-réductase, enzyme responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, dont les effets androgéniques sont plus puissants. Toutes ces modifications peuvent augmenter les taux d'œstradiol, et provoquer une gynécomastie (23). En outre, l'effet inhibiteur de la spironolactone sur le récepteur des androgènes peut perturber les actions anabolisantes des androgènes sur les tissus vulvaires, pouvant entraîner un dysfonctionnement des glandes vestibulaires et une atrophie du vestibule vulvaire. Cette perturbation peut contribuer au développement de conditions telles que la vestibulodynie (douleurs vaginales provoquées par le contact, voire spontanées) (24).

Spécificités de la physiopathologie chez la femme

Chez la femme, très peu de travaux ont été publiés sur la DS au cours des hépatopathies chroniques, et aucune en ce qui concerne la physiopathologie au cours de la cirrhose. Un certain nombre d'hypothèses peuvent toutefois être soulevées : une hypotestostéronémie, responsable d'une baisse de la libido, des pathologies infectieuses telles que les mycoses vaginales, les troubles de la statique pelvienne liés à l'ascite, les troubles de l'image de soi, aboutissant à une anxiété de performance et la crainte d'être anormale. La DS féminine a été surtout étudiée au cours de pathologies telles que le cancer du sein, le diabète ou, plus récemment, au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (25). Les causes évoquées de la DS dans ces pathologies sont l'altération de l'image de soi, les troubles psychiatriques tels que l'anxiété et la dépression, l'augmentation de prévalence de la sécheresse vaginale ou encore des candidoses, comme précédemment évoqué. Nous ne sommes pas en mesure de donner davantage de précisions sur ce sujet.

Tableau 1 : International Index of Erectile Function (IIEF5)

Ce questionnaire permet d'évaluer votre fonction sexuelle au cours des 6 derniers mois. Au cours des 6 derniers mois :	
A quel point étiez-vous sûr de pouvoir avoir une érection et de la maintenir ?	
1	Pas sûr du tout
2	Pas très sûr
3	Moyennement sûr
4	Sûr
5	Très sûr
Lorsque vous avez eu des érections à la suite de stimulations sexuelles, avec quelle fréquence votre pénis a-t-il été suffisamment rigide (dur) pour permettre la pénétration ?	
0	Je n'ai pas été stimulé sexuellement
1	Presque jamais ou jamais
2	Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3	Quelquefois (environ la moitié du temps)
4	La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5	Presque tout le temps ou tout le temps
Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence avez-vous pu rester en érection après avoir pénétré votre partenaire ?	
0	Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1	Presque jamais ou jamais
2	Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3	Quelquefois (environ la moitié du temps)
4	La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5	Presque tout le temps ou tout le temps
Pendant vos rapports sexuels, à quel point vous a-t-il été difficile de rester en érection jusqu'à la fin de ces rapports ?	
0	Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1	Extrêmement difficile
2	Très difficile
3	Difficile
4	Un peu difficile
5	Pas difficile
Lorsque vous avez essayé d'avoir des rapports sexuels, avec quelle fréquence en avez-vous été satisfait ?	
0	Je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels
1	Presque jamais ou jamais
2	Rarement (beaucoup moins que la moitié du temps)
3	Quelquefois (environ la moitié du temps)
4	La plupart du temps (beaucoup plus que la moitié du temps)
5	Presque tout le temps ou tout le temps
Interprétation : Trouble de l'érection sévère (score de 5 à 10), modéré (11 à 15), léger (16 à 20), fonction érectile normale (21 à 25) et non interprétable (1 à 4)	

Tableau 2 : Female Sexual Function Index (FSFI)

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti un désir sexuel ?	
5	Presque toujours ou toujours
4	La plupart du temps (plus de la moitié du temps)
3	Parfois
2	Rarement
1	Presque jamais ou jamais
Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) de désir sexuel ?	
5	Très élevé
4	Elevé
3	Moyen
2	Faible
1	Très faible ou inexistant
Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous sentie excitée sexuellement pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?	
0	Aucune activité sexuelle
5	Presque toujours ou toujours
4	La plupart du temps (plus de la moitié du temps)
3	Parfois
2	Rarement
1	Presque jamais ou jamais
Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) d'excitation sexuelle pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?	
0	Aucune activité sexuelle
5	Très élevé
4	Élevé
3	Moyen
2	Faible
1	Très faible ou inexistant
Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous êtes-vous sentie sûre de votre capacité à être excitée pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?	
0	Aucune activité sexuelle
5	Extrêmement sûre
4	Sûre
3	Moyennement sûre
2	Peu sûre
1	Très peu sûre ou pas sûre du tout
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été satisfaite de votre niveau (degré) d'excitation pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?	
0	Aucune activité sexuelle
5	Presque toujours ou toujours
4	La plupart du temps (plus de la moitié du temps)
3	Parfois
2	Rarement
1	Presque jamais ou jamais
Interprétation : dysfonction sexuelle si score inférieur à 23	

Diagnostic de la dysfonction sexuelle

Chez l'homme

La DS est essentiellement étudiée chez les hommes par le focus de la DE. Un auto-questionnaire a été largement validé, l'International Index of Erectile Function (IIEF), composé de 15 questions permettant d'évaluer la présence et la sévérité de la DE avec une sensibilité et une spécificité élevées pour détecter les changements liés au traitement chez les patients atteints de DE (26). Une version abrégée de l'IIEF utilisé en pratique courante, connue sous le nom d'IIEF-5, comporte 5 questions (27). Le score varie d'un minimum de 5 à un maximum de 25 points : 5-7 indiquant une DE sévère, 8-11 une DE modérée, 12-16 une DE légère à modérée, 17-21 une DE légère et 22-25 l'absence de DE (28) (tableau 1).

Chez la femme

Tout comme chez l'homme, l'évaluation de la DS se fait par auto-questionnaire, en l'occurrence le Female Sexual Function Index (FSFI) (tableau 2). Il comporte 6 domaines (désir, lubrification, excitation, orgasme, satisfaction, et douleur), permettant d'obtenir un score s'échelonnant de 2 à 36.

Bien qu'aucun élément ne soit disponible dans la littérature, il semble intéressant et important d'évaluer la DS en recevant en consultation le ou la partenaire du patient et de lui proposer de remplir les mêmes auto-questionnaires. D'autre part, les liens entre anxiété, troubles de l'estime de soi, EHM et DS ont été décrits (5,19,20) ; de ce fait, il semble logique de proposer les questionnaires permettant d'évaluer ces aspects pour une prise en charge optimale.

En conclusion, pour évaluer la DS chez un(e) patient(e) atteint de cirrhose, on peut suggérer l'attitude suivante : donner un auto-questionnaire au patient et à son ou sa partenaire, un questionnaire d'anxiété (29), d'estime de soi (30), et faire un test de dépistage de l'EHM (5) tel que le test des animaux (31), afin d'évaluer au mieux la situation clinique pour proposer la meilleure prise en charge thérapeutique.

Prise en charge de la DS

La prise en charge de la DS repose sur sa recherche systématique en cas de cirrhose, l'évaluation de sa sévérité, la recherche de facteurs associés ou aggravant, la mise en place de traitements pharmacologiques ou non, et enfin de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (figure 3).

Dans le domaine thérapeutique, la littérature se borne une nouvelle fois à la prise en charge de la DE chez l'homme, peu de travaux ayant été effectués chez les femmes.

Chez l'homme

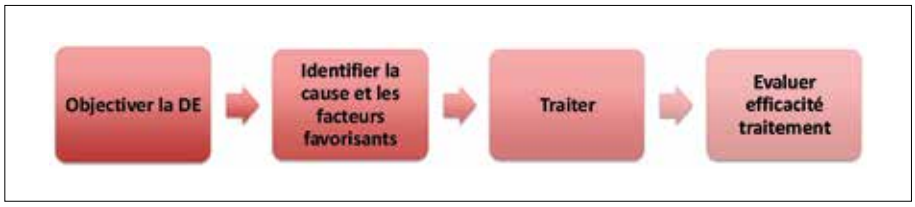
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

L'essentiel de la littérature sur le traitement de la DE concernent ces molécules.

Les inhibiteurs de la PDE5 sont aujourd'hui considérés comme le traitement de première ligne de la DE chez tous les patients, avec ou sans cirrhose, en raison de leur efficacité et de leur profil de sécurité favorable. Ils agissent en empêchant la dégradation du guanosine monophosphate cyclique (GMPc), un composé qui favorise la relaxation du muscle lisse et la vasodilatation (32). En général, l'ensemble des inhibiteurs de la PDE5, (notamment le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil et l'avanafil) sont considérés comme ayant une efficacité similaire pour traiter la DE. Toutes ces molécules sont disponibles en France sur ordonnance, mais non remboursées. Leurs effets indésirables sont principalement attribuables à leurs propriétés vasodilatatrices, et se manifestent fréquemment par des symptômes tels que céphalées, bouffées vasomotrices, étourdissements et congestion nasale (33). L'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 est contre-indiquée chez les patients prenant des dérivés nitrés pour le traitement de l'angor, en raison d'un risque d'hypotension sévère et de complications potentiellement mortelles (33). Le sildénafil présente le profil de sécurité le mieux établi parmi ces quatre médicaments, avec une plus longue histoire d'utilisation et de recherche dans diverses populations. Cependant, les données restent limitées pour évaluer les différences entre formulations et posologies, en particulier chez les patients atteints de cirrhose (34). Dans un essai clinique évaluant l'efficacité et la sécurité du tadalafil pour la DE chez des patients atteints de cirrhose, 140 hommes ont été randomisés pour recevoir soit du tadalafil 10 mg par jour, soit un placebo pendant 12 semaines. La DE était définie par un score IIEF inférieur à 25, le critère principal de jugement étant une augmentation de plus de 5 points dans le domaine de la fonction érectile de l'IIEF. Les critères secondaires de jugement incluaient des mesures d'anxiété, de dépression et de qualité de vie. L'étude a montré que les patients sous tadalafil avaient une amélioration de la fonction érectile significativement plus importante, une réduction de l'anxiété et de la dépression ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, comparé au groupe placebo. Aucune différence significative d'effets indésirables ni de variation du gradient de pression veineuse hépatique (HVPG) n'a été observée entre les deux groupes (35).

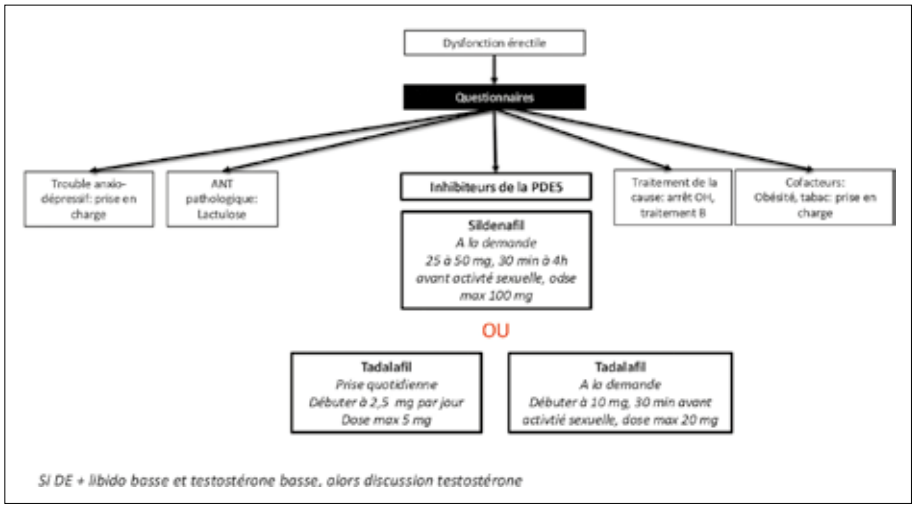
Quelle que soit la molécule proposée, les inhibiteurs de la PDE5 ne doivent être utilisés que chez les patients atteints de cirrhose Child A ou B (en l'absence de données chez les patients Child C) ET à la plus petite dose efficace. Ils peuvent être pris soit de façon quotidienne, notamment pour les patients ayant une

Figure 3 : Prise en charge de la dysfonction sexuelle : généralités



La prise en charge de la DS repose sur la recherche systématique de la DS chez toutes les patients et tous les patients atteints de cirrhose, l'évaluation de sa sévérité, la recherche de facteurs associés ou aggravant, la mise en place de traitements pharmacologiques ou non, et enfin de l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge.

Figure 4 : Traitement de la DS chez l'homme



Chez l'homme, après avoir donné tous les auto-questionnaires, la prise en charge de la DS repose sur les inhibiteurs de la PDE5 et sur la prise en charge des facteurs associés ou aggravants (surpoids, tabac, alcool, traitement de la cause de la maladie hépatique)
Abréviations : ANT, animal naming test ; PDE5, phosphodiestérase de type 5 ; OH, alcool ; B, virus de l'hépatite B

activité sexuelle régulière (tadalafil) ou bien à la demande. Les modes d'administrations, les posologies sont proposées dans la figure 4. Il est important de noter que les inhibiteurs de la PDE5 peuvent être associés avec les bêta-bloquants.

Testostérone

Chez les patients ayant une dysfonction érectile (DE) et/ou une baisse de la libido, le taux de testostérone est fréquemment diminué, en particulier en cas de cirrhose rendant son dosage intéressant.

Les études sur les effets du traitement par testostérone de la DE et la baisse de libido ont donné des résultats mitigés. Cependant, des données récentes suggèrent qu'une thérapie combinée pourrait être bénéfique chez les patients atteints d'hypogonadisme. Une méta-analyse a évalué les effets de la thérapie par testostérone sur la fonction sexuelle chez des patients avec cirrhose et hypotestostéronémie, en utilisant l'IIEF5 comme principal outil d'évaluation. En passant en revue 14 essais randomisés contrôlés portant sur 2 298 participants, l'étude a trouvé une amélioration significative de la fonction érectile (différence moyenne = 2,31 points du score IIEF-EFD) et d'autres aspects de la fonction sexuelle, tels que la libido, la satisfaction et l'orgasme, comparé au placebo. Les bénéfices les plus marqués ont été observés chez les patients ayant une carence sévère en testostérone (inférieure à 8 nmol/L) (36).

La thérapie par la testostérone n'est pas recommandée chez les patients avec certaines comorbidités en raison du risque d'événements indésirables. Celles-ci comprennent les cancers hormonodépendants avérés (cancer de la prostate métastatique, le cancer du sein) ,ou suspectés (nodules prostatiques non évalués, des taux élevés d'antigène prostatique spécifique (PSA) (> 4 ng/mL, ou> 3 ng/mL chez les sujets à haut risque), un hématocrite supérieur à 48 % (ou 50 % en haute altitude), des symptômes urinaires obstructifs sévères liés à une hyperplasie bénigne de la prostate, une insuffisance cardiaque congestive mal contrôlée, ainsi que chez les hommes souhaitant une fertilité à court terme (36).

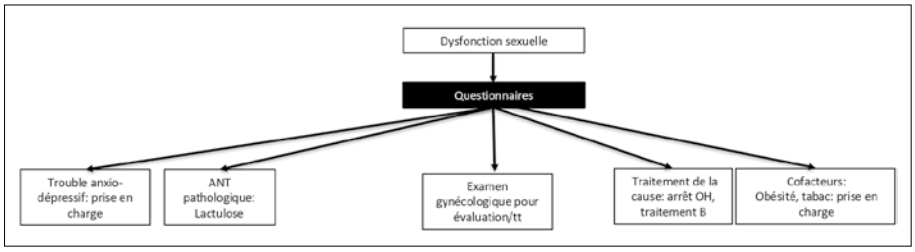
Les données sur l'utilisation de la testostérone chez les patients cirrhotiques sont très limitées. Toutefois, un essai randomisé contrôlé – étude en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 mois – visait à déterminer si la thérapie par testostérone pouvait améliorer la masse musculaire chez des hommes atteints de cirrhose. L'essai a porté sur 101 hommes atteints de cirrhose avec une testostérone sérique basse (testostérone totale< 12 nmol/L),-traités par de l'undécanoate de testostérone par voie intramusculaire. Les résultats ont montré une amélioration de la masse musculaire sous testostérone, sans augmentation des événements indésirables par rapport au groupe placebo (37).

Les mesures associées sont les règles hygiéno-diététiques habituelles, perte de poids (38), arrêt du tabac (39), pratique d'une activité physique régulièrement (40), qui améliorent de façon indépendante la DE.

Chez la femme

Il n'y a pas eu d'études spécifiques chez les femmes atteints de cirrhose. L'examen gynécologique permet de déceler des pathologies infectieuses des organes génitaux ou un trouble de la statique pelvienne. En pratique, on peut proposer la même attitude que les hommes concernant les mesures non pharmacologiques (figure 5). Il faut penser à arrêter ou à réduire certains médicaments comme les antidépresseurs qui peuvent être associés à certains symptômes de FSD (en particulier la dyspareunie et la sécheresse vaginale). Les traite-

Figure 5 : Traitement de la DS chez la femme



Chez la femme, après avoir donné tous les auto-questionnaires, la prise en charge de la DS sur la prise en charge des facteurs associés ou aggravants (surpoids, tabac, alcool, traitement de la cause de la maladie hépatique), et sur le traitement de facteurs locaux (candidoses, troubles de la statique pelvienne). Le sujet est tellement peu étudié qu'aucune recommandation ne peut être formulée
Abréviations : ANT, animal naming test; tt, traitement ; OH, alcool ; B virus de l'hépatite B

ments topiques (lubrifiants et hydratants vaginaux) semblent être efficaces pour les douleurs pendant les rapports sexuels ou la sécheresse vaginale.

Les inhibiteurs de la PDE5, notamment le sildénafil, a été proposée en cas de troubles de l'excitation chez des patientes sans cirrhose (41). Concernant l'hormonothérapie il n'y a pas de donnée dans la littérature.

Situations particulières

Dysfonction sexuelle et transplantation hépatique chez l'homme

Chez l'homme et la femme, il semble logique d'imaginer que la TH pourrait corriger les déséquilibres hormonaux causés par la cirrhose, améliorer le bien-être psychologique et la qualité de vie globale, influençant positivement divers aspects de la santé sexuelle. Cependant, la littérature sur l'évolution de la DS après TH est peu abondante, avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse a montré que les patients rapportaient une amélioration statistiquement significative de la DS après TH lorsqu'elle était intégrée dans le cadre de la qualité de vie (42).

Une étude rétrospective menée dans des cohortes de patients déjà greffés (43), a montré que la prévalence de la DS est élevée après TH, mais aucune donnée pré TH n'est disponible (43). D'autres études évaluant la DE ont été menées en Chine (44,45) avec des effectifs variables et faibles (28 à 58 patients) : l'une a montré une amélioration du profil hormonal post TH et de la DE (45), une autre une amélioration seule du profil hormonal mais pas de la DE (44). Une méta-analyse récemment publiée, regroupant les données issues de 6 études (45), suggère que la TH améliorerait la DE, avec un niveau d'hétérogénéité acceptable.

Dysfonction sexuelle et transplantation hépatique chez la femme

La DS n'a jamais été rigoureusement étudiée chez les femmes avant et après TH. Des études comparatives, évaluant la prévalence de certains troubles évalués par interrogatoire sans auto-questionnaire standardisé, ont pu montrer qu'il n'y avait pas de différence claire avant et après la TH sur la sexualité des femmes (au sens large, mais peu de précisions étaient fournies) (47).

Selon d'autres auteurs, il peut y avoir une aggravation de la prévalence de la DS après la TH, généralement en raison de l'apparition de nouveaux symptômes. Une étude portant sur 62 femmes ayant bénéficié d'une TH a rapporté que parmi celles qui avaient une DS avant la TH (1 sur quatre) celle-ci persistait après 1 fois sur 2. De plus, une DS de novo est apparue chez 1 patiente sur 3. Les plaintes étaient essentiellement une baisse de libido, une dyspareunie, et une anorgasmie (48).

Pour comprendre l'évolution de la DS après une TH chez des patients dont les étiologies de la pathologie hépatique diffèrent, un travail prospectif de grande envergure serait intéressant, évaluation avant et après TH de la DS par auto-questionnaires, des comorbidités et des profils hormonaux. La littérature est plus riche en transplantation rénale avec notamment une méta-analyse soulignant l'effet bénéfique de la greffe rénale sur la DS (49). Ce modèle est intéressant pour formuler des hypothèses, car il s'affranchit des problèmes liés aux modifications endocriniennes rencontrées au cours de la cirrhose, mais permet d'intégrer d'une part l'impact des traitement immunosuppresseurs, d'autre par ceux des éléments du syndrome métabolique.

En conclusion, la dysfonction sexuelle est fréquente chez les patients atteints de cirrhose. En revanche, chez les femmes, sa prévalence et sa physiopathologie ont peu été décrites. L'évaluation de la dysfonction sexuelle se fait essentiellement par utilisation d'auto-questionnaires, et nécessite une recherche systématique de comorbidités et de cofacteurs aggravants. Si chez l'homme, la dysfonction érectile peut être efficacement traitée par inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, la prise en charge de la dysfonction sexuelle chez la femme reste mal déterminée.

Références

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference: impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342(24):1802-1813.
3. Huyghe E, Kamar N, Wagner F, Capietto AH, El-Kahwaji L, Muscari F, *et al*. Erectile dysfunction in end-stage liver disease men. J Sex Med. 2009;6 (5):1395-401.
4. Paternostro R, Heinisch BB, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Seeland B, *et al*. Erectile dysfunction in cirrhosis is impacted by liver dysfunction, portal hypertension, diabetes and arterial hypertension. Liver Int. 2018;38(8):1427-1436.
5. Philonenko S, Rivière P, Mallet M, Poullenot F, Tripon S, Munteanu M, *et al*. Neurocognitive impairment is associated with erectile dysfunction in cirrhotic patients. Dig Liver Dis. 2019;51(6):850-855.
6. Sorrell JH, Brown JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. Liver Transpl. 2006 Oct;12(10):1473-7.
7. Plant TM. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. J Endocrinol. 2015 Aug;226(2):T41-54
8. Gordon GG, Olivo J, Rafil F, Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. J Clin Endocrinol Metab. 1975;40:1018–26.
9. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: Abnormalities and implications. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:244–51.
10. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur J Endocrinol. 2005;152:501–13.
11. Zietz B, Lock G, Plach B, Drobnik W, Grossmann J, Scholmerich J, *et al*. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child–Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003 ; 15 (5) : 495-501.
12. Neong SF, Billington EO, Congly SE. Sexual dysfunction and sex hormone abnormalities in patients with cirrhosis: Review of pathogenesis and management. Hepatology. 2019;69:2683–95.
13. Hill M, Popov P, Havlíková H, Kancheva L, Vrbíková J, Kancheva R, *et al*. Altered profiles of serum neuroactive steroids in premenopausal women treated for alcohol addiction. Steroids. 2005;70:515–24.
14. Boddi V, Corona G, Monami M, Fisher AD, Bandini E, Melani C, *et al*. Priapus is happier with Venus than with Bacchus. J Sex Med. 2010;7:2831-41.

15. Dachille G, Lamuraglia M, Leone M, Pagliarulo A, Palasciano G, Salerno MT, *et al*. Erectile dysfunction and alcohol intake. Urologia. 2008;75:170-6.

16. Van Thiel DH, Gavaler JS, Sanghvi A. Recovery of sexual function in abstinent alcoholic men. Gastroenterology. 1983;84: 677-82.

17. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Bonomi M, Ferlin A, Foresta C, *et al.* Male and female sexual dysfunction in diabetic subjects: Focus on new antihyperglycemic drugs. Rev EndocrMetab Disord. 2020;21:57-65.

18. Chung SD, Keller JJ, Liang YC, Lin HC. Association between viral hepatitis and erectile dysfunction: a population-based case-control analysis. J Sex Med. 2012 May;9(5):1295-302. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02663.x. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22375942.

19. Hernaez R, Kramer JR, Khan A, Phillips J, McCallister K, Chaffin K, *et al.* Depression and anxiety are common among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:194-203.e1.

20. Liu Q, Zhang Y, Wang J, Li S, Cheng Y, Guo J, *et al*. Erectile dysfunction and depression: A systematic review and metaanalysis. J Sex Med. 2018;15:1073-82.

21. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension associated erectile dysfunction. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21:163-70.

22. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, *et al.* Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur Heart J. 2003;24(21):1928-32.

23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone. Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-17.

24. Mitchell L, Govind V, Barela K, Goldstein AT. Spironolactone may be a cause of hormonally associated vestibulodynia and female sexual arousal disorder. J Sex Med. 2019;16:1481-3.

25. Rivière P, Zallot C, Desobry P, Sabaté JM, Vergniol J, Zerbib F, *et al*. Frequency of and Factors Associated With Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2017 27;11(11):1347-1352.

26. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997;49:822-30.

27. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999; 11:319-26.

28. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26:191-208.

29. Zigmond AS, Snaith RP. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica, 67(6), 361-370.

30. Coopersmith S. (1967). The Measurement of Self-Esteem. Journal of Consulting Psychology, 31(4), 319-327.

31. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, *et al.* The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2017 Jul;66(1):198-208.

32. Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004;16(suppl 1):S4-7.

33 . Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2013;63:902-12.

34. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase- 5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Circulation. 2010;122:88-95.

35. Jagdish RK, Kamaal A, Shasthry SM, Benjamin J, Maiwall R, Jindal A, *et al.* Tadalafil improves erectile dysfunction and quality of life in men with cirrhosis: A randomized double blind placebo controlled trial. Hepatol Int. 2023;17:434-51.

36. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function Scores. Eur Urol. 2017;72:1000-11.

37. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. J Hepatol. 2016;65:906-13.

38. Mora M, Aranda GB, de Hollanda A, Flores L, Puig-Domingo M, Vidal J. Weight loss is a major contributor to improved sexual function after bariatric surgery. Surg Endosc. 2013 Sep;27(9):3197-204.

39. Harte CB, Meston CM. Association between smoking cessation and sexual health in men. BJU Int. 2012 Mar;109(6):888-96.

40. Niu C, Ventus D, Wen G, Santtila P. Associations between self-reports of physical activity, interoceptive awareness, autonomic regulation, premature ejaculation, and erectile dysfunction in Chinese men. Int J Impot Res. 2025 Apr 19.

41. Mayer M, Stief CG, Truss MC, Uckert S. Phosphodiesterase inhibitors in female sexual dysfunction. World J Urol. 2005;23: 393-7.

42. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. Liver Transpl Surg. 1999 Jul;5(4):318-31.

43. Park ES, Villanueva CA, Viers BR, Siref AB, Feloney MP. Assessment of sexual dysfunction and sexually related personal distress in patients who have undergone orthotopic liver transplantation for end-stage liver disease. J Sex Med. 2011;8:2292-8.

44. Chan MY, Chok KSH, Fung JYY, Ng SL, Yiu MK, Lo CM. Prospective Study on Sexual Dysfunction in Male Chinese Liver Transplant Recipients. Am J Mens Health. 2019 Mar-Apr;13(2):1557988319835139.

45. Chien YC, Chiang HC, Lin PY, Chen YL. Erectile function in men with end-stage liver disease improves after living donor liver transplantation. BMC Urol. 2015 Aug 13;15:83.

46. Mei Y, Wang X, Li Y, Xu R, Feng X. Liver transplantation improves erectile function in patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. Transl Androl Urol. 2024 Sep 30;13(9):1795-1804.

47. Gomez-Lobo V, Burgansky A, Kim-Schluger L, Berkowitz R. Gynecologic symptoms and sexual function before and after liver transplantation. J Reprod Med. 2006 Jun;51(6):457-62. PMID: 16846082.

48. Ho JK, Ko HH, Schaeffer DF, Erb SR, Wong C, Buczkowski AK, *et al*. Sexual health after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl. 2006 Oct;12(10):1478-84.

49. Jain J, Singh M, Kumar S, Yadav OK, Shettar A, Navriya SC, *et al*. Effect of kidney transplantation on sexual dysfunction in patients with end stage renal disease: A systematic review. World J Nephrol. 2025 Mar 25;14(1):97373.

5

Les cinq points forts

- La dysfonction sexuelle est fréquente chez les patients atteints de cirrhose.
- Sa prévalence et sa physiopathologie sont mal documentées chez la femme atteinte de cirrhose.
- L'évaluation de la dysfonction sexuelle se fait essentiellement par auto-questionnaires et nécessite une recherche systématique de comorbidités et de cofacteurs aggravants.
- Chez l'homme, la dysfonction érectile peut être efficacement traitée par inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5.
- La prise en charge de la dysfonction sexuelle chez la femme reste mal codifiée.

NOTES

Sexualité après cancer de l'anus et du rectum

Claire LEMANSKI

Service d'Oncologie Radiothérapie, Service de Soins de Support - OncoSexologie, Centre Régional de Lutte contre le Cancer de Montpellier, 298 rue des Apothicaires 34398 MONTPELLIER Cedex 5 (France)

claire.lemanski@icm.unicancer.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conséquences anatomiques, physiologiques et psychosexuelles des traitements par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie
- Savoir évaluer les différents troubles et leur retentissement
- Connaître les différents axes thérapeutiques possibles (sexothérapie, rééducation, médicaments, dispositifs médicaux)
- Savoir mettre en place une prise en charge multidisciplinaire

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Cancer anus-rectum ; Séquelles ; Santé sexuelle.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction - Spécificité des troubles de la sexualité pendant et après cancer

Depuis les années 2000, un changement majeur est survenu : du statut de maladie incurable, le cancer est passé à celui de maladie chronique, en rémission qui guérit. En 2025, près de 4 millions de personnes, malades traités ou guéris d'un cancer, sont concernés par la problématique de la vie pendant et après cancer (1) et plus d'attentions sont aujourd'hui portées à la qualité de vie, le bien-être et la vie pendant et après le cancer.

Dans toutes les études (hexagonales et internationales), l'information et la correction des troubles de la sexualité sont régulièrement citées par les patients parmi les besoins restés sans réponse (2,3).

« Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie » sont deux des axes de la nouvelle stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. La prise en charge de la vie intime et de la santé sexuelle dans les parcours de soins en est une partie essentielle (4). La prise en charge spécifique des troubles de l'intimité et de la santé sexuelle ont fait l'objet, en 2021, de recommandations spécifiques établies par l'Association des Soins de Support et par l'Institut national du cancer (INCa) (5).

Préambule sur la sexualité

La prise en compte de la santé sexuelle et de ses troubles par le monde de la santé se heurte encore à un registre tenace d'interdits et de tabous, ainsi que d'idées reçues et de fausses représentations qui sont aussi bien celles des proches que des soignants.

Véritable fondement de l'identité, la sexualité fait partie des besoins fondamentaux de l'être humain. La santé sexuelle est « un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social associé à la sexualité ». Il y a déjà 20 ans, le Comité consultatif national d'éthique reconnaissait la vie sexuelle « comme expression et facteur de bien-être, impliquant que sa défaillance puisse être traitée par la médecine ».

Contrairement aux idées reçues, la sexualité n'est pas réservée aux sujets jeunes et/ou en bonne santé. Une large majorité de malades et de couples atteints de cancer, à toutes les phases de traitement ou de maladie, en souffrent durablement sans oser en parler.

La prise en charge de la santé sexuelle est une attente claire des patients, à laquelle la communauté médicale et para médicale peine à répondre, se sentant peu légitime, faute de compétence, de temps ou de formation (5).

Rappels sur les bases anatomiques, physiologiques et psycho-environnementales de la sexualité

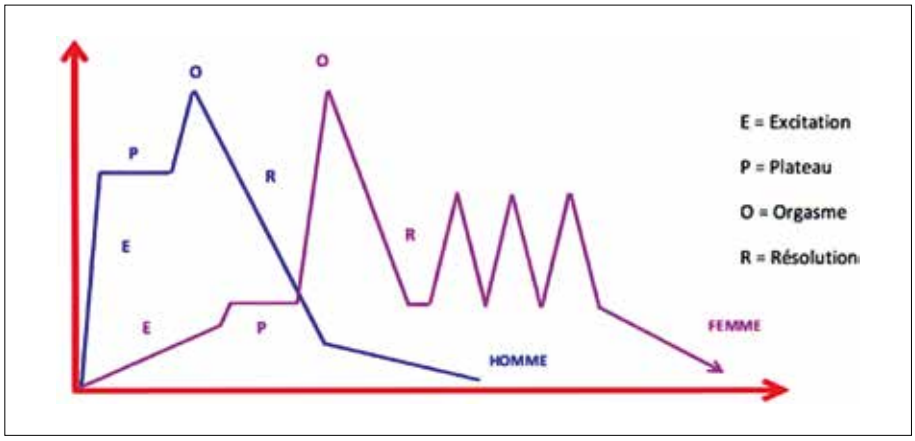
La sexualité, peu enseignée dans les études de santé : sa physiologie et ses régulations bio-psycho-environnementales sont souvent assez floues.

Physiologie de la réponse sexuelle

Pour faciliter la compréhension de l'impact de la maladie ou des traitements des cancers anorectaux sur la sexualité, il est essentiel de rappeler tout d'abord les bases et les déterminants de la physiologie de la réponse sexuelle : celle-ci, étudiée beaucoup plus récemment que l'anatomie, repose sur les travaux réalisés par de Masters & Johnson (6), et développés ensuite par H Kaplan (7) puis R Basson (8) qui y intégrera la notion de désir. MH Basson y adjoint l'intimité et l'importance des besoins émotionnels dans un modèle circulaire.

On décrit ainsi, classiquement, 4 phases dans la réponse sexuelle (féminine et masculine) globalement identiques avec quelques modulations. (Figure 1)

Figure 1 : Réponse Sexuelle (Homme et Femme) selon Master& Johnson (6)



1) **L'excitation :** mécanisme vasculaire et sensoriel (parfois indépendant du désir) marqué par l'érection (remplissage sanguin rapide et rigidification des corps érectiles de l'homme et de la femme, mise en action des récepteurs sensoriels du gland et du clitoris) et par la lubrification vaginale (transsudat vasculaire) sous influence des œstrogènes qui diminuent à la ménopause. Elle résulte de stimulations cérébrales (visuelles, auditives, cognitives) et/ou périphériques (mécaniques) avec en plus, un rôle trophique d'entretien lié aux érections nocturnes spontanées (non sexuelles). Le système orthosympathique, puissant inhibiteur de l'érection, explique les effets délétères du stress et de la détresse.

2) **Le Plateau** : avec le coït ou l'auto-érotisme.

3) **L'Orgasme :** plaisir intense s'accompagnant de signes vasomoteurs et de contractions musculaires périnéales. Chez l'homme, il coïncide avec l'éjaculation qui n'est pas un prérequis (absente par exemple après prostatectomie totale).

4) **La phase de Résolution :** avec une période réfractaire qui augmente avec l'âge chez l'homme, la femme pouvant avoir des orgasmes successifs si la stimulation sexuelle ne s'interrompt pas.

Ce Modèle a été enrichi par H Kaplan (7), qui ajoutera le Désir, préalable à cette entrée dans la réponse sexuelle. (figures 2 et 3)

La compréhension de cette physiologie de la réponse sexuelle permet de distinguer divers troubles sexuels et de classer les principales **dysfonctions sexuelles** entre troubles du désir, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme (plaisir) et troubles douloureux (dyspareunie).

Ces troubles sont souvent intriqués et multifactoriels. Avec des facteurs d'origine somatique – très nombreux en cancérologie –, psychogènes, iatrogènes et/ou socioculturels.

Régulation de la sexualité

La vie sexuelle et/ou intime dépend de trois piliers interactifs :

- Biologique (réponse sexuelle et ses dysfonctions),
- Psychologique (affectif, identitaire, cognitif, relationnel, émotionnel...)
- Et environnemental (partenaire, socioculturel), ce qui explique les larges variations inter- et intra-individuelles et la nécessite´d'une approche globale de type biopsychosocial.

Malgré une pathologie ou un traitement identique, les patients diffèrent sur le plan de la sexualité, à commencer par la place que cette dernière occupe dans leur vie, avant la maladie : avec environ, un tiers pas ou peu (temporairement ou non) intéressés *versus* un tiers très demandeurs. Proportions qui évolueront avec le vieillissement et les parcours de vie (9). La sexualité de chacun est, par ailleurs, fortement conditionnée

Figure 2 : Désir et réponse Sexuelle. Modèle linéaire selon Helen Kaplan (7)

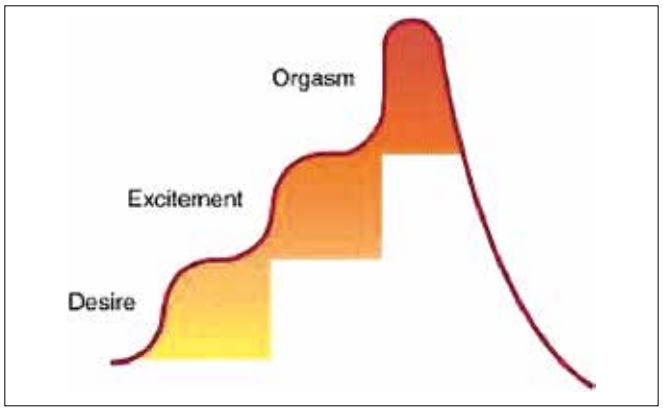
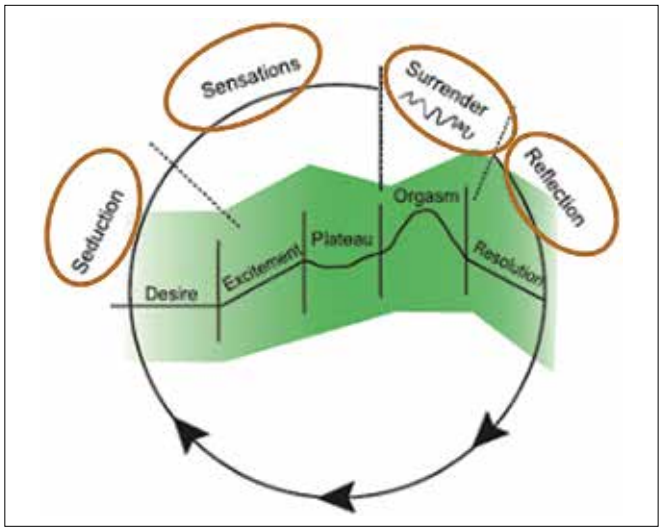


Figure 3 : Modèle circulaire de la réponse sexuelle féminine - Basson (8)



par les expériences et vécus antérieurs, mais aussi par l'éducation et l'environnement socioculturel, d'où les nombreux freins et stéréotypes.

Il n'y a pas, bien sûr, d'injonction à cette sexualité, quel que soit le statut marital (célibataire ou en couple), l'âge, le stade de la maladie : ni vitale, ni obligatoire, la sexualité s'exprime et est vécue par chacun de façon personnelle et unique. Elle n'a pas de normes et il convient avant tout de déterminer l'attente de chacun (malade et partenaire) dans le respect de l'autre et des interdits sociétaux, pour accompagner les troubles de la sexualité des malades confrontés à l'épreuve du cancer.

Les conséquences sexuelles de la maladie et des traitements des cancers ano-rectaux

Les séquelles des traitements anorectaux vont être, avant tout, locaux, conséquences de la chirurgie et de la radiothérapie dans ces zones proches et intimement liées à la sphère génitale. L'effet de la chimiothérapie reste mal estimé, dans cette indication et la mise en place d'une stomie, même temporaire, impactera lourdera, elle aussi l'intimité.

La sexualité est, en effet, en danger à chaque étape du traitement des cancers anorectaux.

L'impact de la chirurgie rectale

Malgré la toxicité indéniable de la radiothérapie et des traitements systémiques, il reste admis, encore aujourd'hui que la majorité des troubles sexuels constatés chez les sujets atteints de cancer du rectum est imputable à la chirurgie (10).

Après proctectomie, la fonction sexuelle globale, si elle est questionnée, est altérée chez près de 2/3 de la population : on rapporte chez les hommes, des troubles de l'érection (79,8 %) et de l'éjaculation (72,2 %), et chez les femmes des dyspareunies (59,1 %) avec une sécheresse vaginale (56,6 %) (11).

Plusieurs facteurs de risque liés à la chirurgie ont été mis en évidence.

Les lésions nerveuses durant la dissection constituent le principal facteur de risque. Les rapports anatomiques étroits entre le rectum et le système neurovégétatif pelvien expliquent la fréquence de ces atteintes. Ainsi, au cours de la chirurgie, les nerfs peuvent être sectionnés, coagulés, clipés, étirés ou pris dans une suture. Une lésion du plexus hypogastrique supérieur (système sympathique) lors de la section de l'artère mésentérique inférieure, des nerfs hypogastriques droit et gauche cheminant au contact du *fascia recti* ou encore du plexus hypogastrique inférieur (système parasympathique) (12) le long de la paroi pelvienne latérale ou du nerf caverneux en arrière de la prostate, sur la face antérieure du rectum, est responsable de troubles majeurs de la fonction sexuelle tels que des troubles de l'érection ou de l'éjaculation (5 à 88 %) chez les hommes, et de la libido, de la lubrification ou de dyspareunies (jusqu'à 50 %) chez les femmes (13).

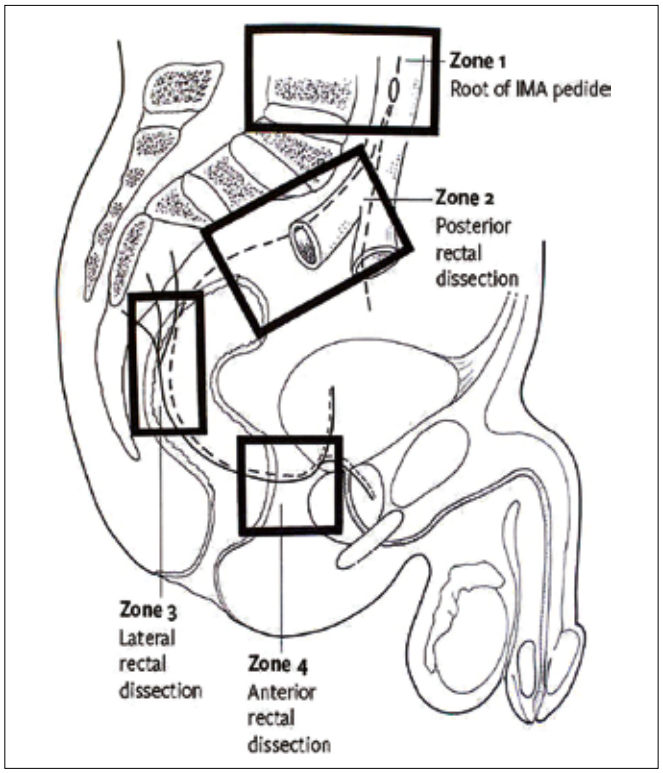
Chez la femme, on observe aussi parfois un déplacement du vagin qui, en l'absence d'épiplooplastie, n'est plus maintenu en arrière en cas de proctectomie.

D'autres facteurs de risque de dysfonction sexuelle ont pu être identifiés, tels que les pertes sanguines excessives, les fuites anastomotiques ou la présence d'une stomie temporaire ou définitive. Dans des conditions de visibilité médiocre lors des saignements importants, on observe des lésions des plexus nerveux, prérequis à la préservation de la fonction sexuelle. Chaque séquelle chirurgicale supplémentaire, parfois imprévisible, peut impacter la sexualité : lésions du plexus autonome, dénervation vésicale imposant les auto-sondages temporaires ou... à vie. (Figure 4)

La localisation de la tumeur rectale impacte lourdement le risque de séquelles, et les lésions du tiers inférieur présentent un taux de séquelles plus important, majoré par la fréquence des stomies. Cependant, pour ces lésions bas situées, de stades localisés, les équipes françaises ont montré qu'un abord trans-anal réduisait l'incidence des dysfonctions érectiles (14).

Enfin, le type d'intervention, dépendant du stade et de la voie d'abord, jouent un rôle dans la survenue de dysfonctions sexuelles. Il est ainsi admis que les troubles sexuels sont plus fréquents chez les patients opérés d'une amputation abdominopérinéale (14 à 92 %) que chez ceux opérés d'une résec-

Figure 4 : Zones à risque de lésions nerveuses lors de la chirurgie rectale. D'après LIOT *et al* (10)



tion antérieure basse (0 à 73 %) (15). Mais les mécanismes (lésions neurologiques, colostomie...) sont multifactoriels.

La voie d'abord chirurgicale est un facteur impactant : on observe, assez logiquement, plus de dysfonctions sexuelles chez les patients opérés par voie ouverte (41 %) que par abord laparoscopique (5 %) (16). L'utilisation de l'assistance robotique semble bénéfique sur les séquelles sexuelles, avec une récupération plus rapide de la fonction érectile, mais le niveau de preuve des études reste faible (17).

La préservation neuro-vasculaire reste un critère de qualité essentiel et un facteur prédictif majeur ; il est établi que l'expérience chirurgicale s'avère, par-delà les diverses modalités chirurgicales, un déterminant majeur dans la réduction des séquelles sexuelles (18,19).

Au-delà des lésions et séquelles chirurgicales nettes, évidentes, il est important de prendre en considération les conséquences fonctionnelles de cette chirurgie rectale : anastomoses basses voire ultra basses, néo-réservoirs, résections inter-sphinctériennes, vont entraîner des troubles fonctionnels majeurs avec des exonérations compliquées, des impériosités, et parfois altérer la continence fécale. Ces éléments dégradent la vie sociale de chaque instant et impacteront la sexualité, durablement.

L'impact de la chirurgie dans le cancer anal

Le cancer anal se traite le plus souvent par une radiochimiothérapie concomitante exclusive (RTCT) associant, sur six semaines, irradiation pelvienne et capecitabine-mitomycine C, lorsqu'il n'est pas métastatique. Cette association thérapeutique permet, au prix de toxicités parfois lourdes, une survie globale à 3 ans supérieure à 90 % pour les stades précoces, et de 78 % pour les stades localement avancés (20).

Le recours à la chirurgie est rare dans le cancer anal. Elle intervient dans deux situations très différentes, qui conduiront toutes deux à la pose d'une colostomie, logiquement impactante sur l'image corporelle et l'intimité :

- La mise en place, initiale, avant l'initiation du traitement par RTCT, d'une colostomie de décharge, dans des situations particulières, liées le plus souvent à des stades tumoraux très évolués : qu'il s'agisse de syndromes occlusifs, d'abcès pelviens profonds ou de fistules symptomatiques empêchant la mise en place de la chimiothérapie, voire de douleurs rebelles aux morphiniques. Ces colostomies sont alors laissées de nombreux mois, habituellement jusqu'à la première évaluation carcinologique, et resteront parfois de manière définitive, chez des patients guéris.
- La réalisation d'une amputation abdomino-périnéale, en rattrapage tardif ou après échec du traitement médical par RTCT. Il s'agit alors de chirurgies très lourdes, en territoire irradié, avec en cas d'extension antérieure, des résections vaginales avec reconstruction par lambeaux, lorsque cela est possible chez la femme, voire des résections du bloc urinaire vésico-prostatique chez l'homme. Le délabrement est important, l'impact sexuel majeur.

La mise en place d'une stomie altèrera profondément la sexualité, avec une altération de l'image corporelle, un sentiment fréquent de honte aggravé par un monde du silence, du tabou, un isolement psychosocial avec peur du rejet (21).

L'impact de la radiothérapie des cancers rectaux

La radiothérapie pelvienne est à l'origine de multiples toxicités sexuelles.

Les études montrent ainsi des troubles sexuels significativement plus importants chez les patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire (30 %), qu'après proctectomie seule (12,4 %) (22). Et plusieurs essais cliniques récents (GRECAR 14) ou en cours (NORAD) évaluent la possibilité d'omettre la radiothérapie dans certains cancers rectaux , afin de limiter les séquelles liées à cette irradiation préopératoire, et en particulier les séquelles sexuelles.

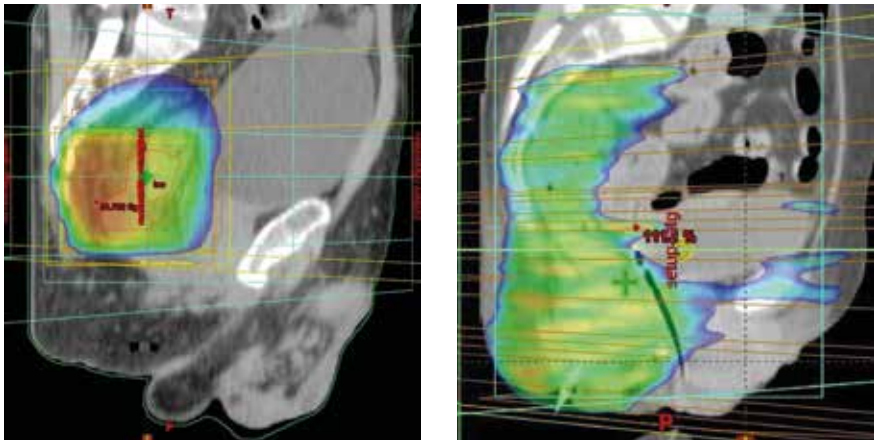
De plus, des publications très récentes, évaluant les séquelles sexuelles des patients traités sans chirurgie, par une stratégie *Watch and Wait* (chimiothérapie et radiothérapie sans chirurgie en cas de réponse complète) décrivent, deux ans après la radiothérapie, des taux importants (31,8 %) de dysfonction érectile sévère, et une « *dégradation » non chiffrée de la satisfaction sexuelle chez les femmes...* (23).

Ces troubles sexuels peuvent apparaître en phase aiguë dès la fin de la radiothérapie, ou dans les mois qui suivent, avant de se stabiliser et, sans prise en charge, de s'installer de manière irréversible.

La toxicité est liée à des microlésions étendues sur les muscles lisses, les muqueuses et les *vasa nervorum*, des plexus neuro-végétatifs, dans les volumes irradiés, à l'origine d'une altération neuro-vasculaire, entraînant avant tout de l'excitation chez l'homme comme chez la femme (10).

Ceci se traduit par une altération de la phase d'excitation, c'est-à-dire par des troubles de l'érection chez l'homme et par des troubles de la lubrification chez la femme.

Figure 5 : Radiothérapie par Modulation d'Intensité



Cancer rectal — Cancer anal localement évolué

L'usage de la modulation d'intensité permet une réduction de l'irradiation des organes à risques. Sa validation par l'HAS depuis 10 ans, était d'ailleurs argumentée, en partie, par une réduction des troubles érectiles.

Cependant il faut préciser que les doses délivrées (54 à 60 Grays) sont supérieures à celles des cancers rectaux et que les volumes d'irradiation sont très largement supérieurs à ceux de la radiothérapie rectale, du fait d'extensions fréquentes aux organes de voisinage et de la grande lymphophilie des tumeurs anales. L'irradiation est plus large et concerne largement les organes génitaux externes (vulve, verge, testicules) et internes (vagin, clitoris) situé à proximité de l'anus.

De plus, la radiothérapie est responsable de troubles de l'éjaculation, par diminution de la production du liquide spermatique (irradiation de la prostate et de la zone de stockage des vésicules séminales). Pour cette raison, un prélèvement de sperme en vue de sa conservation est conseillé aux hommes jeunes avant de commencer le traitement.

Une équipe française a aussi décrit l'impact de la dose maximale délivrée au plexus sympathique, comme facteur prédictif toxicité sexuelle tardive (24). Il est, par ailleurs, rapporté un lien de causalité entre la dose d'irradiation moyenne aux vésicules séminales – facteur de risque de prostatites chroniques tardives – et des éjaculations douloureuses tardives, souvent négligées.

Dans la population féminine, plusieurs études décrivent un impact moins important du traitement. Ces résultats doivent être analysés à la lumière de plusieurs facteurs intriqués (prévalence d'une sexualité, en moyenne, moins active chez les femmes les plus âgées dans la population globale (25), items de recueil complexes, faible évaluation de la santé sexuelle féminine dans les études anciennes). Certaines séries plus récentes décrivent cependant une majoration significative de la sécheresse vaginale (24 à 50 %) multifactorielle (irradiation neuro-végétative, ménopause radio-induite chez les plus jeunes) associée à une fibrose de la paroi et un rétrécissement vaginal séquellaire (6 % *vs.* 35 %), avec pour conséquence une majorité significative des dyspareunies (11 *vs.* 35 %) (26).

La ménopause radio-induite entraînera chez les femmes jeunes des bouffées de chaleurs, troubles de l'humeur, baisse de la libido, et majoration de la sècheresse vaginale (27). (Figure 5)

L'impact de la radiothérapie dans le cancer anal

La radiothérapie reste, aujourd'hui, l'arme thérapeutique majeure des cancers de l'anus, tumeur épidermoïde très radiosensible.

Elle partage de nombreux points communs avec la radiothérapie des cancers du rectum, pour des raisons évidentes de proximité anatomique, et certains effets secondaires seront, en cela, similaires.

Ces volumes plus vastes sont à l'origine de toxicité pelviennes et périnéales plus sévères. On retrouvera donc l'ensemble des toxicités et séquelles décrites de la radiothérapie rectale, présentes de manière plus sévère, avec certaines spécificités : en phase aiguë, ces toxicités (digestives, cutanées, muqueuses) sont très intenses et imposent un arrêt de la sexualité.

Les séquelles tardives sont, elles aussi, plus marquées que dans la radiothérapie rectale avec :

- des diarrhées résiduelles, impactant la vie sociale, et l'intimité ;
- une fibrose fréquente des organes génitaux externes (vulve, scrotum ou verge) ;
- le vagin est irradié sur toute sa hauteur, dès l'orifice, dans tous les cas, ce qui sera à l'origine d'une sècheresse sévère, d'un rétrécissement marqué avec un risque majeur de sténose ;
- le bassin osseux largement irradié peut être à l'origine de fissures (voire fractures) osseuses du bassin, douloureuses qui peuvent rendre inconfortables durablement de nombreuses positions durant l'acte sexuel.

Si ces toxicités sont aujourd'hui réduites par l'apport des nouvelles technologies d'IMRT, l'irradiation anale et génitale reste majeure, avec :

- une possible sténose anale partielle, liée à une fibrose intense de l'anus, pouvant interdire définitivement la pratique de la pénétration anale, obligeant à des changements de pratiques sexuelles pour certains patients ;
- plus fréquemment une altération de la tonicité sphinctérienne (sphincter interne de l'anus, plancher pelvien strié volontaire) pouvant entraîner une incontinence fécale et/ou urinaire, qui est peu questionnée. Cette incontinence est une des plaintes majeures, un an après traitement pour cancer anal (28,29). Altérant profondément l'estime de soi, elle a un impact délétère majeur sur la sexualité (30), parfois le plus prégnant.

L'impact des traitements systémiques

Les traitements systémiques sont à l'origine une toxicité sexuelle que l'on rapporte habituellement comme indirecte : asthénie, amaigrissement, alopécie. Cependant il existe aussi des lésions anatomiques liés à ces traitements. Il ne faut pas méconnaître, en les prescrivant, la neurotoxicité des certaines molécules, comme l'oxaliplatine. Parfois à l'origine de lésions neurologiques irréversibles, elles peuvent impacter beaucoup de régulation, et altérer profondément et durablement le toucher, rendant tout acte sexuel, et tout geste de tendresse impossible et douloureux.

Les conséquences physiologiques des traitements

Les séquelles anatomiques de ces traitements vont, ainsi, impacter la physiologie de la réponse sexuelle, dans chacune de ses 4 phases, avec des spécificités liées à la stratégie thérapeutique, à la maladie elle-même, avec des différences indéniables entre le cancer rectal et le cancer anal.

Les malades vont présenter des dysfonctions sexuelles fréquentes, parfois inévitables, et souvent sous-estimées.

En prenant en charge un patient pour une altération de sa sexualité, il n'est pas question de systématiquement chercher l'imputabilité de chacun des traitements – chirurgie ou radiothérapie par exemple – dans le trouble rencontré, mais d'envisager une prise en charge « globale » d'un symptôme.

S'il est nécessaire que le médecin connaisse ces toxicités pour mieux les démasquer, il est toujours utile d'expliquer au malade le mécanisme de son symptôme, de lui expliquer, par des mots simples ou des schémas, cette séquelle, prévisible ou, du moins, explicable… En comprenant ses symptômes, le patient devient acteur de sa santé, peut se sentir soulagé, voyant aussi se lever une culpabilité devant cette sexualité soudain bouleversée et défaillante.

La prise en charge de la santé sexuelle repose, en effet, en grande partie, sur une démarche éducative autant que thérapeutique : une écoute interactive et des explications, nécessaires, à chaque phase du traitement. Ces explications manquent parfois et leur absence reste à l'origine d'une fréquente souffrance.

Dans les études, les troubles de l'excitation restaient, jusque très récemment, les seuls quantifiés (dysfonction érectile chez l'homme, dyspareunie chez la femme). Mais les impacts anatomiques des traitements, décrits précédemment, vont impacter toutes les phases de la réponse sexuelle, avec un effet souvent rétroactif sur la libido, par une boucle d'anticipation négative :

- L'excitation est lourdement impactée :
    - Diminution, voire disparition, par une altération de l'érection chez l'homme.
    - Diminution de la lubrification vaginale chez la femme – par la radiothérapie en particulier – à l'origine de dyspareunies.
    - Risque de rétrécissement, voire de sténose vaginale.
- Le plateau (troubles de la plasticité vaginale).
- L'orgasme :
    - Par altération de la production prostatique du liquide spermatique – oligo, voire aspermie.
    - Douleurs à l'éjaculation en cas de prostatites récidivantes – post radiothérapie.
    - Il serait moins altéré chez la femme (peu de données).

Les conséquences psycho-sexuelles de la maladie et des traitements

La détresse psychologique est aujourd'hui considérée comme un signe vital majeur du cancer, impactant la qualité de vie et le traitement.

Le désir, phase initiale de la réponse sexuelle, est lourdement impacté dans tous les cancers, de manière constante, quelle que soit leur localisation (2). Cette altération est complexe et multifactorielle, résultant de multiples mécanismes :

- Asthénie.
- Amaigrissement.
- Altération de l'image corporelle importante (cicatrices abdominales, reconstruction vaginale), colostomies.
- Anxiété anticipatoire (après des premiers rapports vécus comme des échecs), peur de la douleur.
- Altération de la libido (asthénie ; ménopause induite).
- Perte des sensations (lésions neurologiques, neuropathies).

La présence d'une colostomie altèrera l'image corporelle, l'estime de soi, mais aussi le sentiment de féminité ou de masculinité (31).

Près de la moitié des patients rapporteront surtout, après un cancer rectal et plus encore anal, une grande détresse liée à l'urgence fécale et aux accidents d'incontinence fécale et urinaire (32), qui devra systématiquement être évaluée.

Place de l'HPV

À cela s'ajoute, de manière très spécifique au cancer anal, l'anxiété et la stigmatisation liées à la pathologie. Honte liée aux fausses croyances liant cette pathologie à une pratique exclusive de rapports sexuels anaux, qui va interdire toute communication avec les proches. Cette crainte de stigmatisation est majorée par la notion d'origine sexuellement transmissible de l'HPV (33), virus impliqué et retrouvé dans la quasi-totalité des cas. Cette notion, lorsqu'elle est connue du malade, impacte la sexualité et augmente les difficultés relationnelles et sexuelles avec le(s) partenaire(s), questionnant la causalité (situation très particulière d'un cancer lié à la sexualité) et l'après-cancer, où il entraîne souvent des conduites d'évitement. Il reste recommandé (Inca 2022) d'informer les patients porteurs d'HPV du risque de cancers viro-induits (5).

Évaluer les différents troubles sexuels et leur retentissement

Il est essentiel de questionner la santé sexuelle des patients, de manière systématique. Il est, en effet, admis qu'une large majorité de malades et de couples attend, en effet, que le professionnel de santé en parle le premier (2).

L'altération de la sexualité de ces patients n'est pas une simple « perte de libido », mais une association complexe de bouleversements, souffrances et de lésions organiques multiples, réversibles ou non, d'organes et fonctions nécessaires à une sexualité harmonieuse. Démasquer ces séquelles, symptômes et plaintes est essentiel.

Qui évaluer ?

Évaluer l'impact de la maladie et de son traitement sur la sexualité des patients fait partie de l'examen clinique de ces patients. Cette sexualité doit être, théoriquement, abordée pour tous les patients, quelle que soit leur situation conjugale, ou leur âge.

L'évaluation de la sexualité féminine doit être aussi systématique que celle des hommes. Elle reste, en effet, sous-évaluée et très insuffisante dans les résultats des publications en cancérologie anorectale, avec des résultats qui sont discordants. Malgré un impact anatomique objectif (sténose marginale, sècheresse, dyspareunies), plusieurs séries rapportent, après cancer rectal, une « absence de retentissement sur l'insatisfaction, la préoccupation quant à la sexualité » (26) ; cependant, des études plus récentes, évaluées sur des échelles plus détaillées (EORTC QLQ CR 38 -39 ou SHQ C22), décrivent une altération significative et objective de la satisfaction sexuelle féminine (23).

Il est important d'apprécier le retentissement des troubles sexuels sur le couple, mais il est essentiel, aussi, de ne pas oublier d'évaluer les séquelles sexuelles chez les malades célibataires, très souvent oubliés.

Il n'y a, bien sûr, aucune injonction à la sexualité.

Quand évaluer ?

Il est recommandé d'évaluer la sexualité de façon régulière, dès la première consultation médicale – consultation d'annonce – au titre de la prise en charge globale des patients (Recommandation INCa2022), du moins, le plus tôt possible, en tenant compte des priorités, des besoins et de la temporalité du patient (5).

Le patient doit ainsi être informé des toxicités et séquelles potentielles du traitement (chirurgical ou médical), y compris des séquelles sexuelles potentielles. L'informer avant toute chirurgie ou radiothérapie des séquelles sexuelles potentielles à long terme est une obligation légale. Le « préjudice sexuel », – préjudice extra-patrimonial permanent – prend en compte l'atteinte à la fonction sexuelle (désir, plaisir, fertilité) mais aussi l'atteinte à la vie affective.

Une évaluation initiale des dysfonctions sexuelles à la première consultation met en lumière des troubles préexistants dans une partie importante de la population, soit environ un tiers des hommes et près de la moitié des femmes (34).

Ensuite, l'évaluation doit être réitérée tout au long du parcours de soins, y compris en cas de situation palliative (5). Le démasquage précoce des séquelles sexuelles permet une prise en charge thérapeutique rapide, avec plus de chance d'efficacité.

Comment évaluer ?

Cette évaluation doit être simple, respectueuse et assez systématique. Il convient d'évaluer, avant tout, la plainte du patient, plus que le symptôme. Les mots doivent être simples, facilement compris et peu intrusifs, avec des formulations telles que : « *et coté intimité, comment ça va ?* » par exemple). Chacune des composantes de la réponse sexuelle peut alors être explorée (désir, excitation, plaisir).

Des questionnaires et échelles validés et reproductibles existent évaluant des domaines plus ou moins vastes de la sexualité : désir, excitation, fréquence de l'activité sexuelle, plaisir et l'orgasme, la satisfaction relationnelle. Il s'agit des IIEF 5 – International Index of Erectile Function –, FSFI (*Female Sexual Function Index*), EORTC SHQ C22, mais leur lourdeur et leurs formulations peuvent parfois sembler inadaptées, et leur usage reste le plus souvent le fait de situations particulières comme l'évaluation d'essais cliniques.

Les différents axes thérapeutiques

Beaucoup de troubles sexuels liés au traitement du cancer du rectum, ou de l'anus, peuvent être traités et améliorés, par la combinaison de traitements médicamenteux, traitements locaux, apprentissages, rééducation et accompagnement psychologique, voire sexothérapique.

La prise en charge des dysfonctions sexuelles doit être précoce, en particulier chez les patients demandeurs. Les traitements de ces dysfonctions doivent être mis en place, après cancer, de la même façon qu'en situation classique, et suivent les mêmes règles de prescription. La principale différence réside dans des atteintes habituellement multiples, intriquées et plus sévères (5).

Chez l'homme

Le symptôme bénéficiant des prises en charge les plus larges reste la dysfonction érectile. Chez les hommes, le recours à des inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiestérase de type 5), tels que le sildénafil ou le tadalafil peuvent améliorer les érections de façon satisfaisante, voire complète, dans près de 80 % des cas de dysfonction érectile après proctectomie (10). En dépit des réticences et des idées reçues, les contre-indications à ces molécules sont, en pratiques extrêmement rares (Insuffisance coronarienne aiguë récente). Il convient donc de prescrire ces molécules de manière précoce, pour espérer une meilleure récupération.

Des traitements locaux peuvent également être utilisés, en cas de contre-indication aux IPDE5, afin d'obtenir une érection en augmentant le débit artériel dans les corps caverneux. Il peut être alors nécessaire d'envisager un avis sexologique ou urologique spécialisé, pour envisager l'accompagnement des patients dans la réalisation d'injection de prostaglandines (alprostadil) dans les corps caverneux, ou dans le méat urétral, permettant une érection rapide. En dernier recours, une prothèse pénienne peut être implantée de manière permanente par voie chirurgicale.

Les insuffisances androgéniques (irradiation proche de la zone testiculaire) post-thérapeutiques sont rares, mais doivent être évoquées devant des tableaux cliniques évocateurs.

Chez la femme

L'arsenal thérapeutique est moindre chez la femme. L'utilisation régulière d'hydratants vaginaux est à recommander.

On conseillera des hydratants vaginaux à base d'acide hyaluronique pour des usages régulier (*Replens®, Mucogyn®*, ou autres). Des crèmes à base d'acide hyaluroniques *(Ialuset® ou autres*) peuvent être aussi proposées pour des applications vulvaires sur ces zones irradiées, permettant l'assouplissement des tissus, mais aussi un retour régulier de la patiente sur la sphère intime, zone douloureuse, source d'inconfort, et délaissée. L'ajout de lubrifiants peut être recommandé au moment des rapports sexuels.

L'usage précoce de dilatateurs vaginaux reste recommandé par les équipes (35), pour prévenir le risque important de rétrécissement, voire de sténose vaginale, irréversible, après radiothérapie pelvienne et/ou reconstruction vaginale, malgré l'absence de bénéfice réel démontré dans une métanalyse de la *Cochrane data base*, lié avant tout à l'absence d'étude randomisée et une faible compliance des patientes (36), lié en partie à un défaut d'accompagnement éducatif (explications, accompagnement dédié par une infirmière ou kinésithérapeute formés).

Des traitements locaux par lasers CO_2, photobiomodulation vaginale, radiofréquence ou injections d'acide hyaluronique sont aujourd'hui souvent proposés pour améliorer la trophicité vaginale, le confort et le ressenti, en particulier après radiothérapie. Ces techniques peu invasives sont réalisées par des sondes endo-vaginales et réalisées par les kinésithérapeutes, sages-femmes ou gynécologues. Elles restent en cours d'évaluation (deux essais sont en cours en France et un nouveau en cours de déploiement dans un contexte carcinologique d'après cancer). Faute de preuve d'efficacité, elles restent à ce jour parfois onéreuses et ne sont pas remboursées.

Un traitement hormonal substitutif systémique doit être proposé, en l'absence de contre-indication, en cas de ménopause précoce iatrogène.

Dans les deux sexes

La présence d'une stomie va altérer l'image de soi, et de ce fait, souvent altérer l'estime de soi, et générer des difficultés dans la relation de couple. Référer ces patients aux infirmier(e)s stomathérapeutes formé(e)s, ainsi qu'à des associations de patients permet aussi d'aborder la question de l'intimité, et de trouver des aides et conseils pratiques (micro-poches de stomie pour les rapports, bandeaux, dessous féminins etc.) afin d'érotiser la poche et d'améliorer l'image corporelle. Le maintien ou la reprise d'une vie sexuelle et affective est un challenge après stomie, qui peut et doit être relevé car il permet de se réapproprier un parcours de vie personnelle et de couple.

De la même façon, le recours à une kinésithérapie pelvienne et périnéale spécialisée permet d'améliorer, parfois, l'incontinence urinaire et fécale, lourdement impactantes. Elle doit être quasi systématiquement évoquée après ces traitements. Car cette incontinence est un facteur fréquent d'abandon de la sexualité (30).

L'accompagnement par les équipes de psychologues doit être proposé chez les patients en détresse à tous les temps de la maladie : avec, typiquement, des périodes de grande anxiété à l'annonce du diagnostic, et une humeur plus dépressive au décours, à mesure que les séquelles s'installent et impactent le quotidien, et l'intimité. Des prescriptions médicamenteuses sont parfois nécessaires, mais doivent faire l'objet d'une prescription éclairée, ce d'autant que les anti-dépresseurs ont fréquemment un impact délétère sur le désir, déjà très altéré. Il peut être utile d'adresser ces patients à des psychologues et psychiatres ayant une formation à la sexologie.

Un accompagnement peut être proposé au patient sur une orientation TCC auprès de thérapeutes formés à la sexologie (sexothérapies cognitivo-comportementales), et une prise en charge sexothérapeutique du couple, fragilisé dans son intimité par la maladie et les séquelles, peut aussi être mise en place.

Les besoins en soins de support peuvent être globalement réévalués après les traitements. Le démasquage de ces 9 soins du « Panier » INCa n'est néanmoins systématisé qu'à l'annonce du cancer et aux changements de ligne thérapeutique (rechutes). Des parcours de soins de support dédiés au cancer anal ou rectal systématisés sont en cours de déploiement dans certaines institutions. Certains de ces parcours font l'objet d'évaluation en recherche clinique.

Place d'une prise en charge multidisciplinaire

Il est important d'envisager une approche globale du patient présentant un trouble sexuel, au-delà du symptôme et de la dysfonction rapportée.

Les troubles sexuels, quoique fréquents, ne nécessitent pas toujours une prise en charge dédiée. La réassurance et les conseils simples (communication dans le couple, maintien de l'activité sexuelle, prise en charge des symptômes non sexuels) peuvent être suffisants dans bon nombre de situations.

La prise en charge psycho-éducative (planches anatomiques, schémas, explications simples) est incontournable chez des patients ayant souvent peu de connaissances sur la physiologie de la sexualité et de fréquentes représentations erronées. Cette connaissance leur permet de mieux comprendre les conséquences de leur maladie et de leurs traitements. Ces informations peuvent être apportées par tous les soignants de manière individuelle ou dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique dédiés qui montrent une amélioration des difficultés ressenties (5).

Une information claire, orale ou écrite (flyers dédiés) des solutions possibles doit être fournie (5). Sur des troubles sévères accessibles à la thérapeutique (dysfonction érectiles, ménopause iatrogène…), des traitements médicamenteux doivent être prescrits précocement par tous les professionnels de santé.

En cas d'échec d'une première prise en soins adaptée, le recours à un avis plus spécialisé est indiqué, auprès d'équipes formées à la santé sexuelle, qu'il s'agisse de prise en charge médicale, ou psychothérapeutique, dans une approche plus globale de la sexualité (5).

Les échanges et le soutien entre pairs (associations de patients) sont à développer : ils peuvent aussi permettre à certains malades d'aborder la question de la sexualité avec une moindre peur du jugement.

Conclusion

Les traitements des cancers de l'anus et du rectum entraînent fréquemment des troubles sexuels, altérant la qualité de vie des patients. L'information des patients et de leurs partenaires sur ces conséquences relève d'une obligation légale et déontologique. La santé sexuelle fait partie intégrante de la prise en charge globale et doit être évaluée précocement afin de permettre une prise en charge adaptée. Celle-ci repose sur une communication précoce, l'écoute et l'éducation thérapeutique, avec un recours à des professionnels spécialisés si nécessaire.

Références

1. INCa IN du C. *Panorama des Cancers en France*. 2018.
2. Ben Charif A, Bouhnik AD, Courbière B, *et al.* Sexual health problems in French cancer survivors 2 years after diagnosis—the national VICAN survey. *J Cancer Surviv*. 2016;10:600–609.
3. Seguin L, Touzani R, Bouhnik AD, *et al.* Deterioration of Sexual Health in Cancer Survivors Five Years after Diagnosis: Data from the French National Prospective VICAN Survey. *Cancers (Basel)*. 2020;12:3453.
4. INCA. stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 des progrès pour tous, de l'espoir pour demain.
5. INCa - Institut National du Cancer Inc. *Recommandations - Préservation de la santé sexuelle et cancers*. 2021.
6. Masters WH JV. Human Sexual Response. In: Boston: Lilltle, Borwn&co.; 1966.
7. Kaplan HS. *The new sex therapy*. New York: Brummer/mazel.; 1974.
8. Basson R. Using a Different Model for Female Sexual Response to Address Women's Problematic Low Sexual Desire. *Journal of sex & marital therapy*. 2001;27:395–403.
9. Bajos N, Bozon M, Beltzer N. Sexualité, prévention et rapports sociaux de sexe au fil de la vie. *Med Sci (Paris)*. 2008;24:24–32.
10. Liot E, Christian Buchs N, Klein J, *et al.* Préservation de la fonction sexuelle : un défi pour le chirurgien colorectal. *Rev Med Suisse*. 2018;598:573–576.
11. Lange MM, Marijnen C a.M, Maas CP, *et al.* Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur. J. Cancer*. 2009;45:1578–1588.
12. Moszkowicz D, Alsaid B, Bessede T, *et al.* Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis*. 2011;13:1326–1334.
13. da Silva GM, Hull T, Roberts PL, *et al.* The effect of colorectal surgery in female sexual function, body image, self-esteem and general health: a prospective study. *Ann Surg*. 2008;248:266–272.
14. Pontallier A. Potential sexual function improvement by using transanal mesorectal approach for laparoscopic low rectal cancer excision | Request PDF. *ResearchGate*. 2025.
15. Keating JP. Sexual function after rectal excision. *ANZ J Surg*. 2004;74:248–259.
16. Attaallah W, Ertekin SC, Yegen C. Prospective study of sexual dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *Asian J Surg*. 2018;41:454–461.
17. Park SY, Choi G-S, Park JS, *et al.* Urinary and Erectile Function in Men After Total Mesorectal Excision by Laparoscopic or Robot-Assisted Methods for the Treatment of Rectal Cancer: A Case-Matched Comparison. *World Journal of Surgery*. 2014;38:1.
18. Bennett N, Incrocci L, Baldwin D, *et al.* Cancer, Benign Gynecology, and Sexual Function - Issues and Answers. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016;13:519–537.
19. Bourla C. Résultats d'une série de 292 tumeurs rectales opérées par voie transanale endoscopique (TEO®) à l'Institut du Cancer de Montpellier-Val d'Aurelle entre 2008 et 2020.
20. Vendrely V, Lemanski C, Pommier P, *et al.* Treatment, outcome, and prognostic factors in non-metastatic anal cancer: The French nationwide cohort study FFCD-ANABASE. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;183:109542.
21. Bondil P. Stomies et sexualité : comment s'adapter ?
22. Downing A, Morris EJA, Richards M, *et al.* Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33:616-624.
23. Custers PA, van der Sande ME, Grotenhuis BA, *et al.* Long-term Quality of Life and Functional Outcome of Patients With Rectal Cancer Following a Watch-and-Wait Approach. *JAMA Surg*. 2023;158:e230146.
24. Goineau A, Mahé MA, Paineau J, *et al.* Fonctions sexuelles après traitement du cancer rectal : impact des doses aux plexus pelviens autonomes. *Cancer/Radiothérapie*. 2014;18:757-762.
25. Bajos N, Bozon M, Beltzer N, *et al.* Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS*. 2010;24:1185-1191.
26. Bruheim K, Tveit KM, Skovlund E, *et al.* Sexual function in females after radiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol*. 2010;49:826-832.
27. DuHamel K, Schuler T, Nelson C, *et al.* The sexual health of female rectal and anal cancer survivors: results of a pilot randomized psycho-educational intervention trial. *J Cancer Surviv*. 2016;10:553-563.
28. Yerramilli D, Drapek L, Nipp RD, *et al.* Sexual Function, Quality of Life, and Mood After Radiation Therapy in Patients with Anal Cancer. *J Gastrointest Canc*. 2020;51:204-210.
29. Joseph K, Vos LJ, Warkentin H, *et al.* Patient reported quality of life after helical IMRT based concurrent chemoradiation of locally advanced anal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2016.
30. Lemanski C. Evaluation prospective de la qualité de vie sexuelle des patients traités pour un cancer anal. 2022.
31. Sharpe L, Patel D, Clarke S. The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. *J Psychosom Res*. 2011;70:395-402.
32. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, *et al.* Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis*. 2015;17:0230-0239.
33. Waller J, Marlow LAV, Wardle J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. *Sexually Transmitted Infections*. 2007;83:155-159.
34. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, *et al.* Prevalence of Male and Female Sexual Dysfunction Is High Following Surgery for Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2005;242:212-223.
35. Savoie MB, Laffan A, Brickman C, *et al.* A multi-disciplinary model of survivorship care following definitive chemoradiation for anal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:906.
36. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD007291.

5

Les cinq points forts

- Les traitements des cancers de l'anus et du rectum sont à l'origine de séquelles multiples impactant fréquemment la sexualité des hommes et des femmes.
- L'information des malades sur les conséquences potentielles des traitements sur leur vie intime et leur santé sexuelle est une obligation légale et déontologique.
- La préservation de la santé sexuelle est essentielle à la prise en charge globale du patient. Elle participe à sa qualité de vie et peut contribuer à l'adhésion au traitement.
- Les troubles sexuels apparaissent précocement dans la prise en charge des cancers de l'anus et du rectum et doivent être systématiquement recherchés.
- Une prise en charge doit être proposée chez tous les malades. Elle repose en premier lieu sur l'écoute, la réassurance, l'éducation thérapeutique et la communication précoce.

Sexualité et pathologies fonctionnelles digestives

Pauline JOUËT

Hôpital Avicenne, service de Gastroentérologie, 125 rue de Stalingrad - 93000 BOBIGNY (France)
pauline.jouet@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la fréquence des troubles sexuels dans les pathologies fonctionnelles digestives
- Connaître les spécificités en fonction des pathologies (syndrome de l'intestin irritable, constipation, incontinence anale...)
- Savoir évaluer le retentissement sur la qualité de vie
- Connaître les possibilités de prise en charge

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Dysfonction sexuelle ; Dysfonction des interactions cerveau-intestin ; Qualité de vie.

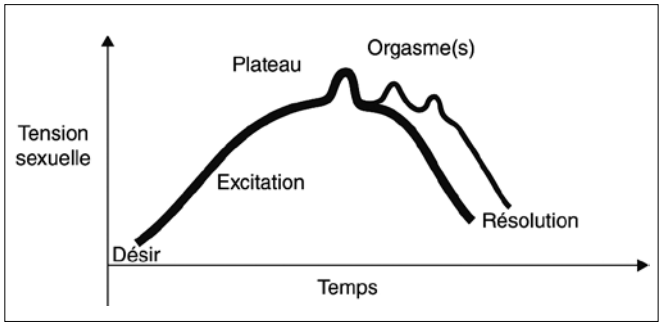
ABRÉVIATIONS

Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ;
Dysfonction des interactions cerveau-intestin (DICI) ;
Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI) ;
International index of Erectile Function (IIEF) ;
Female Sexual Function Index (FSFI) ;
Inhibiteurs de la Phosphodiestérase de type 5 (IPDE-5).

Introduction

Les troubles fonctionnels digestifs correspondent à des pathologies digestives diverses ayant une physiopathologie en partie liée à une altération des interactions entre le cerveau et l'intestin et sont désormais appelés « dysfonctions des interactions cerveau-intestin » (DICI). Malgré leur nature bénigne, les symptômes digestifs peuvent être sévères et altérer gravement la qualité de vie des patients. Cette altération est plus marquée chez les patients présentant plusieurs DICI associées, ce qui concerne environ un tiers des patients (1). La sexualité constitue une dimension importante de la qualité de vie et du bien-être. Il s'agit d'un domaine complexe influencé par des problématiques organiques et psychologiques. Il n'y a pas de définition universelle de ce qu'est une fonction sexuelle normale, une dysfonction sexuelle étant déterminée par l'impression subjective de la personne d'avoir une vie sexuelle insatisfaisante. D'après l'Organisation Mondiale pour la Santé, la santé sexuelle « s'entend comme un état de bien-être physique, mental et social eu égard à la sexualité, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie, de dysfonctionnement ou d'infirmité. La santé sexuelle s'entend comme une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que comme la possibilité de vivre des expériences sexuelles agréables et sûres [...] ». Les dysfonctions sexuelles sont caractérisées par des perturbations du désir sexuel et des changements psycho-physiologiques associés au cycle de la réponse sexuelle représenté sur la figure 1. Leur prévalence en population générale est très variable selon les études, reflétant des différences dans la formulation des questions et la difficulté à classer les patients avec ou sans dysfonction (2). Dans une étude effectuée aux États-Unis chez 1 749 femmes et 1 410 hommes âgés de 18 à 59 ans, une dysfonction sexuelle était présente chez 43 % des femmes et 30 % des hommes (3). Moins de la moitié des personnes ayant des difficultés sexuelles cherchent de l'aide, plus souvent par internet pour les moins de 35 ans, alors que les personnes plus âgées en parlent plutôt à leur médecin (2).

Figure 1 : Cycle de la sexualité d'après le référentiel du collège d'urologie (6e édition) - Chapitre 6, item 58. Association Française d'Urologie



https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-6eme-edition/chapitre-6-item-58-sexualite-normale-et-ses-troubles/

Les principales publications portant sur la sexualité en cas de pathologies digestives chroniques non cancéreuses concernent des patients ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elles sont en faveur d'une augmentation du risque de dysfonction sexuelle chez ces patients, concernant 49 à 97 % des patients comparés à 19 à 28 % des sujets contrôles (4). Malgré cette prévalence élevée, ce sujet mal connu des gastroentérologues n'est le plus souvent pas abordé lors de la consultation.

Après avoir effectué un rappel sur les définitions des différentes dysfonctions sexuelles, sur les méthodes utilisées pour évaluer la sexualité et sur les principaux facteurs qui peuvent l'impacter, les données concernant la fréquence des troubles sexuels en cas de DICI seront détaillées avec leurs spécificités en fonction des pathologies (SII, constipation, incontinence anale...). Les principes généraux de la prise en charge des différentes dysfonctions sexuelles seront présentés.

Généralités sur la sexualité

La présence d'une dysfonction sexuelle peut affecter les hommes et les femmes de tout âge. En France, la définition des dysfonctions sexuelles chez l'homme et chez la femme repose sur des classifications internationales (DSM-5-TR et CIM 11) datant de 2022 (5), et sont présentées respectivement dans les tables 1 et 2. La dyspareunie, correspondant à des douleurs survenant pendant les rapports sexuels, plus

Table 1 : Définitions des principales dysfonctions sexuelles chez l'homme selon les classifications internationales (DSM5TR et CIM11)

Dysfonctions sexuelles chez l'homme	
Type	Symptômes
Trouble du désir sexuel hypoactif	Absence ou diminution persistante ou répétée du désir ou des fantasmes sexuels, avec une détresse notable, présente plusieurs mois, sans autre cause claire (médicale, relationnelle, traitement...).
Dysfonction érectile (trouble de l'excitation chez l'homme)	Incapacité durable à obtenir ou **à** maintenir une érection suffisante pour avoir un rapport satisfaisant, répétée pendant au moins 3 mois, non expliquée par une panne passagère.
Éjaculation précoce	Survenue de l'éjaculation avant ou dans la première minute après pénétration, de manière répétée, avec insatisfaction personnelle.
Anéjaculation/anorgasmie	Absence d'éjaculation ou d'orgasme malgré une stimulation et une excitation adaptées, entraînant une souffrance personnelle ou frustrante.
Hypogonadisme (ou andropause)	Syndrome clinique et biochimique apparaissant avec l'âge caractérisé par une dysfonction sexuelle (diminution de la libido et/ou de l'activité sexuelle, troubles de l'érection) et un déficit en taux de testostérone.

Table 2 : Définitions des principales dysfonctions sexuelles chez la femme selon les classifications internationales (DSM5TR et CIM11)

Dysfonctions sexuelles chez la femme	
Symptômes présents > 75 % du temps et depuis > 6 mois, associés à un impact clinique significatif avec une souffrance personnelle ou interpersonnelle, non expliqués par un trouble mental non sexuel, par un problème relationnel, par la prise de toxique ou par une condition médicale associée.	
Type	**Symptômes**
Troubles du désir ou de l'intérêt/excitation sexuelle	Diminution ou absence persistante ou récurrente du désir sexuel, accompagnée d'au moins trois des six critères: désintérêt, absence de fantasmes, peu d'initiatives, diminution d'excitation, faible réponse à des stimuli, peu d'intérêt érotique.
Troubles de l'orgasme	Absence, retard ou diminution marquée de l'orgasme malgré une excitation adéquate.
Douleurs génito- pelviennes / trouble de la pénétration	Inclut dyspareunie (douleur lors des rapports) et vaginisme (contraction réflexe empêchant la pénétration), associés à une peur ou à une anxiété avant ou pendant la pénétration.

Figure 2 : Facteurs pouvant influencer la sexualité

souvent décrite chez la femme, peut aussi être présente chez l'homme et correspond alors à l'apparition de douleurs du pénis, des testicules et /ou pelviennes lors de l'érection, de la pénétration et/ou de l'éjaculation.

Quatre grandes composantes peuvent impacter la sexualité (figure 2) : des facteurs en lien avec les relations interpersonnelles, des facteurs biomédicaux, des facteurs psychologiques et des facteurs sociaux correspondant à certaines normes ou contraintes en lien avec l'environnement. La plupart des maladies chroniques peuvent altérer directement ou indirectement la sexualité (6). L'étude de l'activité sexuelle est le plus souvent effectuée à l'aide d'auto-questionnaires validés qui permettent une évaluation standardisée de celle-ci. Ces questionnaires sont destinés à évaluer une sexualité classique et ne tiennent le plus souvent pas compte de l'orientation sexuelle ni de l'identité de genre et/ou sexuelle du patient. La présence d'une dysfonction sexuelle est associée à une augmentation des dépenses de santé pour la société et pour le patient (7,8).

Évaluation de la sexualité chez l'homme

L'évaluation de la fonction sexuelle masculine en pratique clinique est complexe, d'autant plus que les patients hésitent à parler à leur praticien de certains troubles, comme la présence d'une dysfonction érectile, dans plus de 2/3 des cas (9). Parmi les différents auto-questionnaires existants, le plus largement utilisé pour évaluer la sexualité masculine est l'International index of Erectile Function (IIEF) (10) ; il a servi à l'évaluation des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE-5) dans plus d'une centaine d'essais cliniques randomisés. Il comprend 15 questions qui recouvrent cinq domaines : l'érection (Q1-Q5, Q15), l'orgasme (Q9-10), le désir (Q11,12), la satisfaction vis-à-vis du rapport sexuel (Q6-Q8) et la satisfaction globale (Q13-14). Les réponses à chaque question correspondent à l'expérience du patient durant les quatre dernières semaines utilisant une échelle de Likert à cinq points (1-5), les scores les plus faibles indiquant une dysfonction sexuelle plus sévère. Pour les hommes ayant une relation stable avec une partenaire et ne rapportant aucune activité sexuelle, la valeur « 0 » est attribuée correspondant au degré le plus sévère de dysfonction. Le score de chaque domaine est obtenu en additionnant les scores de réponse à chaque question du domaine. Plus d'un tiers des questions de l'IIEF étant focalisées sur l'érection, ses capacités à évaluer le désir, l'orgasme et l'éjaculation sont limitées. Le Male Sexual Health Questionnaire comporte lui 25 questions explorant quatre domaines : l'érection (4 questions), l'éjaculation et l'orgasme (7 questions), la satisfaction (6 questions) de l'homme vis-à-vis de sa sexualité, l'activité et le désir sexuel (5 questions), avec une question supplémentaire évaluant pour chaque domaine la gêne occasionnée par l'existence éventuelle du trouble (11). Ce questionnaire plus long permet une évaluation des dysfonctions sexuelles masculines dans leur ensemble ainsi que la gêne provoquée par le trouble.

Prévalence des dysfonctions sexuelles chez l'homme, causes et facteurs de risque

La dysfonction érectile est un trouble sexuel qui concerne le plus souvent les hommes âgés de plus de 40 ans. Dans une étude effectuée dans 4 pays sur 3 continents, la prévalence globale d'une dysfonction érectile modérée à sévère augmentait avec l'âge, allant de 9 % (groupe 40-44 ans), à 54 % (groupe 65-70 ans), et pouvait atteindre 73 % selon les modalités d'évaluation (12). La prévalence de l'éjaculation précoce varie en fonction de la définition utilisée : de

l'ordre de 25 à 30 % (13) avec des définitions non validées, elle serait en fait plutôt de l'ordre de 5 % si des définitions plus strictes sont utilisées (14). Les études ne distinguant en général pas les cas où elle est présente dès les premiers rapports sexuels de ceux où elle est apparue au cours du temps, l'impact de l'âge sur la présence d'une éjaculation précoce reste encore mal connu (15). L'hypogonadisme concerne en général des hommes âgés de plus de 40 ans. Sa prévalence dépend de l'âge des patients et des seuils de testostérone utilisés pour le diagnostic ; elle varie entre 2,1 et 5,7 % chez les hommes âgés de 40 à 79 ans (16). Les causes de dysfonctions sexuelles chez l'homme sont physiques, psychologiques ou une combinaison des deux. Une dysfonction érectile peut être une première manifestation d'une pathologie cardio-vasculaire : elle augmente le risque de futurs évènements comme un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral et doit être considérée comme un potentiel signe d'alerte (16). Les facteurs pouvant impacter négativement la fonction érectile et le désir sont : des facteurs démographiques comme l'âge avancé, le revenu, l'éducation, le mode de vie (tabac, consommation d'alcool et/ou de drogues), le surpoids, le statut professionnel, les antécédents de traumatismes sexuels (3), certaines pathologies comme la neuropathie diabétique, l'hypertension artérielle et les traitements antihypertenseurs, le cancer de la prostate, l'incontinence urinaire, des séquelles de chirurgie, ou encore des troubles du sommeil comme le syndrome d'apnée du sommeil. Enfin les troubles psychiques et l'utilisation de traitements psychoactifs comme les antipsychotiques peut également altérer la fonction sexuelle masculine. L'éjaculation précoce peut être d'origine psychologique, favorisée par des pathologies organiques comme une prostatite chronique, certaines pathologies neurologiques (sclérose en plaques, atteintes médullaires, neuropathies périphériques...), une insuffisance rénale chronique, ou en rapport avec la prise de certains traitements ou drogues (amphétamines, cocaïne, traitements dopaminergiques...). Les causes d'hypogonadisme sont multiples, primaires lorsque l'atteinte est testiculaire ou secondaire en cas d'insuffisance de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. La prévalence de la dyspareunie chez l'homme est de l'ordre de 0,3 à 1,3 %. De causes variées, elle peut être par exemple en rapport avec des lésions dermatologiques du prépuce, une maladie de Lapeyronie débutante, ou une pathologie infectieuse prostatique, des glandes sexuelles accessoires, ou testiculaire (17-19).

Évaluation de la sexualité chez la femme

La sexualité chez la femme est perçue comme plus complexe et plus difficile à évaluer, car moins stéréotypée que l'activité sexuelle masculine qui comporte des réponses physiologiques aisément mesurables et observables (érection, éjaculation). Sa physiologie est mal connue mais implique des facteurs hormonaux et le système nerveux central. Elle est influencée par les œstrogènes et la ménopause peut contribuer à l'apparition d'une dysfonction sexuelle, avec une diminution du désir et de l'excitation ainsi que des douleurs lors des rapports sexuels.

Un des auto-questionnaires les plus utilisés pour évaluer la fonction sexuelle chez la femme est le Female Sexual Function Index (FSFI) : il est constitué de 19 questions portant sur les 4 dernières semaines et concernant 6 domaines : désir (Q1, Q2), excitation (Q3-Q6), lubrification (Q7-Q10), orgasme (Q11-Q13), satisfaction (Q14-Q16), douleur (Q17-Q19). L'évaluation se fait avec une échelle de Likert à cinq points (1-5), avec pour certaines questions un score pouvant être à 0 en cas d'absence d'activité sexuelle. Un coefficient est appliqué à chaque domaine permettant de calculer le score total, le score maximal étant de 36, et 26,55 étant considérée comme valeur seuil pour le diagnostic de dysfonction sexuelle (10).

Prévalence des dysfonctions sexuelles chez la femme, causes et facteurs de risque

Chez la femme, la prévalence des dysfonctions sexuelles rapportée varie de 20 à 43 % (20). Dans une étude portant sur 31 581 femmes américaines âgées de plus de 18 ans, Shifren *et al* (21) ont trouvé une prévalence d'une dysfonction sexuelle associée à une détresse d'environ 12 %, plus élevée chez les femmes âgées de 45 à 64 ans (14,8 %) alors qu'elle était à 10,8 % entre 18 et 44 ans et à 8,9 % après 64 ans. Chez la femme en période de pré-ménopause, la prévalence des troubles sexuels est de l'ordre de 40 %. La table 3 résume les principales causes de dysfonctions sexuelles chez la femme. Le vaginisme est une contracture réflexe, involontaire des muscles autour du vagin qui entraîne une douleur majeure lors de la tentative de pénétration et, de ce fait, l'interdit. Il concernerait 1 à 2 % des femmes (22). La dyspareunie est une douleur pendant ou après les rapports sexuels : au moins 15 % des femmes en souffrent régulièrement. Les troubles du désir constituent un motif de consultation très fréquent et sont volontiers associés aux difficultés à accéder au plaisir, l'absence de désir entraînant souvent un défaut de lubrification et une altération de l'orgasme, à l'origine d'un cercle vicieux. Sa prévalence est très variable selon les études, variant de 7 % à 60 % (23). Les troubles de l'orgasme concernent 25 à 30 % des femmes (22). Il faut différencier les cas de femmes n'ayant jamais eu d'orgasme à celles pour qui il s'agit d'un évènement acquis et distinguer une absence complète d'orgasme, d'orgasmes retardés ou moins intenses. Les facteurs psychologiques comme les troubles de l'humeur (dépression anxiété), des mauvaises expériences sexuelles, des abus émotionnels, physiques ou sexuels pendant l'enfance ou l'adolescence, et/ou la perte précoce d'un proche, peuvent impacter négativement la sexualité féminine. Le contexte culturel et de la relation peuvent aussi avoir un rôle (3). D'autres facteurs ont aussi un impact négatif : les antécédents obstétricaux, des facteurs hormonaux comme une baisse importante des œstrogènes à la ménopause, une dysthyroïdie, ou une hyperprolactinémie, les pathologies chroniques comme le diabète, l'hypertension artérielle ou l'hyperlipidémie (24), les effets secondaires des traitements comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la dépendance à l'alcool (25).

Table 3 : Principales causes des dysfonctions sexuelles chez la femme

Symptômes	Etiologies
Vaginisme	Réponse physique à un état émotionnel
Dyspareunie superficielle	Anomalies congénitales Infections locales Cicatrice (épisiotomie) Atrophie post-ménopausique Etiologie psychosomatique
Dyspareunie profonde	Affection pelvienne (endométriose ...) Problème psychologique : inhibition, angoisse sexuelle, dysfonction relationnelle, dépression
Troubles du désir	Maladies chroniques Origine médicamenteuse (certains psychotropes hyperprolactinémiants, antiandrogènes, antidépresseurs...) Présence d'une infertilité Présence de symptômes associés à la ménopause Facteurs psychologiques, comportementaux, personnels et relationnels avec le partenaire

Prévalences des dysfonctions sexuelles en cas de DICI

Sexualité, SII et dyspepsie non ulcéreuse

Les études effectuées sur la sexualité chez des patients ayant une DICI sont très peu nombreuses et dans la majorité des cas utilisent au mieux des auto-questionnaires de qualité de vie comportant un nombre très limité de questions sur la sexualité. C'est le cas pour le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), les questionnaires de qualité de vie spécifiques les plus utilisés, l'IBS-QOL et l'IBS-36, n'ayant que 2 questions posées concernant la vie sexuelle sur les 34 et 36 questions respectivement (26-28). En 1987, l'équipe de Whorwell (29) a étudié à l'aide d'un auto-questionnaire spécifique la fonction sexuelle de 50 femmes ayant un SII comparées à 30 patientes ayant une MICI colique et à 30 patientes ayant une pathologie ulcéreuse duodénale active, parmi lesquelles 42, 27 et 25 respectivement étaient sexuellement actives. Une dysfonction sexuelle était présente chez 83 % des SII, 30 % des MICI et 16 % avec pathologie ulcéreuse duodénale active. Quand les patientes ayant des troubles psychiatriques étaient exclues, une dysfonction sexuelle était présente respectivement chez 77 %, 29 % et 14 % des patientes. Cette équipe a également rapporté une dyspareunie dans 42 % des cas dans une étude portant sur 100 patients (dont 90 femmes) (30). En 1998, une étude a comparé à l'aide d'auto-questionnaires la sexualité de patients ayant soit un SII selon les critères de Manning (n=266), soit une dyspepsie non ulcéreuse (n=85), soit les deux (n=157), à des individus sains (n=193), en soulignant que 71,9 % des patients avec une pathologie fonctionnelle étaient des femmes (31). Une dysfonction sexuelle était présente chez 43,3 % des patients sans différence entre les différents types de pathologies (respectivement 40,6 %, 38,8 %, et 50,3 %), et était significativement plus fréquente que chez les sujets contrôles après ajustement sur l'âge et le genre (odds ratio 4,33, Intervalle de confiance : 2,69-7,25 ; p<0,001). La présence d'une dysfonction sexuelle n'était pas différente entre les deux sexes (44,9 % pour les femmes et 39,5 % pour les hommes). Le symptôme le plus souvent ressenti était une diminution du désir sexuel aussi bien chez les hommes (36,2 %) que chez les femmes (28,4 %) en cas de SII, du même ordre (33,3 %) en cas de dyspepsie non ulcéreuse. Une dyspareunie était rapportée par 16,4 % des femmes et 4 % des hommes avec SII (p<0,005), et 3,0 % des cas de dyspepsie. L'existence d'une dysfonction sexuelle était significativement plus souvent associée positivement à la présence de symptômes gastro-intestinaux sévères mais pas à la sévérité des troubles psychologiques. Ceci pourrait s'expliquer par une prévalence élevée des troubles psychologiques chez ces patients recrutés dans un centre tertiaire. Une dysfonction sexuelle était plus souvent présente en cas de SII associé à une constipation (49,4 %), qu'en cas de diarrhée prédominante (28,0 % ; p<0.05). Dans une enquête menée en 2016 auprès des membres de l'association des patients souffrant du SII effectuée en ligne et utilisant comme questionnaires l'IIEF et le FSFI, 257 personnes ayant les critères de Rome IV ont répondu dont 73,2 % de femmes âgées en moyenne de 46,3 ans (transit de type Diarrhée : 33,7 % - Constipation : 21,4 % - Mixte : 42,9 % ; Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System moyen=340). Une dysfonction sexuelle était présente chez 67,5 % des femmes et chez 53,3 % des hommes, avec une dysfonction érectile moyennement sévère chez 38,3 % et sévère chez 20 % des participants. Dans cette étude, le score de sévérité du SII était corrélé chez l'homme au score de dysfonction érectile mais pas au score de dysfonction sexuelle chez la femme (32). En 2017, une étude destinée à évaluer la sexualité en cas de MICI a comparé 358 patients ayant une MICI (192 femmes), 107 ayant un SII (54 femmes) et 110 volontaires sains (54 femmes) en utilisant l'IIEF et le FSFI (33). Chez les femmes, une dysfonction sexuelle était présente chez 77,5 % en cas de SII, 53,6 % en cas de MICI et 28 % chez les volontaires saines, alors que les résultats chez les hommes étaient respectivement de 26,4 %, 16,9 % et 7,4 %. Une dysfonction érectile était rapportée chez 55 % des SII, 43 % des MICI, et 13 % des volontaires sains. Une étude effectuée chez 143 femmes polonaises ayant un SII avec l'aide du FSFI (âge moyen 27 ans, 29 % avec un SII sévère) a retrouvé une dysfonction sexuelle dans 48 % des cas, touchant tous les domaines de la sexualité, alors qu'elle était de 23 % pour les sujets contrôles. La prévalence de la dysfonction sexuelle

en cas de SII peut varier en fonction des critères de définition utilisés pour le SII et du type de patients recrutés. Dans une étude mexicaine comparant 51 femmes souffrant de SII (Rome IV) recrutées dans la population générale à 54 contrôles, une dysfonction sexuelle diagnostiquée à l'aide du FSFI était présente dans respectivement 39,22 % et 38,89 % des cas (34). Chez les patientes, la dysfonction sexuelle altérait la qualité de vie spécifique liée au SII mais aussi la qualité de vie générale. L'absence de différence avec les volontaires saines pourrait s'expliquer par des symptômes digestifs moins sévères, les patientes n'étant pas suivies dans des centres experts.

L'existence de troubles psychologiques plus souvent présents comme une dépression peuvent expliquer en partie la fréquence élevée de dysfonction sexuelle (35) : dans une étude portant sur 410 patients avec un SII de type diarrhéique, une dysfonction sexuelle était présente chez plus d'un tiers des patients, ceux ayant une dépression associée étant plus à risque d'avoir une dysfonction sexuelle que ceux n'étant pas déprimés (36). Ils présentaient plus souvent des troubles du sommeil, et avaient une plus grande utilisation du système de santé. Les antécédents d'abus et/ou de traumatisme, plus fréquents chez les patients souffrant de DICI, constituent aussi un facteur favorisant de dysfonctions sexuelles (37).

Dysfonction sexuelle et incontinence fécale

Dans une étude rétrospective portant sur des femmes suivies dans un centre uro-gynécologique, 588 avec incontinence fécale et 527 sans, la présence d'une incontinence fécale n'influençait pas le fait d'être sexuellement actives mais était associée à un risque plus élevé de présenter pendant les rapports sexuels des douleurs, une incontinence urinaire, des émotions négatives et que leur peur d'avoir un épisode d'incontinence fécale ou urinaire pouvait les amener à restreindre leur activité sexuelle (38).

Dans une étude prospective norvégienne (39), 208 patients (87,3 % femmes) souffrant d'incontinence fécale ont complété la version norvégienne modifiée d'un auto-questionnaire de qualité de vie (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Bowel), comprenant 21 questions dont la suivante : « est ce que vous restreignez votre activité sexuelle du fait de vos troubles digestifs ? » : environ un tiers ne la restreignait pas ou que rarement (18,9 % jamais, 13,0 % rarement) et près d'un quart la restreignait la plupart du temps (18,9 %) ou toujours (15,1 %).

Dans une autre étude portant sur 2 269 femmes âgées de 40 à 80 ans, 24 % rapportaient des épisodes d'incontinence fécale et 43 % des épisodes d'incontinence aux gaz dans les 3 mois précédents (40). Environ 2/3 des patientes étaient sexuellement actives. En comparaison aux patientes n'ayant pas d'incontinence aux gaz ni aux selles, celles avec incontinence aux selles avaient un risque augmenté d'altération de leur vie sexuelle (baisse du désir sexuel, baisse de la satisfaction sexuelle, limitation de l'activité sexuelle du fait des problèmes de santé physique). De plus les femmes sexuellement actives avaient un risque plus important d'avoir une insuffisance de lubrification (Odds Ratio : 2,66 ; Intervalles de confiance :1,76-4,00), des douleurs (Odds Ratio : 2,44 ; Intervalles de confiance : 1,52-3,91), et une difficulté à avoir des orgasmes (Odds Ratio : 1,68 ; Intervalles de confiance : 1,12-2,51). Les patientes ayant une incontinence aux gaz isolée ont rapporté un fonctionnement sexuel similaire à celles sans incontinence aux gaz et aux selles.

Dysfonction sexuelle et constipation chronique

Les quelques études portant sur la fonction sexuelle en cas de constipation chronique sont en faveur d'un lien entre la présence d'une constipation et celle d'une dysfonction sexuelle chez la femme et chez l'homme. Dans une étude brésilienne portant sur 195 femmes, une constipation était présente dans 35,4 % des cas, et était plus fréquente en cas de dysfonction sexuelle (41). Dans une étude asiatique portant sur 2 276 patients dont 1 143 hommes souffrant de troubles digestifs chroniques ayant répondu à une version simplifiée de l'IIEF, l'IIEF-5, une constipation chronique était présente chez 23,18 % d'entre eux et était associée à un risque plus élevé de dysfonction érectile (60,5 % des hommes avec constipation *vs*. 48,6 % de ceux sans, *P*=0,0042) (42).

Autres pathologies digestives

Bien que les études soient limitées, une dysfonction sexuelle a pu être mise en évidence dans une variété d'autres troubles digestifs fonctionnels, comme le reflux gastro-œsophagien avec une difficulté à avoir des orgasmes chez 21,7 % des patients (*vs*. 0 % chez les contrôles sains), et des rapports douloureux chez 14,4% vs 0% des contrôles sains (43). Une dysfonction sexuelle est plus fréquente en cas de douleurs abdominales fonctionnelles, de diarrhée et ballonnement, de globus, d'aérophagie et de douleurs thoraciques (44).

Facteurs de risque et mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer la dysfonction sexuelle en cas de DICI

Les patients souffrant de DICI sont plus à risque de présenter un ou plusieurs facteurs pouvant impacter la fonction sexuelle (figure 2), comme la douleur chronique, le syndrome de fatigue chronique et les troubles du transit, ou encore une dysfonction du plancher pelvien fréquente en cas de SII, de constipation chronique fonctionnelle et d'incontinence anale. Les difficultés à contrôler l'émission de gaz rectaux et/ou de selles impérieuses pendant les relations sexuelles et l'utilisation de suppositoires et de lavements peuvent entraîner peur et embarras, avec le risque d'une réponse d'évitements des rapports sexuels rapportés par les patients pouvant impacter la sexualité. Cependant ces symptômes ne semblent pas expliquer à eux seuls une prévalence aussi élevée de dysfonction sexuelle. Dans l'étude de Guthrie *et al*. (29), les patients contrôlés souffrant de pathologie ulcéreuse duodénale active et de MICI avaient aussi des symptômes digestifs mais présentaient une dysfonction sexuelle significativement moins fréquente qu'en cas de SII. Ces différences restaient significatives si on excluait les patients avec des troubles psychiatriques. Des symptômes plus sévères pourraient expliquer ces différences, mais les résultats des études portant sur l'impact de la sévérité des symptômes digestifs sur la présence d'une dysfonction sexuelle sont contradictoires, certains trouvant une corrélation positive entre les deux et d'autre pas (31,33). La présence de symptômes extra-digestifs, comme des troubles urinaires (44) ou de comorbidités associées aux DICI comme la fibromyalgie, peut majorer l'impact des troubles digestifs sur la sexualité (45). Des antécédents de traumatismes sexuels et d'une dépression, qui

font partie des facteurs de risque de dysfonction sexuelle, ont une prévalence élevée en cas de DICI, pouvant concerner 40 % des patients souffrant de troubles digestifs bas (46). Dans l'étude de Dendrinos *et al*. (47) portant sur 97 patients (77 % de femmes) avec DICI suivis en psychiatrie (56 % avec SII, 18 % avec dyspepsie fonctionnelle), étaient fréquemment retrouvés un antécédent d'abus sexuel dans l'enfance (77 %), de traumatisme sexuel (26 %), une anxiété généralisée (51 %) et une dépression majeure (43 %). Des antécédents de troubles du comportement alimentaire, plus fréquents en cas de DICI et ayant également comme facteur favorisant les antécédents d'abus et/ou traumatisme, sont associés à un risque plus élevé de dysfonctions sexuelles (48,49). Les conséquences du stress chronique sur la fonction sexuelle sont controversées mais semblent plus en faveur d'un effet délétère sur celle-ci. Des facteurs culturels peuvent intervenir, les symptômes digestifs étant stigmatisés dans la plupart des sociétés. Les désirs et la fonction sexuelle du partenaire, ainsi que sa réaction face aux dysfonctions sexuelles de son partenaire malade, ont un rôle important dans l'expérience sexuelle du patient. Enfin sur le plan physiopathologique, une hyperalgésie viscérale pelvienne généralisée pourrait expliquer les cas de dyspareunie, les organes génitaux ayant la même innervation splanchnique afférente que le tube digestif bas. Par ailleurs certains évoquent le rôle éventuel d'une altération de l'activité cérébrale des zones impliquées dans la libido qui expliquerait la baisse de cette dernière.

Évaluation du retentissement des symptômes digestifs sur la sexualité et sur la qualité de vie

Malgré la prévalence élevée des troubles sexuels dans la population générale, un tiers des hommes et un quart des femmes ne font aucune démarche dans le but de résoudre leurs problèmes sexuels [Stratégie nationale de santé sexuelle. (https://sante.gouv.fr)]. Les professionnels de santé eux-mêmes sont souvent mal à l'aise pour en parler, ce sujet restant rarement abordé lors des consultations de gastroentérologie (50). Il n'y a pas d'études chez les patients ayant un SII mais les résultats d'une étude effectuée à propos de patients suivis pour une MICI sont éloquents : alors que 70 % des gastroentérologues pensaient qu'ils devraient évoquer le sujet de la sexualité avec leurs patients, seulement 14 % le faisaient effectivement la plupart du temps ou de façon systématique, et 24 % considéraient leurs connaissances et prise en charge thérapeutique de la dysfonction sexuelle comme excellente ou très bonne (51). Les raisons évoquées étaient le manque de temps et de connaissances. D'autres facteurs pourraient avoir un rôle comme la crainte d'embarrasser le patient. Cependant, plus de 2/3 des patients se sentent à l'aise pour parler de leur sexualité avec leur gastroentérologue, mais attendent que ce dernier évoque en premier le sujet (52,53).

En consultation, l'évaluation de l'impact des symptômes digestifs sur la sexualité peut être effectuée à minima à l'aide d'auto-questionnaires de qualité de vie spécifiques au SII, comme l'IBS-36 (27) et le IBS-QOL (54) mais ne comportant chacun que 2 questions sur la fonction sexuelle, ou avec les questionnaires évaluant spécifiquement la fonction sexuelle, plus complexes à utiliser en pratique. Le modèle de PLISSIT est un outil aidant le soignant à aborder le sujet de la sexualité en consultation à la recherche d'une potentielle dysfonction afin de pouvoir orienter le patient vers une prise en charge adaptée. La première étape (Permission) consiste à évoquer le sujet et à donner au patient la possibilité de parler de sa sexualité avec une attitude d'écoute et de compréhension. L'étape suivante (Information Limitée) consiste à donner des explications basiques sur, par exemple les facteurs psychosociaux dans la fonction sexuelle, et les effets des symptômes digestifs sur cette dernière. Lors de la 3e étape (Suggestions Spécifiques), les informations et options thérapeutiques (traitement médicamenteux, consultation avec un sexologue...) sont adaptés au problème spécifique du patient. La dernière étape (Thérapie Intensive) concerne un moindre nombre de patients et implique une prise en charge spécialisée.

Quelles sont les possibilités de prise en charge des troubles sexuels en consultation ?

Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge de la dysfonction sexuelle en cas de DICI, ces dernières ayant été peu étudiées. Il va de soi qu'une prise en charge active des symptômes digestifs est nécessaire. La prise en charge d'une dysfonction sexuelle doit être personnalisée et tenir compte des préoccupations et des souhaits du patient. Elle nécessite une écoute attentive, permettant au patient d'exprimer ses difficultés, et peut impliquer son partenaire. Une évaluation systématique des antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques, des traitements médicamenteux, et de l'histoire sexuelle du patient (antécédents de traumatismes, d'abus sexuel...) est indispensable, ainsi qu'un examen clinique incluant un examen gynécologique. La prise en charge thérapeutique nécessite des actions sur le mode de vie, sur le traitement des comorbidités et des causes curables de dysfonction sexuelle, sur une prise en charge psychologique et sur des traitements médicamenteux de la dysfonction sexuelle. Une attention particulière doit être portée sur les facteurs favorisant potentiellement modifiables, comme le traitement de troubles de l'humeur. Une modification des traitements médicamenteux susceptibles d'avoir des effets indésirables sexuels, le plus souvent les antidépresseurs et les traitements antihypertenseurs, doit être discutée. Une consultation avec un urologue ou un gynécologue est souvent nécessaire afin d'avoir une évaluation plus globale de tous les facteurs contribuant aux symptômes. Le traitement d'une dysfonction sexuelle peut nécessiter une équipe multidisciplinaire, comprenant des conseillers sexuels, des spécialistes de la douleur, des psychothérapeutes et /ou des kinésithérapeutes.

Prise en charge psychologique

Une approche psychologique classique vise à améliorer le vécu de la sexualité et aide à diminuer l'anxiété en rapport avec cette dernière : le principal but est d'agir sur la fonction et le bien-être sexuel et repose principalement sur des discussions répétées avec le patient. Elle permet d'évaluer les facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer à la dysfonction sexuelle, en particulier les facteurs psychologiques passés et présents, socioculturels, et interpersonnels, et d'agir sur eux. La durée de la prise en charge varie d'interventions brèves à une prise en charge plus prolongée si nécessaire, elle peut être réalisée avec le patient seul ou en

couple, et repose en grande partie sur de la psychoéducation. Cette dernière, élément clef de la prise en charge, corrige les fausses croyances et apporte des informations sur l'anatomie féminine et masculine, sur le fonctionnement sexuel, et sur les facteurs pouvant l'influencer (4). Les techniques utilisées en thérapie sexuelle et les modalités de traitement sont variées. Elles incluent des thérapies cognitivo-comportementales, des thérapies psychodynamiques et plus récemment de la méditation en pleine conscience. Le choix va dépendre de la formation du thérapeute. Une prise en charge spécifique de problèmes associés comme un stress post traumatique ou une addiction peut être utile. Une étude effectuée chez 175 patientes souffrant de SII, dont 51 % (n=89) présentaient une dysfonction sexuelle, a évalué l'effet de la mise en place d'un programme d'autogestion du patient correspondant à une intervention par une infirmière incluant de l'éducation thérapeutique, des conseils diététiques, de la relaxation et des techniques de thérapie cognitivo-comportementale. Au décours de ce programme, l'amélioration de la qualité de vie sexuelle était plus importante qu'avec la prise en charge usuelle (55). L'hypnothérapie, indiquée dans la prise en charge des symptômes digestifs du SII, peut aussi permettre d'améliorer la qualité de vie sexuelle des patients (56).

Prise en charge des dysfonctions sexuelles chez l'homme

Des recommandations ont été publiées par l'association européenne d'urologie pour la prise en charge des dysfonctions sexuelles chez l'homme en 2021 (16), et par l'Association Française d'Urologie et l'Association Interdisciplinaire postuniversitaire de sexologie pour la prise en charge thérapeutique de la dysfonction érectile en 2025 (57). Cette dernière doit être personnalisée. L'arrêt du tabac, la prise en charge d'une consommation d'alcool excessive et de ses éventuelles conséquences hépatiques, la pratique d'une activité physique régulière, une alimentation de type méditerranéenne, et l'arrêt du cannabis peuvent permettre d'améliorer la fonction érectile. Les troubles du sommeil doivent être dépistés et pris en charge. Un meilleur contrôle de la glycémie en cas de diabète et une perte de poids en cas d'obésité peuvent améliorer la fonction érectile. En cas de syndrome d'apnée du sommeil, son traitement doit être optimisé. Une adaptation du traitement antihypertenseur peut être utile, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et le nebivolol étant ceux les moins à risque de causer une dysfonction. Lorsqu'on suspecte le rôle d'un antidépresseur, une modification de traitement doit être discutée avec le prescripteur.

Le traitement médicamenteux de 1re intention de la dysfonction érectile repose le plus souvent sur les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (IPDE-5) (comme le sildenafil, tadalafil ou le vardenafil) à dose progressive. Une consultation cardiologique préalable est nécessaire en cas de facteurs de risque cardiovasculaire. Ils ne doivent pas être associés à des dérivés nitrés (ex. trinitrine, poppers) du fait du risque de chute brutale de la tension artérielle. En cas de dysfonction érectile sévère, une association d'IPDE-5 peut être proposée. Une attention particulière doit être portée au risque de mésusage de ce type de traitements pouvant concerner jusqu'à un patient sur trois, avec la prise de traitement prescrit pour quelqu'un d'autre ou acheté sans prescription, pouvant exposer les patients à des complications (58). Des injections intra-caverneuses ou intra-urétrales d'alprostadil, une prostaglandine E1 ayant une action vasodilatatrice, peuvent être proposées comme alternative de première ligne aux IPDE-5 ou en deuxième intention. La voie intra-caverneuse est plus efficace mais expose au risque de priapisme. En cas de réponse insatisfaisante, un IPDE-5 peut être associé à l'alprostadil. Le traitement par vacuum peut être proposé à tous les patients, à l'aide d'une pompe à pénis (figure 3) : elle permet d'augmenter la circulation de sang au niveau des corps caverneux et d'obtenir une érection. La thérapie par ondes de choc extra-corporelles de faible intensité pourrait avoir un effet sur la dysfonction érectile, *via* une action sur la circulation sanguine dans le pénis. Elle peut être proposée en cas de dysfonction érectile légère ou modérée, seule ou en association avec un IPDE5. Les implants péniens sont indiqués pour les patients souffrant de dysfonction érectile qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements pharmacologiques ou mécaniques ou qui souhaitent une solution permanente. Plus de 80 % des patients sont satisfaits avec ce type de traitement. Certaines explications sont importantes à donner au patient comme des informations sur la physiologie de l'érection, l'impact de l'anxiété sur la fonction érectile, le mode d'action des IPDE-5, sur le lien entre la fonction érectile et les pathologies cardio-vasculaires, et sur les modalités d'utilisation des injections intra-caverneuses et intra-urétrales.

Figure 3 : Exemple de pompe à pénis permettant d'obtenir une érection

L'éjaculation précoce peut être traitée à l'aide de psychotropes, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

En cas d'hypogonadisme, une supplémentation par testostérone peut être proposée.

Prise en charge des dysfonctions sexuelles chez la femme

Des recommandations sur la prise en charge des dysfonctions sexuelles chez la femme ont été publiées par l'American College of Obstetricians and Gynecologistés Committee en 2019 (59), ainsi qu'une synthèse sur ses modalités de prise en charge en 2024 (2). Il est important d'avoir une évaluation initiale de tous les antécédents médico-chirurgicaux, en particulier gynéco-obstétricaux, de maladies sexuellement transmissibles, d'abus sexuels, et de signes urinaires éventuels associés. En cas de dyspareunie, un examen gynécologique doit être effectué à la recherche de lésions superficielles ou profondes pouvant être traitées. L'examen du pelvis

recherche une hypertonie musculaire. La prise en charge va être basée sur les causes de la dysfonction sexuelle. La prise en charge des facteurs favorisants peut être utile, comme un traitement optimisé du diabète, une perte de poids en cas d'obésité ou la prise en charge d'une dépendance à l'alcool.

L'utilisation de produits d'hygiène irritants comme le savon au niveau de la région périnéale est déconseillée. En cas de sécheresse vaginale, des produits lubrifiants peuvent être utilisés ainsi que de faibles doses d'œstrogènes vaginaux utiles chez la femme ménopausée. Les douleurs génito-pelviennes et les troubles de la pénétration en rapport avec une hypertonicité du plancher pelvien peuvent être améliorés par une kinésithérapie du plancher pelvien consistant à apprendre à détendre le plancher pelvien et à diminuer le réflexe de contraction. Des traitements par dilatations vaginales progressives peuvent être efficaces. En cas de dyspareunies réfractaires aux traitements classiques, peuvent être proposées des injections associant des analgésiques comme la lidocaïne sur la zone déclenchant les douleurs, administrées par voie externe ou transvaginale, des benzodiazépines orales ou par voie intravaginale, voire parfois des injections de toxine botulique (60). En 2020, la FDA a approuvé l'utilisation du système EROS Clitoris Therapy Device (NuGyn, Inc. Minnesota, USA) (figure 4), un appareil utilisable à domicile destiné au traitement des troubles de l'excitation sexuelle féminine en cas de diminution de la sensation, de la lubrification et de la capacité à atteindre l'orgasme. Il permet une aspiration du clitoris avec des vibrations. Il renforce le flux sanguin dans les parties génitales en réalisant une succion douce du clitoris, provoquant un engorgement qui pourrait améliorer les sensations, la lubrification, l'orgasme, et la satisfaction. Il peut être commandé en ligne.

Dans le cas particulier des patients souffrant de DICI, si l'impact direct de la constipation chronique sur la sexualité n'est pas clairement démontré, des études effectuées chez la femme suggèrent que le traitement de la constipation chronique par biofeedback pourrait agir non seulement sur la constipation, mais aussi sur certaines fonctions sexuelles comme la lubrification (61). Cet effet pourrait aussi être lié au renforcement des muscles du plancher pelvien impliqués également dans l'activité sexuelle, diminuant ainsi les douleurs pendant les rapports sexuels.

Figure 4 : Système EROS Clitoris Therapy Device (NuGyn, Inc. Minnesota, USA) approuvé par la FDA pour le traitement de la dysfonction sexuelle féminine

Prise en charge dans les communautés non binaires

Dans une étude mexicaine, les personnes appartenant à des minorités sexuelles et de genre (lesbiennes, homosexuels, bisexuels, transgenres, queer...) n'étaient pas plus à risque d'avoir un SII que les participants cisgenres hétérosexuels, mais avaient des symptômes plus sévères et un score d'anxiété plus élevé (62). Ces personnes sont plus à risque de présenter une dysfonction sexuelle en cas de symptômes digestifs, avec plus de risque d'anxiété et de dépression, d'absence de soutien social, de stress, de stigmatisation, et d'antécédents de traumatismes et d'abus sexuels. Les patients non binaires et transgenres sont également plus à risque d'être discriminés par les professionnels de santé. Il est essentiel de fournir au patient des informations sur la santé sexuelle quel que soit l'âge, la perception de l'état de santé du patient, son orientation sexuelle et son genre. La consultation de gastroentérologie devrait être pour le patient un environnement sécurisant lui permettant de communiquer sur le sujet.

Conclusion

Les troubles sexuels sont très souvent présents en cas de dysfonctions des interactions cerveau intestin, que les symptômes touchent le tube digestif haut ou bas, et peuvent impacter sévèrement la qualité de vie. La majorité des études sur la sexualité en cas de pathologies digestives chroniques ayant porté sur des patients ayant une MICI, des études complémentaires sont nécessaires chez les patients souffrant de DICI afin de mieux documenter la prévalence des troubles sexuels chez ces patients, d'en évaluer les causes ainsi que l'efficacité des différentes prises en charge possibles. Connaître les problèmes sexuels les plus fréquents en cas de DICI, les facteurs biopsychosociaux y contribuant, leurs modalités d'évaluation et de traitement, est une condition préalable indispensable pour permettre d'aborder le sujet lors de la consultation de gastroentérologie. Ces échanges peuvent permettre de poser le diagnostic de dysfonction sexuelle et d'orienter le patient vers une prise en charge adaptée.

Références

1. Fairlie T, Shah A, Talley NJ, Chey WD, Koloski N, Yeh Lee Y, *et al*. Overlap of disorders of gut-brain interaction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. juill 2023;8(7):646-59.
2. Davis SR. Sexual Dysfunction in Women. N Engl J Med. 2024;391(8):736-45.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 10 févr 1999;281(6):537-44.
4. Bedell A, Friedlander A. Management of Sexual Dysfunction in Gastrointestinal Disorders. Gastroenterol Clin North Am. déc 2022;51(4):815-28.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. DSM-5-TR. American Psychiatric Association Publishing; 2022 [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787

6. Verschuren JEA, Enzlin P, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Dekker R. Chronic disease and sexuality: a generic conceptual framework. J Sex Res. mars 2010;47(2):153-70.

7. Smith AB, Fawkes N, Khammo N, Hood S. The Humanistic and Economic Impact of Vaginal Dryness in Premenopausal, Perimenopausal, and Postmenopausal Women. J Womens Health (Larchmt). nov 2020;29(11):1457-63.

8. Nguyen V, McGovern AM, Rojanasarot S, Patel DP, Bhattacharyya S, Hargens LM, *et al*. Patient out-of-pocket costs for guideline-recommended treatments for erectile dysfunction: a medicare cost modeling analysis. Int J Impot Res. janv 2025;37(1):45-50.

9. Puigvert-Martínez AM, Prieto-Castro R, Artigas-Feliu R, Illán-Mateo P, Cruz-Culebra N, González-Ayala G, *et al*. An observational, national and multicentric study to describe the detection, diagnosis and treatment of erectile dysfunction and premature ejaculation from the patient's perspective. Rev Int Androl. 2023;21(2):100330.

10. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. juin 1997;49(6):822-30.

11. Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation. Urology. oct 2004;64(4):777-82.

12. Nicolosi A, Moreira ED, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology. janv 2003;61(1):201-6.

13. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. European Urology. mars 2007;51(3):816-24.

14. Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. Nat Rev Urol. nov 2022;19(11):659-80.

15. Rowland DL, K□vi Z, Hevesi K. Age-related differences in the prevalence of premature ejaculation: taking a second and more detailed look. Sexual Medicine. 13 août 2024;12(4):qfae057.

16. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, *et al*. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. European Urology. sept 2021;80(3):333-57.

17. Monforte M, Mimoun S, Droupy S. [Sexual pain disorders in females and males]. Prog Urol. juill 2013;23(9):761-70.

18. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, *et al*. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005;17(1):39-57.

19. Luzzi GA, Law LA. The male sexual pain syndromes. Int J STD AIDS. nov 2006;17(11):720-6; quiz 726.

20. Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, Veselis C, Whitmore KE. The evaluation and management of female sexual dysfunction. J Fam Pract. déc 2017;66(12):722-8.

21. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. Obstet Gynecol. nov 2008;112(5):970-8.

22. Collier F, Cour F. En pratique, comment faire devant une femme exprimant une plainte sexuelle ? Progrès en Urologie. juill 2013;23(9):612-20.

23. Cour F, Bonierbale M. Troubles du désir sexuel féminin. Progrès en Urologie. juill 2013;23(9):562-74.

24. Krakowsky Y, Grober ED. A practical guide to female sexual dysfunction: An evidence-based review for physicians in Canada. Can Urol Assoc J. juin 2018;12(6):211-6.

25. Salari N, Hasheminezhad R, Almasi A, Hemmati M, Shohaimi S, Akbari H, *et al.* The risk of sexual dysfunction associated with alcohol consumption in women: a systematic review and meta-analysis. BMC Womens Health. 2 mai 2023;23(1):213.

26. Sørensen J, Schantz Laursen B, Drewes AM, Krarup AL. The Incidence of Sexual Dysfunction in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Sex Med. déc 2019;7(4):371-83.

27. Groll D, Vanner SJ, Depew WT, DaCosta LR, Simon JB, Groll A, *et al.* The IBS-36: a new quality of life measure for irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. avr 2002;97(4):962-71.

28. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. Dig Dis Sci. févr 1998;43(2):400-11.

29. Guthrie E, Creed FH, Whorwell PJ. Severe sexual dysfunction in women with the irritable bowel syndrome: comparison with inflammatory bowel disease and duodenal ulceration. Br Med J (Clin Res Ed). 5 sept 1987;295(6598):577-8.

30. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. Gut. janv 1986;27(1):37-40.

31. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. Digestion. 1998;59(1):79-85.

32. Sabate JM. Dysfonction sexuelle et impact du syndrome de l'intestin irritable chez les patients et les conjoints. JFHOD. 2018;

33. Rivière P, Zallot C, Desobry P, Sabaté JM, Vergniol J, Zerbib F, *et al*. Frequency of and Factors Associated With Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 27 oct 2017;11(11):1347-52.

34. Camacho S, Díaz A, Pérez P, Batalla H, Flores Y, Altamirano E, *et al*. Sexual dysfunction worsens both the general and specific quality of life of women with irritable bowel syndrome. A cross-sectional study. BMC Womens Health. 27 mars 2023;23(1):134.

35. Keshavarzi A, Talebi SS, Ahmadpanah M, Soltanian A, Torkashvand S. Sexual function, depression, and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 7 juill 2025;25(1):504.

36. Lu J, Shi L, Huang D, Fan W, Li X, Zhu L, *et al*. Depression and Structural Factors Are Associated With Symptoms in Patients of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. J Neurogastroenterol Motil. 30 sept 2020;26(4):505-13.

37. Zia JK, Lenhart A, Yang PL, Heitkemper MM, Baker J, Keefer L, *et al.* Risk Factors for Abdominal Pain-Related Disorders of Gut-Brain Interaction in Adults and Children: A Systematic Review. Gastroenterology. oct 2022;163(4):995-1023.e3.

38. Cichowski SB, Komesu YM, Dunivan GC, Rogers RG. The association between fecal incontinence and sexual activity and function in women attending a tertiary referral center. Int Urogynecol J. sept 2013;24(9):1489-94.

39. Saga S, Follestad T, Blekken LE. The impact of anal incontinence: psychosocial and sexual consequences and factors associated with QoL in a Norwegian outpatient population. Scand J Gastroenterol. oct 2024;59(10):1151-8.

40. Imhoff LR, Brown JS, Creasman JM, Subak LL, Van den Eeden SK, Thom DH, *et al.* Fecal incontinence decreases sexual quality of life, but does not prevent sexual activity in women. Dis Colon Rectum. oct 2012;55(10):1059-65.

41. Dantas AAG, Barbosa IR, Castro SS de, Ferreira CWS, Camara SMA da, Dantas D de S. Prevalence and factors associated with constipation in premenopausal women: a community based study. Arq Gastroenterol. 2020;57(2):188-92.

42. Gwee KA, Siah KTH, Wong RK, Wee S, Wong ML, Png DJC. Prevalence of disturbed bowel functions and its association with disturbed bladder and sexual functions in the male population. J Gastroenterol Hepatol. nov 2012;27(11):1738-44.

43. Iovino P, Pascariello A, Limongelli P, Tremolaterra F, Consalvo D, Sabbatini F, *et al.* The prevalence of sexual behavior disorders in patients with treated and untreated gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. juill 2007;21(7):1104-10.

44. Bouchoucha M, Devroede G, Mary F, Bon C, Bejou B, Benamouzig R. Both men and women with functional gastrointestinal disorders suffer from a high incidence of sexual dysfunction. Clin Res Hepatol Gastroenterol. déc 2017;41(6):e93-6.

45. Leemans C, Van den Broucke S, Jeitani C. Sexual Dysfunction in Patients with Chronic Non-Genital Physical Disease: An Umbrella Review. Int J Environ Res Public Health. 24 janv 2025;22(2):157.

46. Leroi AM, Bernier C, Watier A, Hémond M, Goupil G, Black R, *et al.* Prevalence of sexual abuse among patients with functional disorders of the lower gastrointestinal tract. Int J Colorectal Dis. 1995;10(4):200-6.

47. Dendrinos E, Kim H, Hubik D, Green J, Yang L, Stanley A, *et al.* Clinical outcomes of patients seen by psychiatrists in a multidisciplinary clinic for disorders of gut-brain interaction. Intern Med J. 27 juin 2025;

48. Barakat S, McLean SA, Bryant E, Le A, Marks P, National Eating Disorder Research Consortium, *et al.* Risk factors for eating disorders: findings from a rapid review. J Eat Disord. 17 janv 2023;11(1):8.

49. Hess T, Špacírová Z. Sexual Dysfunction in Women With Eating Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Eat Disord Rev. sept 2025;33(5):879-94.

50. Hacker KS, Bedell A. Reproductive and sexual health concerns in gastrointestinal illness: a narrative review. Transl Gastroenterol Hepatol. 2025;10:15.

51. Christensen B, Prentice RE, Al-Ani AH, Zhang E, Bedell A, Rubin DT. Self-Reported Failure to Address Sexual Function in Patients With Inflammatory Bowel Disease by Gastroenterologists: Barriers and Areas for Improvement. Inflamm Bowel Dis. 1 sept 2022;28(9):1465-8.

52. O'Toole A, de Silva PS, Marc LG, Ulysse CA, Testa MA, Ting A, *et al*. Sexual Dysfunction in Men With Inflammatory Bowel Disease: A New IBD-Specific Scale. Inflamm Bowel Dis. 18 janv 2018;24(2):310-6.

53. de Silva PS, O'Toole A, Marc LG, Ulysse CA, Testa MA, Julsgaard M, *et al.* Development of a Sexual Dysfunction Scale for Women With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 12 oct 2018;24(11):2350-9.

54. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, *et al.* Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. Am J Gastroenterol. avr 2000;95(4):999-1007.

55. Eugenio MD, Jun SE, Cain KC, Jarrett ME, Heitkemper MM. Comprehensive self-management reduces the negative impact of irritable bowel syndrome symptoms on sexual functioning. Dig Dis Sci. juin 2012;57(6):1636-46.

56. Lindfors P, Ljótsson B, Bjornsson E, Abrahamsson H, Simrén M. Patient satisfaction after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. févr 2013;25(2):169-e86.

57. Huyghe E, Kassab D, Graziana JP, Faix A, Grellet L, Schoentgen N, *et al*. Therapeutic management of erectile dysfunction: The AFU/SFMS guidelines. Fr J Urol. avr 2025;35(3):102842.

58. Calzo JP, Austin SB, Charlton BM, Missmer SA, Kathrins M, Gaskins AJ, *et al.* Erectile Dysfunction in a Sample of Sexually Active Young Adult Men from a U.S. Cohort: Demographic, Metabolic and Mental Health Correlates. J Urol. févr 2021;205(2):539-44.

59. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists, Number 213. Obstetrics & Gynecology. juill 2019;134(1):e1-18.

60. Gari R, Alyafi M, Gadi RU, Gadi SU. Use of Botulinum Toxin (Botox®) in Cases of Refractory Pelvic Floor Muscle Dysfunction. Sex Med Rev. janv 2022;10(1):155-61.

61. Wang R, Xia M, Gao Z, Yu X, Guo A. Efficacy of Biofeedback Therapy on Chronic Constipation and Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Neurogastroenterol Motil. 20 mai 2025;e70084.

62. Reyes-Diaz SA, Priego-Parra BA, Ordaz-Alvarez HR, Núñez-Jiménez EL, Dorantes-Nava CL, Higuera-de la Tijera F, *et al.* Unequal Burdens: Irritable Bowel Syndrome in Sexual and Gender Minority Communities vs Cisgender Heterosexual Individuals. Clin Transl Gastroenterol. 1 sept 2025;16(9):e00883.

5

Les cinq points forts

- Des troubles sexuels pouvant impacter la qualité de vie sont très souvent présents en cas de dysfonction des interactions cerveau-intestin.
- En cas de syndrome de l'intestin irritable, une dysfonction sexuelle est présente chez 2 femmes sur 3 et plus d'un homme sur deux souffre d'une dysfonction érectile.
- Si plus de 2/3 des patients se sentent à l'aise pour parler de leur sexualité avec leur gastroentérologue, ils attendent souvent que ce dernier évoque en premier le sujet.
- Les auto-questionnaires les plus utilisés pour rechercher une dysfonction sexuelle sont l'International index of Erectile Function pour l'homme et le Female Sexual Function Index pour la femme.
- La prise en charge d'une dysfonction sexuelle inclut des modifications du mode de vie, le traitement des comorbidités, une adaptation des traitements médicamenteux et une psychoéducation sexuelle.

ATELIERS

Hépatite B et delta : le traitement au quotidien

André-Jean REMY

Service d'Hépato-Gastroentérologie, Centre Hospitalier de Perpignan
Andre.remy@ch-perpignan.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de traitement en cas d'hépatite virale B ou B/delta
- Connaître les options et les critères de choix thérapeutiques
- Savoir évaluer la réponse thérapeutique et définir une durée de traitement
- Connaître les modalités thérapeutiques dans les populations particulières : cirrhose, immunodépression, grossesse et post partum
- Connaître les indications du traitement préemptif du VHB

LIEN D'INTÉRÊT

GILEAD

MOTS-CLÉS

Non communiqués.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

L'hépatite chronique virale B est un problème de santé publique reconnu (1-3) et l'hépatite D, son corollaire, est davantage mis en lumière depuis qu'un traitement spécifique a obtenu une AMM et un remboursement large. Le bilan pré-thérapeutique est simple et accessible à tous. Au quotidien, ces deux hépatites virales chroniques peuvent être prises en charge facilement par tout hépato-gastroentérologue. L'observance au traitement et au suivi peut être améliorée par l'éducation thérapeutique et les protocoles de coopération interprofessionnelle. Les recommandations françaises de prise en charge ont été très récemment mises à jour (4) après celles de l'EASL et l'AASLD (5-6). Cet article se basera essentiellement sur les recommandations françaises (AFEF) et européennes (EASL) sauf indication contraire. Seront mises en avant les nouveautés françaises 2026.

Connaître les indications de traitement en cas d'hépatite virale B ou B/delta

Selon l'EASL, les objectifs cliniques du traitement de l'hépatite B sont de réduire la morbidité, les complications et d'augmenter la survie. Selon l'AFEF, l'objectif thérapeutique est : à 12 mois de l'introduction du traitement antiviral, l'obtention d'un ADN VHB sérique indétectable (objectif virologique), combiné à la normalisation des ALAT (objectif biochimique) ; à long terme, la guérison fonctionnelle de l'hépatite B.

L'indication de traitement en cas d'hépatite B ou d'hépatite B/delta repose sur une évaluation complète du patient : statut de réplication virale (VHB ADN, AgHBe), activité hépatique (ALAT), stade de fibrose ou cirrhose. **L'évaluation de la fibrose hépatique sera systématiquement réalisée par des tests non invasifs** et un dépistage des co-infections

effectuée (VHD, VHC, VIH, **VHA**). Une échographie initiale est également recommandée. Cette évaluation guide la décision thérapeutique et la surveillance régulière est essentielle chez les patients ne remplissant pas les critères de traitement, en raison du risque d'évolution vers une maladie active ou une cirrhose.

Infection chronique par le VHB

Pour l'AFEF, il faut traiter indépendamment du stade de l'infection, les patients ayant une infection chronique VHB, Ag HBe+ et ou Ag HBe- et : une cirrhose ou une fibrose avancée avec un taux d'ADN du VHB détectable, une cirrhose décompensée quel que soit le taux d'ADN, un CHC quel que soit le taux d'ADN, des manifestations extra hépatiques, une immunodépression (par exemple, en cas d'utilisation à long terme de stéroïdes ou de greffe d'organe solide ou de cellules souches), ainsi que les femmes enceintes avec virémie> 200 000 UI/ml et les patients ayant des antécédents familiaux de CHC. Inversement, **Il ne serait pas recommandé** de traiter une personne au stade d'infection chronique par le VHB Ag HBe+ avec virémie> 8 log UI/ml de moins de 30 ans qui n'a pas d'antécédents familiaux de CHC, d'immunosuppression, ou d'autres facteurs de risque de CHC identifiés, sauf en cas de risque important de transmission (professionnels de santé à risque, risques sexuels importants, ...). Spécifiquement pour l'infection chronique Ag HBe+, il faut traiter après 30 ans, si la charge virale est> 8 Log UI/ml ou les ALAT> N.

Pour les sujets avec une infection chronique Ag HBe-, il n'est pas indiqué de traiter si la virémie est< 2 000 UI/ml, avec des transaminases normales, sans fibrose hépatique significative (élasticité hépatique< 7 kPa) et sans comorbidité, ni de facteurs de risque de CHC. Une surveillance attentive est nécessaire pour les personnes Ag HBe- avec un ADN VHB entre 2 000 et 20 000 UI/l, des transaminases toujours normales, sans fibrose hépatique significative et sans facteurs de risque de CHC. Le traitement est indiqué en l'absence d'un ou plusieurs de ces critères ou dans un but de prévention de la transmission chez certains personnels de santé à risque élevé de transmission.

Cas de l'hépatite B aiguë

Le traitement n'est généralement pas nécessaire chez l'adulte immunocompétent, sauf en cas d'hépatite aiguë sévère (encéphalopathie, INR> 1,5, bilirubine> 10 mg/dL) ou de **manifestations extra-hépatiques**, où l'utilisation de nucléos(t)ides analogues (entecavir, ténofovir disoproxil fumarate) est recommandée. L'interféron est contre-indiqué dans ce contexte.

Cas des co-infections B/delta (VHD)

Le dépistage du VHD est recommandé chez tous les patients Ag HBs positifs.

Les indications du traitement de l'hépatite B sont celles des mono-infections VHB, ou lorsqu'un traitement spécifique de l'hépatite delta est débuté.

Le traitement de l'hépatite D est recommandée chez les patients avec ARN du VHD positif, ALAT élevée ou fibrose hépatique significative supérieure ou égale à F2, en l'absence de décompensation hépatique.

En résumé, le traitement antiviral B est indiqué en cas de cirrhose avec ADN VHB détectable, d'hépatite chronique active (ALAT élevée, VHB ADN élevé, inflammation/fibrose), et chez les patients avec hépatite B/delta active sans décompensation hépatique. La surveillance régulière reste essentielle et au minimum annuelle, chez les patients ne remplissant pas ces critères.

Connaître les options et les critères de choix thérapeutiques

Les options thérapeutiques pour l'hépatite B chronique reposent sur deux classes de médicaments : les analogues nucléos(t)idiques (entecavir, ténofovir disoproxil fumarate, ténofovir alafénamide) et l'interféron pégylé. Les analogues nucléos(t)idiques sont privilégiés pour la majorité des patients en raison de leur efficacité élevée (suppression virologique> 95 %), leur excellente tolérance, leur barrière élevée à la résistance, et leur administration orale facilitant l'observance. L'entecavir et les deux formes de ténofovir sont recommandés en première intention ; ténofovir disoproxil est le choix privilégié chez la femme enceinte, et ténofovir alafénamide serait à privilégier chez les patients âgés (> 60 ans) ou avec une insuffisance rénale mais non remboursé en France.

L'interféron pégylé offre l'avantage d'une durée de traitement finie (généralement 48 semaines), l'absence de résistance virale, et un taux plus élevé de perte d'Ag HBs chez certains patients, notamment Ag HBe positifs avec génotype A. Cependant, le profil de tolérance est médiocre (effets indésirables fréquents, contre-indications psychiatriques, auto-immunes, cardiaques, hématologiques) et il est réservé à des profils spécifiques, notamment des patients jeunes sans comorbidités et souhaitant une durée de traitement courte. De plus, il n'a pas l'AMM dans cette indication et s'est déjà trouvé en rupture d'approvisionnement.

Le traitement historique de l'hépatite B/delta (VHD) était l'interféron alfa pégylé (hors AMM), une injection par semaine pour une durée habituelle de 48 semaines, bien que la réponse soit souvent partielle et la rechute fréquente. Le bulevirtide est disponible en France depuis 2022 avec un remboursement ainsi formulé : traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé. En outre, la prise en charge est subordonnée à sa prescription par des médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Mais en pratique, tout hépato-gastroentérologue devrait pouvoir prescrire le bulevirtide.

Les nucléos(t)ides analogues (entecavir, ténofovir disoproxil fumarate, ténofovir alafénamide) sont indiqués si les critères de traitement de l'hépatite B sont remplis (cirrhose, VHB ADN élevé, ALAT élevée ou fibrose), mais ils n'ont pas d'effet direct sur la réplication du VHD. L'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée ; ces patients doivent être évalués pour une transplantation hépatique.

En résumé, le traitement de l'hépatite B chronique repose principalement sur les analogues nucléos(t)idiques pour la majorité des patients, avec l'interféron pégylé réservé à des profils spécifiques. Le traitement de l'hépatite B/delta repose sur l'interféron pégylé et le bulévirtide. Les critères de choix du traitement sont multidimensionnels et doivent intégrer les caractéristiques virologiques, cliniques et individuelles du patient.

Savoir évaluer la réponse thérapeutique et définir une durée de traitement

L'évaluation de la réponse thérapeutique et la définition de la durée du traitement de l'hépatite virale B ou de l'hépatite B/delta reposent sur des critères cliniques, biochimiques, virologiques, sérologiques et histologiques, avec des nuances selon le type d'infection et le traitement utilisé.

Les objectifs du traitement sont la prévention de la cirrhose, de l'insuffisance hépatique et du carcinome hépatocellulaire. L'évaluation repose sur plusieurs critères :

- **Réponse biochimique :** la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) est recherchée comme marqueur de réduction de l'inflammation hépatique.
- **Réponse virologique :** la suppression de l'ADN du VHB à des niveaux indétectables par PCR est l'objectif principal, car elle est associée à une réduction du risque de progression de la maladie.
- **Réponse sérologique :** la perte de l'Ag HBe et/ou la séroconversion anti-HBe sont des marqueurs de réponse chez les patients Ag HBe positif. La perte de l'Ag HBs et la séroconversion anti-HBs, bien que rares, sont considérées comme une guérison fonctionnelle.
- **Réponse histologique :** une amélioration de l'inflammation et de la fibrose hépatique, évaluée par biopsie ou méthodes non invasives, notamment FIBROSCAN (dont l'acceptabilité est meilleure au quotidien), qui confirme l'efficacité du traitement.

La surveillance repose sur des tests réguliers de l'ALAT, de l'ADN VHB, du statut Ag HBe/Ag HBs, et de l'évaluation de la fibrose par élastographie ou scores non invasifs.

Définition de la durée du traitement de l'hépatite B

L'interféron pégylé est administré sur une durée finie de 6 mois chez les patients Ag HBe positif, et 12 mois chez les Ag HBe négatif. En pratique, il est peu utilisé en France. Les analogues nucléos(t)idiques (entécavir, ténofovir, etc.) nécessitent un traitement prolongé. Pour l'AFEF, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement par analogue nucléosi(ti)dique de 2e génération chez les patients ayant une maladie évoluée du foie (cirrhose, antécédent de décompensation ou carcinome hépatocellulaire), chez les patients ayant une co-infection par le VIH ou le VHD, ou chez les patients immunodéprimés. L'arrêt du traitement par analogue nucléosi(ti)dique de 2e génération peut être proposé aux patients sans maladie évoluée du foie, sans coinfection et non immunodéprimés, ayant une perte de l'AgHBs (avec ou sans séroconversion) confirmée depuis au moins 1 an, dans un contexte de suivi strict de patients très observants.

Les critères d'arrêt du traitement pour l'EASL sont détaillés dans l'algorithme (encart 2).

Évaluation et durée du traitement de l'hépatite B/delta

Le traitement historique de l'hépatite B/delta était l'interféron pégylé, administré pendant 48 semaines. La réponse thérapeutique était évaluée par :

- **Réponse virologique :** ARN VHD indétectable 24 semaines après la fin du traitement.

Tableau 1 : algorithme de traitement de l'hépatite B selon EASL

Étape	Critère	Action
1	Cirrhose (compensée ou décompensée) et ADN VHB détectable	**Initier traitement antiviral** quel que soit le statut Ag HBe ou le niveau d'ALAT
2	Hépatite B chronique sans cirrhose	Évaluer Ag HBe, AND VHB, ALAT, fibrose
2a	Ag HBe+ : ALAT≥ 2x ULN et ADN VHB> 20 000 IU/mL	**Initier traitement antiviral**
2b	Ag HBe+ : ALAT> LSN et ADN VHB ≥ 2 000 IU/mL + fibrose modérée (≥F2) ou inflammation modérée	**Initier traitement antiviral**
2c	Ag HBe+ : ALAT normales, ADN VHB > 20 000 IU/mL, âge≥ 30 ans	**Initier traitement antiviral**
2d	Ag HBe- : ALT≥ 2x LSN et ADN VHB> 2 000 IU/mL	**Initier traitement antiviral**
2e	Ag HBe- : ADN VHB≥ 2 000 IU/mL + fibrose modérée (≥ F2) ou inflammation modérée, quel que soit le niveau des ALAT	**Initier traitement antiviral**
3	Fibrose avancée (≥ F2) ou antécédents familiaux de CHC	**Initier traitement antiviral** même si ALAT normal ou ADN VHB< 2 000 IU/mL
4	Hépatite B chronique inactive (Ag HBe-, ADN VHB< 2 000 IU/mL, ALAT normal, pas de fibrose)	Surveillance régulière (ALT, HBV DNA, fibrose)
5	Hépatite B aiguë sévère ou insuffisance hépatique	**Initier traitement antiviral** immédiatement

Tableau 2 : critères d'arrêt du traitement de l'hépatite B selon EASL

Critère d'arrêt	Description	Population concernée	Surveillance post-arrêt
Perte soutenue de l'Ag HBs	Disparition de l'Ag HBs avec ou sans séroconversion anti-HBs	Tous patients (HBeAg+ ou HBeAg-)	Surveillance clinique, virologique et biochimique régulière
Séroconversion Ag HBe → anti-HBe + consolidation ≥12 mois	Séroconversion stable, ADN VHB indétectable, consolidation≥ 12 mois	Patients HBeAg+ sans cirrhose	Surveillance rapprochée (ALAT, ADN VHB, Ag HBs)
Traitement ≥3 ans, HBV DNA indétectable, Ag HBs quantitatif bas	Absence de cirrhose, ADN VHB indétectable, Ag HBs <100 IU/mL (asiatiques) ou <1000 IU/mL (caucasiens), accord pour suivi strict	Patients HBeAg- sans cirrhose	Surveillance stricte (ALT, ADN VHB, Ag HBs) pour détecter rechute
Jamais en cas de cirrhose	Cirrhose décompensée ou compensée : arrêt contre-indiqué	Tous patients avec cirrhose	Maintien du traitement
Utilisation de nouveaux biomarqueurs (HBcrAg, HBV RNA)	Utilisation possible pour affiner décision d'arrêt, mais non obligatoire	Cas sélectionnés, selon disponibilité	Surveillance adaptée

- **Réponse biochimique :** normalisation de l'ALAT
- **Réponse histologique :** amélioration de l'inflammation et de la fibrose.

La durée recommandée est de 48 semaines, avec possibilité d'extension selon la réponse. Le taux de réponse durable restait faible, avec des rechutes fréquentes.

Le bulevirtide est utilisé plus largement depuis son AMM et son remboursement large en 2024, sous forme d'une injection sous cutanée quotidienne. Le produit est à conserver au réfrigérateur et à reconstituer avant chaque injection. Les données sur l'optimisation de la durée du traitement et la surveillance post-traitement restent limitées, en particulier pour l'hépatite B/delta. Une surveillance prolongée est nécessaire pour détecter les rechutes et adapter la stratégie thérapeutique. Pour l'AFEF, avant d'arrêter un traitement par BLV, les patients doivent avoir un ARN VHD indétectable depuis 96 semaines.

En première intention, il faut évaluer la possibilité d'un traitement associant l'interféron alfa pégylé et le bulevirtide chez tous les patients VHD avec ARN VHD détectable en l'absence de contre-indication à l'interféron pégylé ou de cirrhose avec un score Child Pugh> 7. Dans les autres cas il faut envisager de traiter par bulevirtide en monothérapie tous les patients VHB-VHD avec ARN VHD détectable en cas de contre-indication d'une bithérapie avec l'Interferon pégylé. **Il n'est pas recommandé de traiter par interféron pégylé seul un patient VHD avec ARN VHD détectable**

En l'absence de traitement pour le VHD, les patients VHB/VHD sont traités selon les indications de traitement du VHB.

L'objectif idéal est la virosuppression complète, c'est-à-dire un ARN VHD sérique indétectable, associée à la normalisation des ALAT à 24-48 semaines du début du traitement. À défaut d'une virosuppression complète, une réduction de 2 logs de l'ARN VHD associée à la normalisation des ALAT à 24 semaines est considérée comme un objectif acceptable, en l'absence d'alternative thérapeutique actuelle. En cas de virosuppression partielle, ou d'une réponse combinée sous-optimale, il semble avoir un bénéfice clinique à poursuivre le traitement par Bulevirtide jusqu'à 96 semaines du début du traitement, sous réserve d'une bonne tolérance.

Il est recommandé après l'arrêt des traitements par bulevirtide ou de la bithérapie, de réaliser une surveillance rapprochée afin de détecter une éventuelle rechute. Un bilan doit être réalisé tous les mois pendant 3 mois puis 1 par trimestre pendant un an, puis une surveillance au moins annuelle incluant l'ARN VHD, ADN VHB, un titrage de l'AgHBs, une élastométrie hépatique. Le rythme de surveillance de l'imagerie doit être adapté selon degré de fibrose et selon le score de PAGE-B.

En cas de rechute, il serait intéressant de reprendre un nouveau traitement par bulevirtide ou par bithérapie en l'absence de contre-indication et de nouveaux essais thérapeutiques. En cas d'échappement virologique sous BLV ou bithérapie sans cytolyse, on peut poursuivre le traitement sous surveillance mensuelle car cet échappement peut être transitoire.

En cas de bithérapie bulevirtide+ interféron pégylé bien tolérée il faut poursuivre la bithérapie au-delà de 12 mois en l'absence de réponse virologique à 3 ou 6 mois.

Il est probablement indiqué en cas de non-réponse virologique (diminution< 1 log10 UI/ml) sous bulevirtide après 48 semaines de traitement de : 1) proposer un traitement par bithérapie bulevirtide+ interféron pégylé ou 2) poursuivre le traitement au long cours en cas de réponse biochimique ou 3) arrêter le traitement en l'absence de réponse biochimique et orienter le patient vers un essai clinique si disponible.

Connaître les modalités thérapeutiques dans les populations particulières : cirrhose, immunodépression, grossesse et post-partum

Patients atteints de cirrhose

Tout patient présentant une cirrhose et un ADN du VHB détectable doit recevoir un traitement antiviral, indépendamment du statut Ag HBe ou du taux d'ALAT. Le traitement par analogues nucléos(t)idiques, y compris en cas de cirrhose

décompensée, améliore la fonction hépatique et réduit le risque de carcinome hépatocellulaire et de complications liées à la cirrhose. L'administration prolongée de ces agents peut entraîner une régression histologique de la cirrhose et une amélioration clinique significative.

Patients immunodéprimés

Chez les patients Ag HB positifs sous immunosuppression, une prophylaxie antivirale préemptive est recommandée, quel que soit le taux d'ADN du VHB, à poursuivre jusqu'à 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppression.

Femmes enceintes et en post-partum

Le dépistage systématique du VHB est recommandé au premier trimestre de la grossesse. Pour les femmes enceintes avec un ADN du VHB> 200 000 IU/ml, le tenofovir est le traitement de choix pour réduire la transmission mère-enfant, à initier entre 28 et 32 semaines de gestation. Il pourrait être débuté plus précocement en cas de charge virale maternelle très élevée. TAF est une alternative émergente, notamment si déjà utilisé avant la grossesse, et son utilisation est soutenue par des données récentes et l'approbation de la FDA aux États-Unis mais le TAF n'est pas disponible en France. Le traitement préemptif peut être interrompu juste après l'accouchement ou maintenu après évaluation de la maladie hépatique maternelle pour maintenir la virosuppression jusqu'à la fin de la vaccination du nourrisson. Une surveillance rapprochée post-partum est nécessaire, car des poussées d'ALAT peuvent survenir dans les 24 semaines suivant l'arrêt du traitement (« flares » phases d'activation du virus).

Une prophylaxie par antiviraux peut être discutée en cas de geste invasif programmé sur le fœtus chez une femme ayant une charge virale B> 7 Log UI/ml.

L'allaitement n'est pas contre-indiqué sous traitement antiviral, que ce soit par TDF ou TAF.

Connaître les indications du traitement préemptif du VHB

Le traitement préemptif du virus de l'hépatite B est indiqué chez les patients porteurs d'Ag HBs ou anti-HBc recevant une immunosuppression ou une chimiothérapie à risque modéré ou élevé de réactivation, notamment les agents anti-CD20 (rituximab, ofatumumab), anthracyclines, inhibiteurs de TNF-α, et lors de greffe de cellules souches ou d'organes. Il doit être instauré avant ou au début du traitement immunosuppresseur, indépendamment du taux d'ADN viral initial, et poursuivi pendant 6 à 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppression, voire 12-18 mois pour les anti-CD20. Les analogues nucléos(t)idiques à forte barrière de résistance (entécavir, ténofovir) sont recommandés en première intention pour la prophylaxie. Un dépistage systématique chez tout patient au moment de la découverte d'une pathologie pouvant conduire à une immunosuppression spontanée ou induite par immunosuppresseurs et répété si besoin avant la mise en route des immunosuppresseurs. Il est recommandé un dépistage minimal par recherche de l'Ag HBs, Ac HBc, titrage Ac HBs et ADN VHB par PCR avec un test sensible si un marqueur sérologique revient positif. En l'absence de marqueur viral B positif, une vaccination doit être proposée.

Gestion au quotidien du traitement anti-viral : aspects pratiques

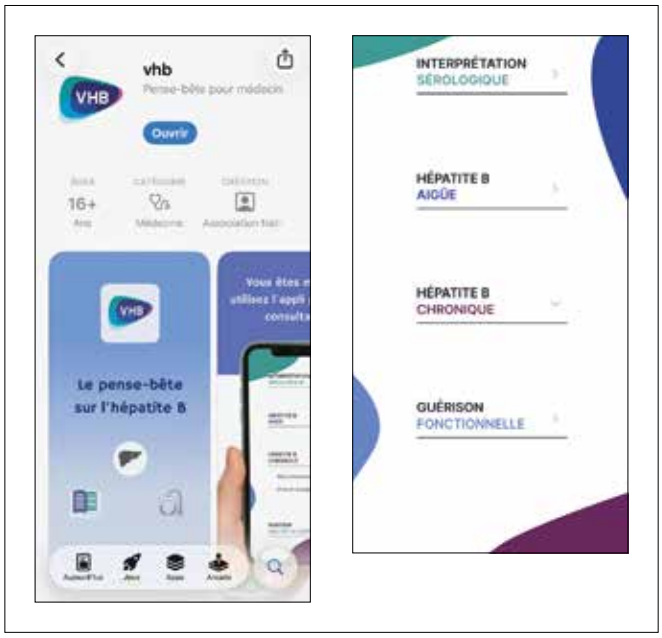
Le traitement de 1re intention se fait par un analogue nucléo-si(ti)dique de 2e génération en monothérapie : ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ou entécavir (ETV). Chez l'adulte, la dose de TDF est de 245 mg en 1 prise quotidienne avec de la nourriture et la dose d'ETV est de 0,5 mg/j en 1 prise quotidienne. En l'absence de différence d'efficacité démontrée entre l'ETV et le TDF, seules des situations cliniques particulières vont pouvoir orienter le choix vers l'une ou l'autre molécule. Le bilan initial et de suivi est détaillé dans l'encart 3.

Chez les patients porteurs chroniques d'une infection VHB +/- VHD non traités, il est préconisé de vérifier l'impact psychosocial de la maladie (stigmatisation, sexualité, projet parental, couverture sociale) et d'insister d'emblée sur l'importance de l'observance optimale du traitement anti-viral au long cours.

La réponse virologique complète correspond à un ADN du VHB indétectable à 1 an de traitement. La discordance entre un ADN du VHB devenu indétectable et des transaminases anormales doit faire rechercher une autre pathologie hépatique. En l'absence de réponse virologique complète, une évaluation approfondie est nécessaire et un renforcement de l'observance en intégrant la personne dans un programme d'Éducation Thérapeutique si celui-ci est disponible.

La cause la plus fréquente d'une re-positivation de l'ADN du VHB est une mauvaise observance au traitement. En cas de re-positivation de l'ADN du VHB< 2 log UI/ml avec transaminases normales, il faut renforcer l'observance, ne pas modifier le traitement et vérifier l'ADN du VHB 1 à 2 mois après. En cas de re-positivation de l'ADN VHB est> 2 000 UI/ml sans mutations de résistance à l'ETV, un switch ETV/TDF peut être proposé ou une bithérapie TDF+ ETV (1 mg) en cas

Images : application VHB ANGH



ATELIERS

Encart 3 : Bilan initial et de suivi d'une hépatite chronique virale traitée

Bilan initial d'une hépatite chronique virale B (Ag HBs positif, Ac HBs négatifs, Ac HBc positif)

- Ac / Ag HBe
- Enzymes hépatiques et bilirubine
- ADN viral B
- NFS TP INR albumine bilirubine
- Sérologies VIH VHC Delta **VHA**
- Clairance de la créatinine, phosphorémie, calcémie
- FIBROSCAN* ou autre test non invasif (***La biopsie hépatique n'est pas recommandée comme examen de première intention***)
- Echographie hépatique
- Score PAGE-B
- scores Child-Pugh et MELD en cas de cirrhose
- **questionnaires AUDIT et AUDIT-C pour le dépistage de la consommation excessive d'alcool**
- **dépistage des co-morbidités métaboliques**

En première intention, l'AFEF recommande l'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée (FibroScan®) pour le dépistage non invasif de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale cliniquement significative. Chez les patients atteints d'une fibrose avancée, la mesure de l'élasticité hépatique et splénique sont recommandées afin d'évaluer la probabilité d'hypertension portale cliniquement significative selon les seuils proposés par Baveno VII.

Bilan de suivi (semestriel) d'une hépatite chronique virale B traitée

- Enzymes hépatiques et bilirubine
- NFS TP INR albumine bilirubine
- Clairance de la créatinine, phosphorémie, calcémie
- ADN viral B
- Dosage quantitatif de l'Ag HBS (annuel)
- Score PAGE-B
- FIBROSCAN (annuel)
- Echographie hépatique et AFP semestriels (si cirrhose ou score PAGE élevé)
- Dépistage annuel des comorbidités ayant une incidence sur l'indication du traitement antiviral ou l'aggravation de la fibrose hépatique, telles que la consommation d'alcool, les facteurs de risque métaboliques (surpoids/obésité, hypertension artérielle, diabète) et les conduites à risque de contamination par VIH, VHC ou VHD.
- Chez les patients sous TDF, la survenue d'une tubulopathie est évaluée par le calcul du Taux de Réabsorption du Phosphore (TRP).

En cas d'hépatite delta associée, ajout de l'ARN VHD tous les 3 mois pendant le traitement.

Encart 4 : Protocole de coopération local (Centre Hospitalier de Perpignan)

Réalisation par un infirmier en lieu et place d'un médecin de consultations pré-thérapeutiques, pré-thérapeutiques, prescription des antiviraux et des examens biologies puis suivi clinique et biologique des patients porteurs d'hépatite B chronique, traités et non traités.

Critères de non-inclusion

1. Femme enceinte ou sans contraception efficace
2. Présence de co-infection VHC et/ou VIH et/ou VHD
3. Présence d'insuffisance rénale sévère (DFGe< 30 ml/min/m^2)
4. Présence d'une comorbidité mal contrôlée (alcool, diabète, obésité)
5. La maladie hépatique est sévère (Fibrotest≥ 0,58 ou Fibromètre≥ 0,786 ou Fibroscan> 10 KPA)
6. Le patient est en échec d'un ancien traitement antiviral B

Actes dérogatoires

1. Réalisation de consultations diagnostique et pré-thérapeutique
2. Prescription IDE des antiviraux de l'hépatite B et d'examens biologiques
3. Réalisation du suivi clinique et biologique du patient traité
4. Réalisation du suivi clinique et biologique du patient non traité
5. Suivi des résultats biologiques du patient.

de maladie hépatique sévère. En cas de traitement par TDF, la solution proposée est une bithérapie TDF+ETV.

En l'absence de facteur de risque et de cirrhose, des alternatives à la consultation médicale spécialisée en présentiel peuvent être envisagées : téléconsultation, consultation d'Infirmi(er)ère en Pratiques Avancées, suivi alterné médecin spécialiste / médecin généraliste. Le suivi du traitement antiviral B nécessite un bilan biologique (encart 4) et une consultation semestrielle, médicale ou infirmière, dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique validé par l'ARS ou *via* un protocole de coopération interprofessionnelle infirmier/médecin (encart 4). Une application récente pour smartphone VHB a été développée en 2025 par l'ANGH et est disponible sur ANDROID et APPLE STORE. Elle prend en compte les dernières recommandations et permet, après avoir saisi les données du patient, d'obtenir un conseil sur l'indication ou non d'un traitement et sur la surveillance nécessaire.

Conclusions

L'hépatite chronique B est une maladie chronique sans perspective actuelle de traitement curatif. Les traitements actuels sont uniquement suspensifs, ne concernaient qu'un tiers des patients et s'inscrivent dans la durée, avec une compliance indispensable qui sera toujours à évaluer. Le nombre de patients traités devrait fortement augmenter selon les recommandations 2026 de l'AFEF. Des traitements curatifs seront probablement disponibles à l'avenir (en cours d'évaluation), ce qui permettra de traiter tous les patients, avec un début et une fin de traitement programmés. Le traitement de l'hépatite Delta progresse également. Actuellement, le seul traitement préventif efficace est la vaccination universelle contre l'hépatite B, qui prévient l'hépatite B et par ricochet l'hépatite Delta.

Références

1. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf
2. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324682/fr/prise-en-charge-des-personnes-infectees-par-les-virus-de-l-hepatite-b-c-ou-d#toc_1_3_2
3. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/recommandations_vhb_2023_09_21.pdf
4. AFEF recommandations françaises pour l'optimisation de la prise en charge des hépatites chroniques B et delta, Paris 4-5 février 2026 (in press).
5. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2025. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827825001746?dgcid=author#sec6
6. Ghany MG, Pan CQ, Lok AS, *et al*. AASLD/IDSA Practice Guideline on Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology (Baltimore, Md.). 2025:01515467-990000000-01416. doi:10.1097/HEP.0000000000001549.

5

Les cinq points forts

- Le traitement de l'hépatite B concerne actuellement un tiers des patients infectés et repose sur des critères de fibrose, d'ALAT et de charge virale B.
- Le traitement de l'hépatite chronique virale B repose sur 2 molécules orales à prise quotidienne unique au long cours.
- Le dépistage de l'hépatite D(elta) est à réaliser chez tous les patients ayant une hépatite chronique virale B.
- Le traitement de l'hépatite chronique delta repose sur un traitement injectable quotidien au long cours (bulévirtide) associé ou non à l'interféron pégylé.
- Le seul traitement préventif efficace au long terme des hépatites B et D est la vaccination anti-virale B.

NOTES

Diagnostic et prise en charge des manifestations dermatologiques dans les MICI

Sarah GUÉGAN

Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, AP-HP Centre -123 boulevard de Port-Royal - 75014 PARIS (France)
et Université Paris Cité, Paris

sarah.guegan@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales dermatoses associées aux MICI ou à leurs traitements
- Connaître les traitements des principales dermatoses et les mesures préventives
- Savoir quand interrompre ou adapter le traitement de la MICI
- Savoir quand référer un patient au dermatologue

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS CLÉS

Psoriasis, Maladie de Verneuil, Pyoderma gangrenosum.

ABRÉVIATIONS

MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
IgA : immunoglobuline A
TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Diverses manifestations dermatologiques peuvent accompagner les MICI : lésions granulomateuses spécifiques de la maladie de Crohn (MC), dermatoses réactionnelles (aphtose, dermatoses neutrophiliques, vascularites), maladies auto-immunes ou dysimmunitaires cutanées associées, effets secondaires des traitements de la MICI (1). Elles doivent être connues du gastro-entérologue et nécessitent habituellement une prise en charge coordonnée avec le dermatologue.

Lésions granulomateuses spécifiques

Elles ne sont observées qu'au cours de la MC et sont caractérisées par la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse (mis en évidence dans 1 tiers à la moitié des cas par la biopsie cutanée ou muqueuse). Elles peuvent toucher la région anopérinéale, vulvaire et la zone orofaciale (lésions de contiguïté), beaucoup plus rarement la peau à distance des extrémités du tube digestif (1). Les lésions anopérinéales, les plus fréquentes, peuvent précéder la maladie digestive luminale et évoluent par poussées souvent indépendantes de la MICI. Elles sont variées : œdème infiltré, fissures périanales, érosions aphtoïdes, ulcérations linéaires en coup de couteau à bordure végétante pseudotumorale, lésions polypoïdes fibreuses à type de pseudo-marisques, abcès se compliquant de fistules. Le diagnostic différentiel avec une maladie de Verneuil peut être difficile d'autant qu'il existe des formes associées. Les lésions génitales s'observent habituellement après plusieurs années d'évolution de la MC. Rarement, elles peuvent précéder les manifestations intestinales ou être isolées. Chez la femme, elles débutent par un œdème des lèvres induré et douloureux, souvent asymétrique, avec lymphangiectasies, et peuvent se compliquer d'érosions voire d'ulcérations plus ou moins profondes, volontiers linéaires en coup de couteau, voire d'abcès. Les lésions orofaciales sont caractérisées par le même type de symptomatologie : œdème muqueux initialement fluctuant puis permanent, chéilite asymétrique et fissuraire granulomateuse, infiltration et hyperplasie en « pavé » (cobblestone) de la muqueuse jugale, perlèche, érosions et ulcérations

intrabuccales linéaires, lésions polypoïdes de la muqueuse buccale, atteinte gingivale infiltrée avec parondotopathie sous-jacente. Les lésions cutanées dites de « Crohn métastatique » peuvent être également extrêmement polymorphes : maculo-papules, plaques indurées, lésions nodulaires, lésions acnéiformes et pustuleuses. La biopsie cutanée permet de poser le diagnostic.

Le traitement de ces atteintes spécifiques de MC souvent réfractaires peut être difficile et nécessiter une intensification thérapeutique chez les patients présentant une atteinte luminale pré-existante bien contrôlée.

Dermatoses réactionnelles

Aphtose buccale

L'aphtose buccale accompagne les poussées de la maladie digestive. Il s'agit d'une aphtose commune le plus souvent : lésions à fond beurre frais avec halo inflammatoire de 3 à 9 mm de diamètre, qui peut être plus rarement bipolaire voire tripolaire (buccale, génitale, anale). Les lésions aphtoïdes chroniques doivent faire éliminer des lésions spécifiques de MC. Les différentes biothérapies (anti-TNFalpha, anti-IL12/IL23) sont très efficaces sur ce type d'atteinte.

Érythème noueux

L'érythème noueux est plus fréquent chez la femme et au cours de la MC, notamment en cas d'atteinte colique isolée (2). Il accompagne le plus souvent les poussées de la MICI mais peut être inaugural. Il est caractérisé par des nodules inflammatoires douloureux enchâssés dans le derme, de 1 à 5 cm de diamètre et qui évoluent avec les teintes de la biligénie. Ces nodules siègent le plus souvent aux membres inférieurs dans la région prétibiale, mais peuvent toucher également les membres supérieurs. L'histologie met en évidence une panniculite septale avec infiltrat inflammatoire neutrophilique périvasculaire. Le traitement repose sur le repos.

Dermatoses et maladies neutrophiliques

Il s'agit de diverses manifestations cutanées ou viscérales qui ont comme caractéristique commune en histologie un infiltrat presque exclusivement constitué de polynucléaires neutrophiles alors même qu'aucun germe n'y est retrouvé (1). L'antibiothérapie reste sans effet sur l'évolution de ces lésions qui régressent en général de façon spectaculaire sous corticothérapie ou biothérapie anti-TNFalpha/ anti-IL12/IL23.

Pyoderma gangrenosum

Le pyoderma gangrenosum est la 2e manifestation la plus fréquente au cours d'une MICI après l'érythème noueux (2). Dans environ un tiers des cas, il évolue de façon indépendante de la MICI. Il survient plus fréquemment chez les femmes, les patients d'origine africaine, en cas de pancolite ou de stomie permanente. Il se caractérise par une ulcération d'extension rapide et centrifuge, avec clapiers purulents et bourrelet inflammatoire périphérique douloureux. Il peut être unique ou multiple, et prédomine aux membres notamment inférieurs. L'histologie met en évidence un infiltrat dermique dense à polynucléaires neutrophiles. Les anti-TNFalpha ou anti-IL12/23 sont à proposer en première intention, mais le pyoderma gangrenosum ne répond pas toujours au traitement de la MICI, et une corticothérapie par voie générale peut s'avérer nécessaire.

Syndrome de Sweet

Il évolue le plus souvent parallèlement à la MICI. Il se caractérise par de la fièvre, des arthralgies et des lésions papuleuses érythémateuses confluentes en plaques, qui sont volontiers pustuleuses. Elles prédominent au visage, cou, membres supérieurs et moitié supérieure du tronc. Est classiquement associé un syndrome inflammatoire biologique avec élévation des polynucléaires neutrophiles. L'histologie met en évidence un œdème sous-épidermique et un infiltrat dermique dense à polynucléaires neutrophiles sans vascularite associée. Le traitement de la MICI ou la corticothérapie par voie générale permettent la disparition des symptômes.

Syndrome arthrocutané lié aux affections digestives

Il associe fièvre, arthralgies et myalgies, arthrites périphériques et conjonctivite et éruption cutanée. L'atteinte cutanée est caractérisée par des pustules non folliculaires sur base érythémateuse, de 2 à 8 mm de diamètre, qui peuvent toucher membres supérieurs et inférieurs, tronc, cuir chevelu. Le traitement de la MICI et une corticothérapie par voie générale permettent en règle générale la disparition des symptômes.

Vascularites

Les vascularites sont rares au cours des MICI. Elles peuvent être de plusieurs types. Une vascularite leucocytoclasique avec ou sans dépôt d'IgA peut accompagner une poussée de la maladie digestive. Des formes de panartérite noueuse purement cutanée ont également été rapportées en association avec les MICI. Elles se manifestent par une vascularite granulomateuse profonde avec nodules sous-cutanés inflammatoires, lésions purpuriques et livedo, arthralgies, myalgies, neuropathie périphérique. Enfin, il peut survenir une vascularite leucocytoclasique d'origine médicamenteuse secondaire au traitement notamment par anti-TNFalpha (3). Le traitement de la MICI permet en règle générale la disparition des symptômes. La corticothérapie par voie générale et la dapsone peuvent être également proposées.

Maladies auto-immunes ou inflammatoires associées

Psoriasis

Le psoriasis est plus fréquent chez les patients atteints de MICI que dans la population générale, ainsi que dans les familles de patients atteints de MICI. Des facteurs génétiques communs pourraient expliquer ces associations. Le psoriasis se manifeste sous forme de lésions en plaques érythémato-squameuses ou pustuleuses touchant coudes, genoux et jambes, lombes et fesses, cuir chevelu, zones palmo-plantaires. Il évolue de façon totalement indépendante des poussées digestives de la MICI.

Hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil

L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil est une dermatose inflammatoire dont le diagnostic est clinique. Elle se manifeste par des nodules inflammatoires et des abcès

pouvant se fistuliser à la peau, des comédons et cicatrices hypertrophiques ou cribriformes, dans des zones spécifiques (aisselles, zone sous mammaire, pubis et plis inguinaux, fesses). C'est l'un des diagnostics différentiels de l'atteinte spécifique de MC au niveau génital et ano-périnéal. Mais elle peut être également associée à la MICI (4). Son traitement est médico-chirurgical et repose sur l'emploi d'antibiotiques et de biothérapies (anti-TNFalpha à forte dose notamment).

Effets secondaires des traitements

Les traitements anti-TNFalpha, sont responsables d'éruptions cutanées psoriasiformes (5), eczématiformes ou lichéniennes, de vascularites, d'infections cutanées et exposent à un sur-risque de cancers cutanés (1). Les anti-JAK augmentent le risque d'infections cutanées et de cancers cutanés.

Conclusion

Les diverses manifestations dermatologiques qui accompagnent les MICI peuvent être sources d'altération de la qualité de vie des patients, parfois alors même que la maladie digestive est bien contrôlée. Elles peuvent évoluer de façon indépendante de l'atteinte digestive et nécessiter une modification thérapeutique voire dans certains cas, une intensification thérapeutique. Le dialogue entre gastro-entérologue et dermatologue est le garant d'une prise en charge optimale coordonnée.

Références

1. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. J Am Acad Dermatol. 2013;68:211.e1-33; quiz 244-6
2. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, *et al.* Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. Medicine. 2008; 87:281-93.
3. Rasmussen C, Abitbol V, El Karoui K, Bourrier A, Paule R, Vuitton L, *et al*. IgA vasculitis in patients with inflammatory bowel disease: new insights into the role of TNF-α blockers. Rheumatology (Oxford). 2022;61:1957-1965
4. Dumont LM, Landman C, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J, Seksik P, *et al.* Increased risk of permanent stoma in Crohn's disease associated with hidradenitis suppurativa: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52:303-310.
5. Maronese CA, Valenti M, Moltrasio C, Romagnuolo M, Ferrucci SM, Gilliet M, *et al*. Paradoxical Psoriasis: An Updated Review of Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment Options. J Invest Dermatol. 2024;144:2364-2376.

5

Les cinq points forts

- Les manifestations cutanéo-muqueuses constatées au cours des MICI peuvent être responsables d'une altération de la qualité de vie des patients.
- Les atteintes spécifiques de maladie de Crohn touchant les extrémités du tube digestif peuvent être évolutives même en cas d'atteinte luminale bien contrôlée et nécessiter une optimisation du traitement de la MICI.
- Les manifestations cutanées réactionnelles satellites des MICI type érythème noueux, aphtose, dermatoses neutrophiliques traduisent habituellement une activité de la MICI sous-jacente et sont sensibles au traitement spécifique de la MICI.
- L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil peut être associée à la MICI ; elle est sensible aux anti-TNFalpha à fortes doses.
- Parmi les effets secondaires cutanés les plus fréquents des traitements des MICI, il faut retenir les éruptions paradoxales psoriasiformes et eczématiformes ainsi que les infections cutanéo-muqueuses ; un traitement topique/oral spécifique permet le contrôle des symptômes dans la plupart des cas.

NOTES

TIPMP : les pièges du diagnostic et de l'évaluation du risque de dégénérescence

Bertrand NAPOLÉON

Hôpital Privé Jean Mermoz, Ramsay Santé - 55 avenue J Mermoz - 69008 LYON (France)

dr.napoleon@wanadoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les situations diagnostiques difficiles et les pièges diagnostiques
- Connaître la place de l'IRM et de l'échoendoscopie bilio-pancréatique pour le diagnostic et la surveillance
- Savoir préciser le risque de transformation maligne
- Savoir adapter le rythme de surveillance
- Connaître les indications chirurgicales

LIENS D'INTÉRÊTS

Session de formation pour Maunakéa Technologies et pour Olympus.

MOTS CLÉS

TIPMP ; Sténose ; Sonovue.

ABRÉVIATIONS

PK : pseudokyste
EE : échoendoscopie
CS : cystadénome séreux
ACE : antigène carcinoembryonnaire
TIPMP : tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse du pancréas
NGS : Next Generation Sequencing
DHG : dysplasie de haut grade
OR : odd ratio

Introduction

Les tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) sont des lésions fréquentes, souvent découvertes fortuitement, dont la prise en charge repose sur un équilibre entre, le risque de transformation maligne, réel mais souvent surestimé, et le risque d'une chirurgie pancréatique potentiellement lourde.

Les difficultés majeures concernent le diagnostic différentiel, la surinterprétation des critères morphologiques, l'adaptation de la surveillance dans le temps.

Les pièges du diagnostic

Trois situations différentes peuvent poser problème :

1. La dilatation du canal principal +/- des canaux secondaires sans calculs/calcifications

Dans cette situation, le challenge est de différencier une sténose canalaire avec obstruction et dilatation d'amont d'une dilatation progressive du canal liée dans la TIPMP à la sécrétion de mucus qui entraîne un défaut de vidange canalaire avec dilatation secondaire. Cela impose la réalisation d'une IRM pancréatique avec séquence de Wirsungo-IRM.

La sténose est affirmée par l'IRM

Dans cette situation le canal principal est suivi de l'ampoule jusqu'à la sténose puis disparaît avant de réapparaitre dilaté. Il faut en priorité éliminer une sténose tumorale.

- En l'absence de masse tissulaire décelable en IRM/scanner une échoendoscopie (EE) est impérative pour détecter ce qui peut être une petite tumeur infracentimétrique qui ne sera pas visible par les autres méthodes diagnostiques. Si un petit syndrome tumoral est mis en évidence, il peut être ponctionné, voire un geste chirurgical envisagé d'emblée suivant le tableau clinique.
- Si aucune tumeur n'est visualisable en EE mais que la sténose est confirmée, il faut prendre en compte l'historique du patient. Les principales causes de sténose sans tumeur sont la pancréatite chronique (PC) non encore calcifiée et la sténose post pancréatite aiguë (traumatique ou non). Les anomalies associées (canal irrégulier, atrophie parenchymateuse...) et l'historique du patient seront déterminants.
  - En cas de sténose isolée et d'absence d'antécédent de pancréatite ou de traumatisme abdominal significatif, une sténose tumorale doit être crainte. Deux attitudes peuvent se défendre : une chirurgie de principe (que l'on proposera plus volontiers si la sténose est distale), un contrôle d'EE précoce (2 mois) en centre expert.
  - En cas d'antécédent de PA ou de traumatisme abdominal, une sténose cicatricielle est possible et une EE à 2/3 mois en centre expert peut être proposée.
  - En cas d'anomalies parenchymateuse ou canalaires compatible avec une PC un contrôle précoce à 3 mois par IRM ou EE sera prudent.

La dilatation concerne l'ensemble du canal principal

Une sténose au niveau de la grande ou de la petite caroncule (sur divisum) est plus difficile à affirmer. Si le canal principal est également dilaté dans son trajet intra-ampullaire ou si d'autres éléments évocateurs sont présents (matériel non calcifié endocanalaire, polypes ou épaississement de paroi...) la TIPMP est le plus probable. La duodénoscopie peut alors objectiver l'issue de mucus par la papille ouverte. Quand le doute persiste, il faut envisager une wirsungographie par CPRE. Quand la sténose est présente, le cathétérisme est difficile, voire impossible sans précoupe alors que l'on pénétrera facilement dans le canal dilaté de la TIPMP.

2. La dilatation du canal principal +/- des canaux secondaires avec calculs/calcifications

Cette présentation évoque la PCC mais ne permet pas de l'affirmer. Il est classique de retrouver dans certaines TIPMP des calculs liés à la calcification des gouttelettes de mucus sécrétées par la muqueuse pathologique.

Dans cette situation, certains éléments seront plus en faveur de la TIPMP (atteinte segmentaire *vs.* diffuse, aspect kystique de la dilatation des canaux secondaires, petite taille des calculs, présence de matériel endocanalaire non calcifié...). Néanmoins aucun critère n'est pathognomonique. C'est là encore la présence ou non d'une sténose qui doit être recherchée. En l'absence de sténose c'est une TIPMP. Si la sténose est formelle, le plus probable est la PCC.

Dans les cas où il est difficile d'affirmer ou d'exclure la sténose, il est prudent de prendre un avis d'expert avec wirsungographie rétrograde éventuelle. Dans les situations les plus complexes où un geste chirurgical reste discuté, une wirsungoscopie peut s'envisager pour rechercher une lésion de TIPMP dans le canal pancréatique principal.

3. La présence d'un ou plusieurs kystes pancréatiques sans dilatation du canal pancréatique principal [1-8]

Deux éléments sont particulièrement évocateurs d'une TIPMP : la communication avec le canal principal et le caractère multifocal.

La communication avec le canal pancréatique principal

Quand elle est présente de manière indiscutable en IRM ou en EE, le diagnostic de TIPMP est très probable. Le seul diagnostic différentiel est celui de PK communicant.

- Cette hypothèse sera éliminée d'emblée en l'absence de passé de pancréatite aiguë ou de pancréatite chronique et d'anomalie parenchymateuse en IRM ou en EE.
- Le problème est plus complexe chez des patients ayant eu une pancréatite aiguë. Si le kyste n'est pas présent lors des premiers examens réalisés pour le bilan de la PA, s'il disparaît secondairement ou s'il ne se reproduit pas après ponction on peut affirmer le PK. Si l'amylase intrakystique est très basse (< 250) on peut exclure le PK. Dans les autres cas il faudra utiliser les techniques les plus spécifiques (cf. *infra*) pour affirmer le diagnostic de TIPMP.

Le caractère multifocal

Il est très en faveur d'une TIPMP des canaux secondaires. On se méfiera cependant de la nature d'un volumineux kyste, s'il n'est pas clairement communicant, associé à des petites dilatations de collatérales. Dans cette situation, le diagnostic de TIPMP des canaux secondaires doit effectivement être retenu pour ce qui est des dilatations des collatérales communicantes. En revanche, pour le volumineux kyste sans communication évidente l'hypothèse d'une tumeur kystique autre en particulier d'un cystadénome séreux est tout à fait possible. Après 60 ans, la présence concomitante d'un cystadénome séreux et d'une TIPMP est effective dans 15 à 20 % des cas. En l'absence de nodule mural, les données morphologiques ne permettent pas de trancher formellement. Des lésions micro et macro kystique ou macro kystique peuvent correspondre aussi bien à une TIPMP qu'à une tumeur kystique d'autre nature. L'EE avec ponction sera déterminante si le string test est positif (liquide visqueux= lésion mucineuse) ou la cytologie concluante. Les dosages biochimiques incluant l'amylase, l'ACE et le glucose sont en revanche insuffisamment spécifiques. Le résultat de ces dosages ne fera partie que d'un faisceau d'arguments. Quand l'impact du diagnostic est fort (discussion d'une chirurgie, long suivi chez un patient jeune...) il faudra envisager l'un des trois examens très hautement spécifiques (spécificité≥ 97 %) que sont la microscopie confocale, l'analyse moléculaire par NGS (Next Generation Sequencing) et la microbiopsie intrakystique.

Les pièges de l'évaluation du risque de dégénérescence

Les risques de dégénérescence d'une TIPMP sont doubles : dans les lésions canalaires, dans le parenchyme. L'évaluation du risque réel reste sujet à débat. Il y a une dizaine d'années le risque de développer un adénocarcinome endocanalaire à 5 ans était évalué à 50 % pour les TIPMP canal principal ou mixte et à 3 % pour les TIPMP canal secondaire. Ce risque est probablement beaucoup plus faible car l'incidence des TIPMP s'avère beaucoup plus élevé qu'initialement suspecté. Néanmoins ce risque justifie d'une surveillance des patients porteurs de TIPMP et qui seraient éligibles à une chirurgie d'exérèse pancréatique prophylactique. Plusieurs recommandations ont été publiées ces dernières années pour définir les facteurs de risques et les modalités de surveillance. Les critères de Kyoto définis en 2012 puis 2017 ont été mis à jour en 2024. D'autres critères seront probablement ajoutés dans les recommandations à venir.

Dans la dernière mise à jour, [9] certains points sont à souligner :

La prise en charge reste basée sur deux types de critères : les critères à haut risque de dégénérescence et les critères d'inquiétude

- Les critères à haut risque sont au nombre de 4 mais leur importance est relativisée :

  L'ictère et la masse solide pancréatique restent très inquiétants et doivent faire envisager une chirurgie.

  Le risque de la présence d'un nodule mural ou d'une dilatation du canal de Wirsung se précise : un nodule mural≥ 10 mm a un OR de 7,9 et 67 % de probabilité pour qu'il existe une lésion au moins en dysplasie de haut grade (DHG) alors que la dilatation du canal de Wirsung≥ 1 cm a beaucoup moins d'impact avec un OR entre 1,06 et 1,76.

- Les critères d'inquiétude se complètent (cf. tableau 1)

  Un des critères apparus est la présence d'un épaississement pariétal. Un autre élément nouveau est l'importance du nombre des critères d'inquiétude : en présence d'au moins 2 critères d'inquiétude, une baisse de la survie globale [OR= 2,38 (*vs.* 1,43)] a été observée. Ce point nécessite une confirmation et plus de précision…

Les pièges que l'on peut rencontrer concernent les critères à haut risque ou d'inquiétude basés sur des données morphologiques

Le nodule mural

C'est probablement le sujet le plus important. Les critères utilisés dans les différentes recommandations concernent des nodules mis en évidence et évalués en IRM. La France est un cas à part du fait du nombre et de la qualité des échoendoscopistes. Le dépistage de nodules muraux est fréquemment fait en EE sur des lésions infracentimétriques non vues en IRM. De ce fait, le risque est de surévaluer la présence d'un nodule mural. En effet plusieurs situations peuvent donner des images trompeuses : l'existence de goutte de mucus, l'addition de cloisons au niveau de croisement de kystes, des zones pseudo-nodulaires de parenchyme sain au contact d'une dilatation kystique… d'une manière générale il faut garder en tête qu'en-dessous de 10 mm, il n'y a aucune urgence à opérer et qu'il faut avant tout être certain de la présence d'un vrai nodule mural tissulaire.

Pour trancher, l'EE de contraste avec injection de « Sonovue » est très utile en particulier pour différencier nodule tissulaire et gouttelette de mucus. La présence d'une microvascularisation est bien sûr spécifique d'une lésion tissulaire.

En cas de doute avec les autres images trompeuses, il est prudent de recontrôler l'EE (entre 3 et 6 mois en fonction de l'aspect) en demandant un avis d'expert.

L'épaississement pariétal

Introduit comme critère d'inquiétude dans la mise à jour récente des critères de Kyoto, il pose les mêmes problèmes que le nodule mural. Un amas de mucus collé à la paroi va donner un épaississement potentiellement suspect. Là encore l'injection de « Sonovue » peut permettre de trancher et/ou un avis d'expert à demander en cas de doute.

La dilatation canalaire passive

Comme indiquée plus haut, l'importance de la taille de la dilation du canal de Wirsung a été très relativisée dans la dernière mise à jour. Beaucoup plus que la taille en EE c'est la présence de matériel endocanalaire tissulaire vascularisé qui sera déterminante pour envisager une chirurgie. Deux situations restent cependant difficiles :

Tableau 1

Indications relatives à une résection chirurgicale (européennes 2018)	Critères d'inquiétude (IAP Kyoto 2023)
• Pancréatite aiguë secondaire à la TIPMP • Taux CA19-9 sérique > norme supérieure • Apparition d'un diabète récent • Taille de la lésion principale **> 40 mm** • Nodule mural prenant le contraste < 5 mm • Diamètre CPP ≥ 5 mm et < 10 mm • Croissance de la lésion kystique **> 5 mm/an**	• Épisode(s) de pancréatite aiguë • Taux CA19-9 sérique > norme supérieure • Apparition ou **déséquilibre d'un diabète dans l'année qui précède** • Taille de kyste de ≥ **30 mm** • Nodule mural prenant le contraste < 5 mm • Diamètre CPP ≥ 5 mm et < 10 mm • Croissance de la lésion kystique ≥ **2,5 mm/an** • Épaississement ou prise de contraste d'une paroi kystique • Changement abrupt de diamètre du CPP avec une atrophie pancréatique distale • Adénopathie mésentérique

European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, Gut 2018; Kyoto Guidelines IAP, Pancreatology 2024

- La dilatation du canal principal est indiscutable mais associée à une large dilatation d'un canal secondaire sans lésion endocanalaire vascularisée visible. Le diagnostic peut alors hésiter entre une TIPMP canal secondaire avec dilatation passive du canal principal lié à l'évacuation du mucus ou à une TIPMP mixte. Dans cette situation une wirsungoscopie peut parfois se discuter. Le risque de PA secondaire étant significatif (> 5 %), il faudra bien peser les indications en privilégiant des dilatations≥ 10 mm et en excluant les dilatations « suspendues » qui ne seraient atteignables avec le wirsungoscope qu'en traversant une portion de canal non dilaté.
- La dilation concerne l'ensemble du canal principal sans lésion endocanalaire vascularisée visible. S'il s'agit bien d'une TIPMP canal principal (cf. *supra*), une wirsungoscopie peut se discuter pour mettre en évidence la localisation de la lésion sécrétante et pour préciser ainsi le geste chirurgical à discuter.

Conclusion

La prise en charge des TIPMP reste un problème délicat. Les examens les plus spécifiques (analyse de l'ADN intrakystique, microscopie confocale) seront à effectuer en cas de doute diagnostique. Pour l'évaluation du risque néoplasique l'EE avec produit de contraste est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour trancher entre mucus et structure tissulaire (paroi épaissie ou nodule mural). La décision de chirurgie doit être évaluée en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités, du risque opératoire, des symptômes éventuels et des critères de gravité. En l'absence de tumeur pancréatique vraie, le critère le plus « inquiétant » dans une TIPMP des canaux secondaires est le nodule mural≥10 mm. Dans une TIPMP du canal principal c'est la présence d'un épaississement pariétal ou d'un nodule mural qui sera le plus inquiétant (et non le diamètre du canal). En cas de doute il n'y a pas d'urgence à opérer. Un avis d'expert et/ou une RCP spécialisée est à privilégier.

Pour la surveillance les recommandations restent basées sur des niveaux de preuve faibles. C'est souvent la taille de la plus grosse lésion qui détermine le rythme de surveillance et les examens à privilégier. En cas de critère d'inquiétude l'EE+/- contraste devra être utilisée alternativement avec l'IRM. En présence de plusieurs facteurs d'inquiétude une discussion en RCP spécialisée est à envisager. Cependant, des données supplémentaires sont en attente dans cette hypothèse et permettront de mieux affiner la prise en charge.

Références

1. Jaïs B, Rebours V, Malleo G *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* 2016; 65:305-12
2. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804.
3. Li SY, Wang ZJ, Pan CY, *et al*. Comparative Performance of Endoscopic Ultrasound-Based Techniques in patients with pancreatic cystic lesions: A Network Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2023; 118:243-255.
4. Paniccia A., Polanco PM, Boone Ba *et al.* Prospective, Multi-Institutional, Real-Time Next-Generation Sequencing of Pancreatic Cyst Fluid Reveals Diverse Genomic Alterations That Improve the Clinical Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2023; 164: 117-133
5. Facciorusso A, Kovacevic B, Yang D *et al.* Predictors of adverse events after endoscopic ultrasound-guided through the needle biopsy of pancreatic cysts: a recursive partitioning analysis. *Endoscopy* 2022; 54: 1158-1168
6. Napoleon B, Palazzo M, Lemaistre AI, *et al*. Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis. *Endoscopy* 2019;51:825-835.
7. Facciorusso A , Arvanitakis M, Crino S, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical and Technology Review. Endoscopy 2025; 57: 390–418
8. Pflüger MJ, Jamouss KT, Afghani E, *et al*. Predictive ability of pancreatic cyst fluid biomarkers: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology 2023; 22: 868-877.
9. Ohtsuka T., *et. al*. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreatology 2024; 24: pp. 255-270

5

Les cinq points forts

- Devant une dilatation du canal pancréatique principal, il faut en priorité éliminer par écho endoscopie une sténose qui pourrait être liée à une petite tumeur méconnue au scanner ou à l'IRM.
- En cas de TIPMP des canaux secondaires, l'association à un cystadénome séreux est observée chez 15 à 20 % des patients de plus de 60 ans.
- L'analyse moléculaire du liquide, la microscopie confocale et la biopsie intrakystique sont les 3 méthodes les plus spécifiques pour caractériser une tumeur kystique.
- Dans les TIPMP, l'accumulation des critères d'inquiétude augmente la probabilité d'une histologie avancée (au moins dysplasie de haut grade), le nodule mural supérieur à 10 mm constituant le critère le plus péjoratif.
- Une échoendoscopie de contraste doit être effectuée en cas de doute sur la nature d'un nodule mural ou d'un épaississement tissulaire dans une TIPMP.

NOTES

Atelier FMC-HGE : Du bon usage des explorations fonctionnelles anorectales

Charlotte DESPREZ

Service de Physiologie digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 ROUEN cedex (France)
charlotte.desprez@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir poser les indications des explorations fonctionnelles anorectales
- Savoir améliorer l'interprétation des résultats pour adapter les stratégies thérapeutiques
- Connaître leurs limites et leurs contre-indications

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Examen ; Manométrie anorectale ; Constipation ; Incontinence fécale.

ABRÉVIATIONS

EEA : échographie endo-anale
MAR : manometrie anorectale
SAE : sphincter anal externe
SAI : sphincter anal interne

Rappels sur la physiologie anorectale

Le **rectum** est séparé du côlon par la charnière recto-sigmoïdienne et est constitué de couches musculaires lisses à commande involontaire (système nerveux entérique et système nerveux autonome). Le **canal anal**, quant à lui, comprend deux sphincters d'origine embryologique différente : le sphincter anal interne (muscle lisse) et le sphincter anal externe (muscle strié). Le sphincter anal interne est sous contrôle du système nerveux autonome et du système nerveux entérique, tandis que le sphincter anal externe est sous contrôle du système nerveux somatique. Une à trois fois par jour, des ondes de contractions de forte amplitude et propagées tout le long du cadre colique vont entraîner l'arrivée de matières fécales au niveau du rectum. Cette arrivée de matières est responsable d'une élévation de la pression qui règne dans le rectum et donc d'une activation des barorécepteurs de la paroi rectale. Ce signal est transmis à l'aire corticale somesthésique, ce qui permet la perception du **besoin exonérateur**. Le sphincter anal interne va ensuite se relâcher, permettant l'analyse d'une partie du contenu intra-rectal par l'innervation sensitive riche de la partie haute du canal anal : c'est le **réflexe rectoanal inhibiteur**. Puis, grâce à ses propriétés viscoélastiques et par la relaxation de ses fibres musculaires lisses, le rectum va se distendre et s'adapter à son contenu, permettant de diminuer à nouveau la pression intra-rectale. La **continence** entre deux exonérations est permise grâce au maintien d'un gradient de pression en faveur des sphincters anaux interne et externe (système résistif). Lorsque la situation le permet, la **défécation** est induite par une inversion de ce gradient de pression (poussée abdominale initiale, contraction des fibres musculaires lisses de la paroi rectale et relaxation des sphincters du canal anal).

Toute dysfonction de la motricité anorectale, qu'elle soit d'origine neurologique, musculaire ou comportementale peut entraîner l'apparition d'une **constipation distale** et/ou d'une **incontinence fécale**. Diverses méthodes d'explorations fonctionnelles permettent d'évaluer les mécanismes à l'origine de ces pathologies invalidantes et de guider leur prise en charge (1). Cependant, chacun de ces tests mesure différentes fonctions anorectales liées au processus de continence et/ou de défécation, telles que les pressions propulsives rectales et résistives anales, le diamètre du canal anal, l'angulation anorectale ou encore l'activité électromyographique du sphincter anal (2). Il n'existe donc pas à l'heure actuelle d'« examen idéal anorectal » qui permet d'évaluer en une seule fois l'ensemble de ces paramètres.

Tableau 1 : les différents paramètres mesurés par les explorations anorectales

Fonction	Exploration	Résultat
Anus		
Motricité	Manométrie anorectale	Hypertonie anale (SAI), hypotonie anale (SAI), hypocontractilité anale (SAE)
	Électromyogramme du sphincter anal externe	Tracé neurogène en faveur d'un processus neuropathique Réduction du signal de moins de 20% ou renforcement du signal lors de la poussée : évocateur d'anisme
Anatomie	Échographie endo-anale	Défect, atrophie du SAI et du SAE
Innervation	Latences motrices terminales du nerf pudendal	Latence prolongée en faveur d'une neuropathie pudendale
Rectum		
Sensibilité	Manométrie anorectale	Hypersensibilité rectale, hyposensibilité rectale
Compliance	Manométrie anorectale	Compliance diminuée (microrectum), Compliance élevée (mégarectum)
Anatomie	Défécographie ou déféco-IRM	Prolapsus rectal extériorisé ou non, rectocèle Défaut de vidange rectale : évocateur de TFD
Unité anorectale		
Motricité	Manométrie anorectale	Anisme Défaut de propulsion rectale
	Test d'expulsion du ballonnet	Expulsion retardée ou absente : évocateur de TFD
Motricité et Anatomie	Défécographie ou déféco-IRM	Prolapsus rectal extériorisé ou non rectocèle, entérocèle, sigmoïdocèle, autres étages Défaut de vidange rectale : évocateur de TFD : Anisme : défaut d'ouverture du canal anal à la poussée, fermeture de l'angle anorectal à la poussée, empreinte du muscle pubo-rectal, Défaut de propulsion rectale : défaut de descente périnéale (<3 cm) à la poussée
Innervation	Manométrie anorectale (réflexe d'échantillonnage)	Absence de réflexe rectoanal inhibiteur

SAI : sphincter anal interne, SAE : sphincter anal externe, TFD : troubles fonctionnels de la défécation

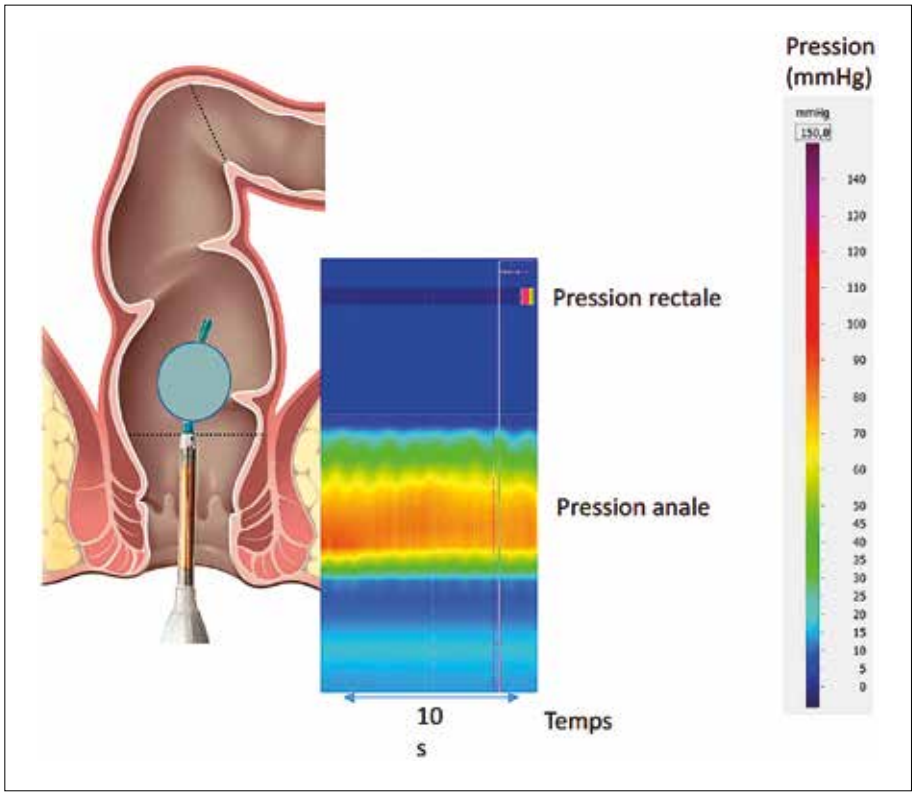
Le choix du clinicien sera donc guidé selon les symptômes présentés par le patient, l'examen clinique notamment périnéal et enfin le terrain. L'examen physique doit comprendre à minima un examen abdominal afin de rechercher des signes en faveur d'une pathologie digestive et si possible un examen neurologique, notamment des membres inférieurs, à la recherche d'une pathologie neurologique. Les différentes étapes de l'examen périnéal comprennent l'inspection de la région anale au repos et en poussée (fissure anale, pathologie hémorroïdaire, cicatrices résultant d'un traumatisme obstétrical ou d'une chirurgie, prolapsus rectal extériorisé ou extériorisable, distance ano-vulvaire, traces de selles ou dermite secondaire), l'évaluation de la sensibilité sacrée et enfin le toucher rectal (évaluation de la vacuité rectale, du tonus anal, de la contraction volontaire anale, de la relaxation anale lors de la poussée et des réflexes : clitorido-(bulbo)-anal, réflexe anal à la toux, réflexe anal à l'étirement). La présence de signes d'alarmes (modification récente du transit, altération de l'état général, rectorragie et/ou méléna) nécessitera la réalisation d'explorations spécifiques notamment endoscopiques.

Les différentes explorations fonctionnelles anorectales disponibles

Manométrie anorectale (MAR)

La manométrie anorectale correspond à une sonde placée à travers l'anus jusque dans le rectum et qui comprend plusieurs **capteurs de pression** au niveau du canal anal (figure 1). Un **ballonnet**, comprenant également un capteur de pression, est situé au bout de la sonde et placé dans le rectum (figure 1). La manométrie peut être réalisée *via* un système de perfusion à eau ou à air (faible nombre de capteurs de pressions au niveau anal) ou électronique (nombre élevé de capteurs, c'est la manométrie haute-résolution). Un lavement doit être effectué avant l'examen afin de vider le rectum et il est également conseillé de réaliser un toucher rectal avant l'examen afin de vérifier la vacuité du rectum et la bonne compréhension des manœuvres de poussée et de contraction anale par le patient. Cet examen est réalisé de manière standardisée (3) : après une période de repos permettant d'obtenir une stabilité des pressions anales (évaluation de la

Figure 1 : Manométrie anorectale haute-résolution



pression anale au repos), le patient réalise plusieurs **contractions volontaires** (évaluation de la contraction du sphincter anal externe), ainsi que des efforts de poussée abdominale pour **mimer une défécation** (évaluation de l'augmentation de pression rectale induite par la poussée et de la relaxation des sphincters anaux). Le gonflement du ballonnet au niveau rectal permet d'évaluer la présence du **réflexe rectoanal inhibiteur** (élévation transitoire de la pression rectale entraînant la relaxation du sphincter anal interne et une contraction du sphincter anal externe) et la **capacité rectale** (sensibilité rectale : volumes de première sensation, de besoin constant et volume maximal tolérable et évaluation de la compliance rectale à partir des pressions mesurées pour les différents volumes de distension). Le ballonnet intra-rectal peut également être gonflé également pour faciliter les efforts de défécation du patient.

La récente classification de Londres (3) a standardisé l'interprétation des données de la manométrie anorectale avec notamment l'évaluation des troubles :

- Du tonus (= pression de repos, concerne essentiellement le sphincter anal interne) et de la contractilité sphinctérienne anale (= sphincter anal externe) : on parle d'hypotonie anale si la pression de repos est inférieure à la limite inférieure de la normale, d'hypertonie anale si la pression de repos est supérieure à la limite supérieure de la normale et enfin d'hypocontractilité anale si l'amplitude de la variation de pression lors de la contraction volontaire est inférieure à la limite inférieure de la normale.
- De la sensibilité rectale : on parle d'hyposensibilité rectale si deux seuils de volume de sensation rectale (volume de 1re sensation, volume de besoin constant et volume maximal tolérable) sont supérieurs à la limite supérieure de la normale et d'hypersensibilité rectale si un volume de sensation rectale est inférieur à la limite inférieure de la normale (en dehors du volume maximal tolérable).
- De la coordination anorectale : diagnostic des troubles fonctionnels de la défécation (symptômes de constipation avec contraction paradoxale ou relaxation insuffisante des muscles du plancher pelvien= anisme, et/ou défaut de propulsion rectale lors des tentatives de défécation), nécessitant en plus de la manométrie la réalisation d'un test d'expulsion du ballonnet pour la confirmation du diagnostic, sinon une défécographie ou un électromyogramme du sphincter anal externe sera réalisée. Deux examens positifs parmi ceux-ci sont nécessaires pour le confirmer diagnostic de trouble fonctionnel de la défécation d'après les critères de Rome IV (4).
- Du réflexe rectoanal inhibiteur : l'absence de réflexe est pathologique.

Test d'expulsion du ballonnet (TEB)

Ce test simple évalue le **temps nécessaire à un patient pour évacuer du rectum un ballon** rempli de 50 ml d'air ou d'eau tiède, le sujet étant généralement en position assise sur une chaise percée. Le temps normal nécessaire pour expulser le ballon varie entre 1 et 3 minutes, selon la méthode utilisée (5). Cependant, si le TEB est anormal chez une grande partie des patients atteints de troubles fonctionnels de la défécation (anisme et/ou défaut de propulsion rectale), ce test peut également s'avérer normal chez ces patients en cas de compensation des difficultés d'évacuation par des efforts excessifs de poussée abdominale ou encore être anormal même chez les sujets asymptomatiques (1). De plus, la concordance des résultats du TEB et de la manométrie anorectale pour diagnostiquer les troubles fonctionnels de la défécation est faible, ce qui explique pourquoi ce test n'est pas utilisé comme test diagnostique unique et fait désormais partie de la classification de Londres pour l'interprétation des résultats de la manométrie anorectale, comme détaillé ci-dessus (3). Enfin, un test d'expulsion du ballonnet pathologique fait partie des critères prédictifs d'efficacité du biofeedback lorsque la rééducation périnéale est réalisée pour trouble fonctionnel de la défécation (3).

Les contre-indications de la manométrie anorectale et du test d'expulsion du ballonnet sont similaires : toute pathologie empêchant l'insertion de la sonde par l'anus (cancer anal, sténose anale, abcès anal, fissure anale, etc.) ou la réalisation d'une distension rectale (risque de perforation en cas de lésion rectale non traitée ou de chirurgie récente, patient à risque d'hémorragie).

Défécographie ou déféco-IRM

Ces techniques radiologiques évaluent de manière dynamique les changements morphologiques du rectum et du plancher pelvien lors d'un effort de défécation. L'enregistrement comprend trois périodes : repos, effort de poussée sans évacuation puis effort de défécation. Un lavement doit être effectué avant l'examen pour assurer la vacuité rectale. Une **opacification du rectum** (produit baryté pour la défécographie ou gel d'échographie pour l'IRM), du vagin et de la vessie sont réalisés juste avant le début de l'examen. Une opacification du grêle est généralement réalisée pour la défécographie. Elles permettent ainsi de détecter des **anomalies structurelles** (rectocèle, entérocèle, invagination intestinale, prolapsus rectal, trouble de la statique pelvienne des étages antérieur et moyen) et d'étudier des **paramètres fonctionnels** tels que l'angulation anorectale, l'ouverture du canal anal au repos et pendant l'effort, et l'évacuation du produit rectal (lavement baryté ou gel). Ces examens sont particulièrement utiles lorsque les résultats du TEB et de la MAR sont équivoques ou contradictoires (1), mais ces tests sont utilisés dans plusieurs établissements comme modalité principale pour identifier les troubles fonctionnels de la défécation (6). Associés à une mauvaise vidange rectale, un défaut d'ouverture du canal anal, une empreinte persistance du muscle puborectal ou encore la fermeture de l'angle anorectal lors des poussées suggèrent la présence d'un anisme, tandis que l'absence de descente périnéale suggère plutôt un défaut de propulsion rectale. La défécographie permet également de diagnostiquer des troubles de la statique périnéale qui peuvent être impliqués dans les troubles défécatoires. La défécographie par fluoroscopie est traditionnellement utilisée, mais la défécographie par résonance magnétique (déféco-IRM) est une technique plus récente qui présente des avantages tels qu'une meilleure résolution, l'absence de rayonnement, et une relecture dynamique possible après l'examen. En revanche, si la défécographie est effectuée en position assise, la déféco-IRM est réalisée dans une position défécatoire non physiologique (décubitus dorsal), avec probablement une moins bonne détection de troubles de la statique rectale (7,8). La défécographie est contre-indiquée en cas de grossesse ou de possibilité de grossesse (réalisation de l'examen la 1re semaine suivant les règles en cas d'absence de contre-indication). Les contre-indications de la déféco-IRM sont les contre-indications classiques de l'IRM (port de pacemaker, implant métallique, claustrophobie, etc.).

Échographie endo-anale (EEA)

L'EEA en 2-Dimensions permet d'évaluer l'**anatomie du complexe sphinctérien** (c'est-à-dire le SAI, le SAE et le muscle puborectal) en détectant l'atrophie, les cicatrices ou les défects (= rupture) partiels et complets des différents sphincters. Plus récente, l'EEA 3-Dimensions permet de mesurer de façon dynamique la longueur et le volume des sphincters (9). Les anomalies touchant le SAI et le SAE doivent être interprétées séparément et l'interprétation des lésions du SAE peut être difficile (7). Néanmoins, l'échographie endo-anale a une très bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic des lésions sphinctériennes. La présence de défects au niveau du SAE et du SAI est associée aux symptômes d'incontinence fécale dans la littérature (7). En raison de l'accès limité à l'EEA, d'autres techniques ont été développées, comme l'échographie transpérinéale et l'échographie vaginale, avec des preuves limitées (9). L'IRM endoluminale et externe est une technique non invasive qui peut également fournir des informations supplémentaires sur le plancher pelvien, avec une précision similaire à celle de l'EEA pour détecter les anomalies des sphincters anaux, mais son indication n'est quasiment jamais l'évaluation seule de l'appareil sphinctérien (9). Les contre-indications à l'échographie endo-anale sont les pathologies anales empêchant l'introduction de la sonde (sténose ou douleur anale).

Tests électrophysiologiques du périnée

Ces tests fournissent des informations sur l'**innervation motrice et sensorielle** de la région du plancher pelvien. Ils comprennent l'électromyographie, les latences motrices terminales du nerf pudendal, l'étude des réflexes bulbo(clitorido)-caverneux, les potentiels évoqués somesthésiques bulbo(clitorido-)corticaux et les potentiels évoqués moteurs. Les enregistrements électromyographiques de détection obtenus grâce à l'application d'une électrode au niveau du sphincter anal externe sont non invasifs et significativement corrélés aux pressions sphinctériennes du sphincter anal externe obtenues à l'aide de la MAR (2). L'électromyographie anale également est utilisée pour identifier la présence d'un anisme, lorsqu'une réduction du signal inférieure à 20 % ou au contraire un renforcement du signal est observé lors d'une tentative de défécation (11). L'ensemble de ces tests permettent de suspecter la présence d'une atteinte neurologique centrale ou périphérique en cas de dysfonction des sphincters anaux (10). En raison de leur accès limité et des doutes quant à leur impact sur la prise en charge des patients et leur précision (12), ces techniques sont à ce jour peu utilisées dans la pratique clinique et réservées aux centres experts. L'ensemble des guidelines s'accordent à **ne plus proposer ce type d'exploration qui n'a aucun impact sur la prise en charge en pratique**. Le seul intérêt est médico-légal. Les contre-indications des tests électrophysiologiques du périnée sont le port d'un pacemaker ou stimulateur implanté quel qu'il soit.

À part : la mesure du temps de transit colique

Le temps de transit colique peut être mesuré simplement à l'aide d'un **test aux marqueurs radio-opaques.** La technique la plus courante consiste à faire ingérer au patient 6 jours de suite une capsule contenant 10 marqueurs et de réaliser un abdomen sans préparation au 7e jour (13). La durée du transit des selles dans le côlon est calculée en fonction du nombre de marqueurs présents dans les différents segments coliques. La valeur de ce test chez les patients atteints de troubles fonctionnels de la défécation est faible (1). En effet, une constipation de transit peut exister de manière indépendante ou coexister avec les troubles fonctionnels de la défécation. Ainsi, le temps de transit colique peut être amélioré après biofeedback anal en cas d'anisme, ce qui suggère que l'allongement du temps de transit colique peut être secondaire au trouble de l'évacuation rectale (14). En revanche, l'accumulation de marqueurs uniquement au niveau du recto-sigmoïde est évocateur d'une constipation distale (1). Enfin, le temps de transit colique a une très mauvaise reproductibilité inter et intra-individuelle. Cet examen est contre-indiqué en cas de grossesse ou de possibilité de grossesse en raison de l'exposition aux rayons X.

Indications des explorations fonctionnelles anorectales

Les paramètres anorectaux mesurés par chacune des explorations détaillées précédemment sont regroupés dans le tableau 1. Les indications à la réalisation des examens seront guidées par la clinique et la réponse au traitement de 1re ligne, en fonction de la présence d'une constipation distale et/ou d'une incontinence anale, les deux pathologies pouvant être associées. En cas de trouble de la statique pelvienne présent de manière évidente à l'examen clinique (prolapsus rectal extériorisé, rectocèle), l'évaluation anatomique par défécographie ou déféco-IRM permettra de préciser le type d'atteinte, ses répercussions sur le fonctionnement anorectal (par exemple stagnation de produit de contraste dans une rectocèle) et l'indication éventuelle à une prise en charge chirurgicale.

Constipation distale : les explorations anorectales seront réalisées en cas d'échec du traitement de 1re ligne (mesures hygiéno-diététiques, laxatifs osmotiques et/ou de lest, suppositoires ou lavements) et de suspicion de trouble de l'exonération à l'examen clinique (1). La manométrie anorectale reste l'examen de référence et permettra de diagnostiquer un trouble fonctionnel de la défécation (TFD ; anisme et/ou défaut de propulsion rectale) afin d'orienter le patient vers une prise en charge par rééducation périnéale avec biofeedback anal (1,15). Il faudra y associer de manière systématique un second examen pour confirmer la présence de TFD (test d'expulsion du ballonnet, défécographie ou EMG anal) (3). En cas d'absence de TFD, la manométrie anorectale peut orienter vers d'autres causes : défaut de sensibilité rectale+/- hypertonie anale faisant évoquer une origine neurologique, absence de réflexe rectoanal inhibiteur (maladie de Hirschsprung), grande capacité rectale fonctionnelle associée ou non à une compliance rectale élevée (mégarectum), ou enfin une constipation de transit isolée si la manométrie est normale (intérêt d'un temps de transit colique complémentaire). La défécographie ou déféco-IRM pourra également être réalisée afin de diagnostiquer un trouble de la statique rectale qui n'aurait pas été diagnostiqué cliniquement (prolapsus recto-rectal ou recto-anal non extériorisé, entérocèle), ou en cas d'échec des différents traitements dont la rééducation périnéale lorsqu'une chirurgie fonctionnelle est envisagée. Ces derniers examens permettent une évaluation complète des trois compartiments du périnée. **Toute chirurgie fonctionnelle pelvienne doit être discutée en RCP dédiée**.

Incontinence fécale : la prise en charge de 1re ligne de l'IF réside elle aussi sur l'optimisation du transit (traitement d'une diarrhée ou d'une constipation cf. ci-dessus) et sur la rééducation périnéale. Cette prise en charge de 1re ligne permet d'améliorer la grande majorité des patients. Les explorations anorectales seront **réalisées en cas d'échec du traitement de 1re ligne** et au cas-par-cas selon les mécanismes supposés à l'origine de l'IF (16). L'incontinence fécale étant souvent d'origine multifactorielle, les anomalies mises en évidence sur les explorations fonctionnelles sont rarement isolées (17). La manométrie anorectale est ici aussi l'examen de référence car elle permet l'évaluation du tonus anal (majoritairement secondaire à l'activité du SAI), de la contraction volontaire du SAE, de la sensibilité rectale et de la capacité fonctionnelle rectale (microrectum) (tableau 1) (3), qui peuvent orienter les modalités de réalisation de la rééducation périnéale (15). Ainsi, de manière classique, un défaut de contraction du SAE pourra être corrigé en rééducation (15). L'hypotonie anale sévère est plutôt un facteur de mauvais pronostic de la prise en charge rééducative (15). Si les données d'évaluation sphinctériennes manométriques sont bien corrélées à l'examen clinique, les troubles de la perception rectale restent difficilement évaluables cliniquement. En cas de suspicion clinique de trouble de la sensibilité rectale, qui peuvent également être pris en charge de manière spécifique en rééducation *via* l'utilisation d'une sonde de biofeedback de type manométrie munie d'un ballonnet, la réalisation d'une manométrie est indiquée (15). En revanche, la manométrie ne permet pas de prédire l'efficacité d'un traitement de seconde ligne comme la neuromodulation des racines sacrées (18). L'échographie endo-anale doit être réalisée avant d'envisager un traitement de 2e ligne afin de mettre en évidence un défect sphinctérien isolé, c'est-à-dire sans lésion neurologique associée, qui pourrait être accessible à une chirurgie de réparation si la lésion sphinctérienne est récente (19). Les tests électrophysiologiques du périnée sont peu fréquemment réalisés et réservés aux centres experts pour diagnostiquer une lésion neurologique pouvant contribuer à l'apparition de l'IF, mais ne sont pas prédictifs de l'efficacité d'un traitement de 2e ligne (16). Les explorations dynamiques radiologiques n'ont pas leur place dans l'exploration de l'IF en dehors de la suspicion d'un trouble de la statique rectale (16).

CONCLUSION : Il n'existe pas à l'heure actuelle d'« examen idéal anorectal » qui permet d'évaluer en une seule fois l'ensemble des paramètres à l'origine d'une dysfonction anorectale. Le choix du clinicien sera donc guidé selon les symptômes présentés par le patient, l'examen clinique notamment périnéal qui est indispensable et enfin le terrain.

Références

1. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, *et al.* European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterol Motil 2020;32:e13762.
2. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, *et al.* Advances in the evaluation of anorectal function. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:309-323.
3. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, *et al*. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. Neurogastroenterol Motil 2020;32:e13679.
4. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, *et al.* Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology 2016.
5. Rao SSC, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. Am J Gastroenterol 2005;100:1605-1615.
6. Lalwani N, El Sayed RF, Kamath A, *et al*. Imaging and clinical assessment of functional defecatory disorders with emphasis on defecography. Abdom Radiol (NY) 2019.
7. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni G, *et al.* Anorectal Disorders. Gastroenterology 2016;150:1430-1442.e4.
8. Grossi U, Di Tanna GL, Heinrich H, *et al*. Systematic review with meta-analysis: defecography should be a first-line diagnostic modality in patients with refractory constipation. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:1186-1201.

9. Jiang AC, Panara A, Yan Y, *et al.* Assessing Anorectal Function in Constipation and Fecal Incontinence. Gastroenterol Clin North Am 2020;49:589-606.

10. Weledji EP. Electrophysiological Basis of Fecal Incontinence and Its Implications for Treatment. Ann Coloproctol 2017;33:161-168.

11. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. Gastroenterology 2020;158:1232-1249.e3.

12. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, *et al*. AGA technical review on anorectal testing techniques. Gastroenterology 1999;116:735-760.

13. Danquechin Dorval E, Barbieux JP, Picon L, *et al.* [Simplified measurement of colonic transit time by one radiography of the abdomen and a single type of marker. Normal values in 82 volunteers related to the sexes]. Gastroenterol Clin Biol 1994;18:141-144.

14. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. Gastroenterology 2005;129:86-97.

15. Soudan D, Alam A, Basile G, *et al.* Anorectal physiotherapy in coloproctology: Guidelines of the french national society of coloproctology. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2025;49:102637.

16. Assmann SL, Keszthelyi D, Kleijnen J, *et al*. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence-A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. United European Gastroenterol J 2022;10:251-286.

17. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, *et al.* Advances in the evaluation of anorectal function. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:309-323.

18. Maeda Y, O'Connell PR, Lehur PA, *et al*. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation: a European consensus statement. Colorectal Disease 2015;17:O74-O87.

19. Halverson AL, Hull TL. Long-term outcome of overlapping anal sphincter repair. Dis Colon Rectum 2002;45:345-348.

5

Les cinq points forts

- L'indication des explorations anorectales repose sur la clinique et elles sont réalisées après échec des traitements de 1re ligne.
- L'examen le plus couramment réalisé est la manométrie anorectale, dont les modalités de réalisation et d'interprétation sont codifiées par la classification de Londres.
- Au moins deux examens anorectaux sont nécessaires et doivent concorder pour diagnostiquer un trouble fonctionnel de la défécation parmi la manométrie anorectale, le test d'expulsion du ballonnet et la défécographie.
- La mise en évidence d'un trouble fonctionnel de la défécation doit orienter le patient vers une rééducation périnéale avec biofeedback si possible.
- La dysfonction sphinctérienne anale et les troubles de la perception rectale peuvent être rééduqués chez les patients atteints d'incontinence fécale.

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)

→ Prise en charge de l'hépatite auto-immune. Recommandations européennes (EASL 2025)

Vincent LEROY (Créteil)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition juste concernant le diagnostic positif d'une hépatite auto-immune ?

- ❍ A. Un taux sérique normal d'IgG élimine le diagnostic.
- ❍ B. Le dosage initial des anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisses et anti-LKM1 est suffisant en première intention.
- ❍ C. La réalisation d'une biopsie hépatique est indispensable pour confirmer le diagnostic.
- ❍ D. Une cholangio-IRM doit systématiquement être effectuée pour éliminer une hépatopathie cholestatique associée.
- ❍ E. Une corticothérapie d'épreuve est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition juste concernant la corticothérapie dans l'hépatite auto-immune ?

- ❍ A. Une dose initiale de prednisone de 1 mg/kg est la dose la plus appropriée.
- ❍ B. Le budesonide est une alternative à la prednisone au cours du traitement d'attaque.
- ❍ C. Une corticothérapie en monothérapie est une bonne alternative chez les sujets âgés.
- ❍ D. La décroissance de la corticothérapie doit être individualisée en fonction de la réponse biochimique.
- ❍ E. La corticothérapie peut être évitée lors du traitement d'attaque si l'azathioprine est utilisée d'emblée à la dose de 100 mg/jour.

Question 3

1 seule réponse exacte

Le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur des immunosupresseurs. Quelle est la proposition juste sur les modalités de leur prescription ?

- ❍ A. Le traitement immunosuppresseur n'est généralement pas indiqué lorsque les transaminases sont inférieures 5N.
- ❍ B. Le mycophénolate mofétil peut être utilisé en première ligne.
- ❍ C. Le mycophénolate mofétil peut être poursuivi au cours de la grossesse.
- ❍ D. L'arrêt des immunosuppresseurs est possible chez la majorité des patients après au moins 2 ans de traitement.
- ❍ E. Un traitement par rituximab peut être envisagé en première intention en cas de cirrhose décompensée.

→ Prise en charge des lésions précancéreuses et cancers gastriques précoces

Nicolas CHAPELLE (Nantes)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer gastrique :

- ❍ A. Le dépistage des lésions précancéreuses gastriques et du cancer superficiel doit être réalisé systématiquement au cours de toute endoscopie digestive haute, quelle que soit l'indication.
- ❍ B. L'endoscopie digestive haute doit comporter systématiquement un examen en lumière blanche et en chromoendoscopie virtuelle.
- ❍ C. En cas de lésion gastrique visible en endoscopie, les biopsies doivent être réalisées uniquement sur celle-ci.
- ❍ D. Un score EGGIM≥5 permet de sélectionner les patients les plus à risque de cancer gastrique et nécessitant une surveillance accrue.
- ❍ E. Les outils d'intelligence artificielle sont utiles pour l'aide au diagnostic des lésions précancéreuses gastriques.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant la prise en charge des lésions gastriques visibles :

- ❍ A. La prise d'une photographie de bonne qualité en lumière blanche et chromoendoscopie virtuelle et la classification de Paris suffisent pour documenter une lésion en endoscopie.
- ❍ B. L'écho-endoscopie fait partie du bilan d'extension de toute lésion focale gastrique, et doit être réalisée avant prise en charge endoscopique pour évaluer l'infiltration en profondeur.
- ❍ C. La mucosectomie endoscopique multifragmentaire est une option pour les lésions dysplasiques> 10 mm seulement en l'absence de critères de transformation carcinomateuse.
- ❍ D. Les critères suivants doivent faire suspecter une infiltration sous muqueuse profonde : taille >30mm, aspect ulcéré ou rétractile/fusion des plis, présence d'un nodule, protrusion des bords.
- ❍ E. La résection de toute lésion carcinomateuse gastrique doit faire réaliser au minimum un scanner pour éliminer une extension ganglionnaire.

Question 3

1 seule réponse exacte

Vous recevez le résultat anatomo-pathologique d'un patient de 60 ans chez qui vous avez réalisé une endoscopie et des biopsies selon le protocole de Sydney. En l'absence d'autre facteur de risque de cancer gastrique, quel est le seul cas qui ne justifie pas d'une surveillance :

- ❍ A. Biopsies antrales : 4 biopsies. Atrophie gastrique modérée, associée à des ilôts de métaplasie intestinale complète. Absence d'*H. Pylori*, Biopsies fundiques : 2 biopsies : Muqueuse fundique normale, absence d'atrophie ou de métaplasie. Absence d'*H.Pylori* ; Score OLGIM II.
- ❍ B. Biopsies antrales : 4 biopsies. Métaplasie intestinale légère à modérée de type complet et incomplet. Absence d'*H.Pylori.*
  Biopsies fundiques : 3 biopsies. Muqueuse fundique normale, absence d'atrophie ou de métaplasie. Absence d'*H.Pylori* ; Score OLGIM II
- ❍ C. Biopsies antrales : 2 biopsies. Muqueuse normale, absence d'atrophie, absence de métaplasie, recherche d'*H.pylori* négative.
  Biopsies fundiques : 3 biopsies Métaplasie intestinale modérée du corps gastrique, atrophie modérée à sévère, hyperplasie linéaire des cellules ECL. Recherche d'*H. Pylori* négative ; Score OLGIM II.
- ❍ D. Biopsies antrales : 2 biopsies. Atrophie gastrique modérée à sévère, métaplasie intestinale modérée à sévère de type complet. Présence de rares *H.pylori.*
  Biopsies fundiques : 3 biopsies. Atrophie gastrique légère à modérée, quelques ilôts de métaplasie intestinale modérée de type complet. Absence d'*H.Pylori.*
  Score OLGIM VI.
- ❍ E. Biopsies antrales : 5 biopsies. Atrophie gastrique et métaplasie intestinale légère de type complet. Rares glandes en dysplasie de bas grade. Absence d'*H. Pylori.*
  Biopsies fundiques : 3 biopsies. Muqueuse fundique normale, absence de métaplasie intestinale ou dysplasie identifiée ; Score OLGIM II. Ce dossier a fait l'objet d'une double lecture.

→ Prise en charge endoscopique et métabolique de l'obésité : Recommandations Européennes et Américaines et Rapport coût-efficacité

Marc BARTHET (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes sur la sleeve gastroplastie laquelle est juste ?

- ❍ A. Elle a une efficacité de 25 à 30 %.
- ❍ B. Sa morbidité est> 5 %.
- ❍ C. Elle a un impact sur les comorbidités métaboliques.
- ❍ D. Elle a un effet malabsorptif.
- ❍ E. Elle a un rapport coût-efficacité< chirurgie dans les obésités classe I.

Question 2

1 seule réponse exacte

Le parcours de soin associé à la sleeve gastroplastie :

- ❍ A. N'est pas utile.
- ❍ B. Doit précéder la procédure endoscopique d'au moins 6 mois.
- ❍ C. Doit permettre une perte de poids de 5 %.
- ❍ D. N'est pas associé à une prise en charge psychologique.
- ❍ E. Doit se poursuivre pendant un an après la procédure.

Question 3

1 seule réponse exacte

L'endoscopie bariatrique et métabolique :

- ❍ A. Fait l'objet d'une prise en charge par la Sécurité sociale.
- ❍ B. Ne fait pas l'objet de recommandations internationales.
- ❍ C. A un rapport coût-efficacité favorable dans l'obésité classe III.
- ❍ D. Concerne l'estomac et l'intestin grêle.
- ❍ E. N'inclut que des méthodes restrictives.

→ Traitement chirurgical de la maladie de Crohn : Recommandations ECCO

Laura BEYER (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la prise en charge médicale des lésions ano-périnéales :

- ❍ A. Une mono-antibiothérapie séquentielle est indiquée pour la cicatrisation des trajets fistuleux.
- ❍ B. Le traitement de première intention repose sur les anti-TNF.
- ❍ C. Le traitement de première intention repose sur l'ustekinumab.
- ❍ D. Le traitement de première intention repose sur le vedolizumab.
- ❍ E. Une bi-antibiothérapie séquentielle est indiquée pour la cicatrisation des trajets fistuleux.

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas d'occlusion digestive sur maladie de Crohn sténosante :

- ❍ A. Une résection en urgence est nécessaire.
- ❍ B. Une résection différée est toujours indiquée.
- ❍ C. Une dilatation endoscopique est le traitement de référence.
- ❍ D. Une corticothérapie est souvent indiquée.
- ❍ E. La laparotomie est la voie d'abord de référence.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant l'atteinte inflammatoire pure iléale terminale :

- ❍ A. Son traitement est toujours médical.
- ❍ B. Son traitement est toujours chirurgical.
- ❍ C. La chirurgie programmée permet d'éviter une biothérapie dans 75 % des cas à 4 ans.
- ❍ D. La chirurgie programmée permet d'éviter une biothérapie dans 25 % des cas à 4 ans.
- ❍ E. Le traitement médical évite le recours à une chirurgie ultérieure.

→ Prise en charge des lésions hépatiques focalesRecommandations américaines (AGA)

Jean-Charles NAULT (Avicenne)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant les tumeurs hépatiques bénignes, quelle est l'affirmation correcte ?

- ❍ A. L'hémangiome hépatique se complique souvent d'hémorragie.
- ❍ B. Seul l'adénome hépatocellulaire présente un risque d'évolution maligne.
- ❍ C. Les tumeurs hépatiques bénignes se développent le plus souvent sur maladie vasculaire du foie.
- ❍ D. Toutes les tumeurs hépatiques bénignes nécessitent une surveillance.
- ❍ E. L'adénome hépatocellulaire est la plus fréquente des tumeurs hépatiques bénignes.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant l'adénome hépatocellulaire, quelle affirmation est correcte ?

- ❍ A. Ce n'est pas une lésion hormono-dépendante.
- ❍ B. Chez la femme, il ne présente aucun risque de dégénérescence.
- ❍ C. La contraception œstroprogestative devra être arrêtée.
- ❍ D. Le tabagisme constitue un facteur de risque.
- ❍ E. Chez l'homme il peut être simplement surveillé.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant le diagnostic de tumeurs primitives malignes, quelle affirmation est correcte ?

- ❍ A. Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) nécessite toujours une biopsie hépatique.
- ❍ B. Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut être posé sans biopsie sur un foie cirrhotique lorsque les caractéristiques radiologiques typiques sont présentes.
- ❍ C. L'IRM hépatique n'a pas d'intérêt dans le diagnostic du CHC.
- ❍ D. Le dosage de du CA 19-9 permet de faire un diagnostic non invasif de cholangiocarcinome.
- ❍ E. Le CHC ne se développe jamais sur un foie non cirrhotique.

Prise en charge de l'hépatite auto-immune. Recommandations européennes (EASL 2025)

Vincent LEROY

Service d'Hépatologie. Hôpital Henri Mondor, APHP et INSERM U955. APHP, Université Paris-Est Créteil et INSERM U955 (France)

vincent.leroy2@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie (orateur, soutien recherche) ; Gilead (orateur) ; Ipsen (orateur, expertise) ; GSK (orateur, expertise) ; Sanofi (expertise).

MOTS-CLÉS

Auto-anticorps ; Biopsie hépatique ; Immunosupresseurs.

ABRÉVIATIONS

ANA : Anticorps anti-nucléaires
CBP : Cholangite biliaire primitive
CSP : Cholangite sclérosante primitive
HAI : Hépatite auto-immune
IFI: Immunofluorescence indirecte
IS: Immunosupresseurs
LSN: Limite supérieure de la normale
MMF : Mycophénolate mofétil
RBC: Réponse biochimique complete
SMA : Anticorps anti-muscle lisses

Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie rare du foie dont l'incidence est estimée à 1,3 cas/100 000 par an et la prévalence estimée à 15,7 cas/100 000 (1). Son incidence est en augmentation depuis les années 2000 en particulier en Europe et en Amérique du Nord. Il s'agit d'une maladie chronique inflammatoire du foie de nature immuno-médiée et de cause inconnue avec une prédisposition génétique probable et une association avec d'autres maladies auto-immunes chez près de 20 % des patients. Elle peut se rencontrer chez les hommes et les femmes avec une prédominance féminine (4/1) qui tend actuellement à diminuer. Elle peut survenir à tout âge, en particulier chez les enfants et adolescents ainsi que chez les adultes entre 40 et 60 ans. Une augmentation des cas survenant chez des sujets âgés est actuellement observée pour des raisons mal comprises. Le pronostic de l'hépatite auto-immune est globalement sévère en l'absence de traitement avec un risque de mortalité multiplié par six dans l'année suivant le diagnostic (2). Le pronostic est encore plus sévère dans certaines populations, les enfants, les hommes, les sujets d'origine africaine ou encore ceux ayant des maladies auto-immunes associées. Un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique optimale sont ainsi essentiels pour prévenir les complications hépatiques, réduire la morbi-mortalité et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HAI.

Méthodologie des recommandations EASL 2025

La méthodologie habituelle de l'EASL reposant sur le format PICO (Patients Intervention Comparaison Outcome), la détermination de questions par un panel d'experts, la rédaction d'assertions puis leur soumission à un panel DELPHI d'experts internationaux a été utilisée. Au total 4 thèmes d'intérêts incluant la présentation clinique et l'histoire naturelle, les diagnostics positifs et différentiels, les modalités de traitement et de suivi et la qualité de vie ont été abordés et 28 questions clés ont été formulées. L'objectif de ce texte de FMC est de proposer une synthèse simplifiée mais fidèle de ces recommandations. Certaines questions et assertions ont été fusionnées pour les rendre plus facilement utilisables en pratique clinique. Il faut garder à l'esprit que s'agissant d'une maladie rare de nombreuses questions restent non résolues et que le recours aux centres experts du réseau FILFOIE peut être nécessaire.

Présentation clinique et histoire naturelle

Quelles peuvent être les modes de présentation clinique d'une hépatite auto-immune ?

L'expression clinique des HAI est extrêmement variable, allant d'une élévation minime et asymptomatique du bilan biologique hépatique à l'hépatite aiguë grave avec nécrose hépatocytaire massive. De manière attendue, le mode de présentation initial conditionne le pronostic qui est excellent à court terme dans les formes chroniques asymptomatiques et très sombre en cas d'hépatite aiguë grave même lorsqu'une transplantation est possible. L'expression clinique est influencée par l'âge. Ainsi, les formes asymptomatiques mais d'emblée au stade de cirrhose sont fréquemment observées chez les sujets âgés (3). À l'inverse, les enfants et les adolescents ont plus fréquemment une cholangite sclérosante associée même en l'absence de cholestase et sont plus à risque de présenter une hépatite aiguë grave en particulier si les anticorps anti-LKM1 et anti-LC1 sont positifs (4). Les HAI révélées par une hépatite aiguë inaugurale paraissent être en augmentation chez l'adulte. Quel que soit le mode de révélation de l'HAI une cirrhose est présente d'emblée chez près d'un tiers des patients, ce pourcentage paraissant en diminution en analysant les données les plus récentes (5).

L'expression clinique des hépatites auto-immunes est très variable et une fibrose hépatique minime à sévère peut être présente quel que soit le mode de révélation.

Faut-il distinguer les hépatites auto-immunes en fonction de leur sous-type ?

Des auto-anticorps sont présents chez la majorité des patients ayant une hépatite auto-immune. De manière historique, une classification en 3 sous-types a été proposée en fonction du profil de ces auto-anticorps, le type 1 étant caractérisé par la présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisses, le type 2, beaucoup plus rare, par la présence d'anti-LKM1 et anti-LC1 et le type 3 par la présence isolée d'anticorps anti SLA/LP, ce dernier type ayant une évolution réputée plus sévère. Des études récentes ont néanmoins suggéré que ces profils d'auto-anticorps avaient un impact limité sur les profils cliniques et que la classification en sous-types était finalement peu utile (6).

La classification des hépatites auto-immunes en sous-types chez l'adulte n'est pas recommandée.

Quand suspecter une hépatopathie cholestatique (cholangite biliaire primitive ou cholangite sclérosante primitive) associée ?

Le terme syndrome de chevauchement a été remplacé par celui de variant, l'hépatite-auto-immune pouvant être associée soit à une cholangite sclérosante primitive (CSP), soit à une cholangite biliaire primitive (CBP). Cette association peut être synchrone ou séquentielle. L'association à la CSP est particulièrement observée chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Le diagnostic peut être dans ce cas très difficile car les formes de l'enfant peuvent s'exprimer sur le plan biologique par une hypertransaminasémie sans cholestase associée (7). La découverte en cholangio-IRM d'anomalies des voies biliaires sous la forme d'alternance de sténoses et de dilatations permet d'en établir le diagnostic. Les anomalies cholangiographiques peuvent néanmoins être initialement minimes et non décelables en IRM. La répétition des cholangio-IRM doit donc être envisagée, en particulier s'il existe une maladie inflammatoire de l'intestin associée ou en l'absence de réponse au traitement.

L'association à une CBP est plus fréquemment observée chez les femmes d'âge moyen. Une cholestase est généralement présente. La sensibilité et la spécificité des anticorps spécifiques de la CBP (anti-M2, anti-GP210 et anti-SP100) est mal déterminée. Ces anticorps peuvent être présents en cas d'HAI pure en particulier en cas de forte hyper-gammaglobulinémie. De la même façon, des lésions de cholangite lymphocytaire peuvent être présentes sur la biopsie hépatique en cas d'HAI pure, et l'évolution de la cholestase, des auto-anticorps, voire des lésions histologiques, est le plus souvent déterminante pour poser le diagnostic de variant HAI/CBP. L'association avec une CSP et une CBP doit être envisagée lorsqu'il existe une cholestase associée ou de manière systématique pour la CSP de l'enfant. En cas de cholestase les anticorps anti-M2 doivent être effectués, complétés en leur absence par une cholangio-IRM.

Le diagnostic de CBP ou de CSP associée doit systématiquement être évoqué en cas de cholestase et conduire en première intention à la recherche d'anticorps de la CBP, puis en l'absence de détection à une IRM hépatique avec séquences de cholangio-IRM. La répétition de ces tests doit être envisagée en absence de réponse au traitement. Chez l'enfant, une cholangio-IRM doit être effectuée de manière systématique même en l'absence de cholestase.

Diagnostic positif et différentiel

Quelles circonstances cliniques et biologiques doivent faire penser au diagnostic d'HAI ?

Les principales circonstances conduisant à évoquer le diagnostic d'HAI sont une hépatite aiguë cytolytique avec ou sans signe de sévérité, une élévation chronique des transaminases, ou une cirrhose lorsque les causes fréquentes d'hépatites aiguës (virales, médicamenteuses) ou chronique (virales, métaboliques, liées à l'alcool) ont été éliminées. Le profil d'élévation des transaminases est variable selon le mode de présentation. Les ALAT sont généralement plus élevées que les ASAT. En cas de présentation aiguë l'hypertransaminasémie peut être très intense (> 50N) et associée à un ictère. Une cholestase modérée (PAL< 2N, γGT< 5N) est observée dans 20 % des cas de manière non spécifique. Une élévation du taux sérique des IgG présente dans 85 % des cas est un bon signe d'orientation, plus spécifique en l'absence de cirrhose. Lorsque le mode de présentation est aigu, les IgG sont plus fréquemment normales (entre 25 et 39 %), peut-être en raison d'une durée plus courte de stimulation immunitaire (8).

Une HAI doit être systématiquement évoquée en cas d'élévation aiguë ou chronique inexpliquée des transaminases et en cas de cirrhose d'étiologie indéterminée, en particulier lorsque les taux d'IgG sont élevés. La normalité des IgG n'exclut néanmoins pas le diagnostic.

Quel bilan d'auto-immunité demander et comment l'interpréter ?

Les marqueurs sérologiques de l'HAI incluent les anticorps anti-nucléaires (ANA) et anti-muscle lisses (SMA) (non spécifiques d'organe) ainsi que les anticorps anti-LKM1, anti-SLA/LP et anti-LC1 (spécifiques d'organe) (9). Aucun de ces marqueurs n'a une sensibilité ni une spécificité absolue. La technique de dosage de référence pour les ANA, SMA, anti-LKM1 et anti-LC1 est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de tissus de rongeurs avec triple substrat foie rein et estomac. De manière alternative, les dosages peuvent être effectués par IFI sur lignées cellulaires Hep-2, mais cette technique a une sensibilité et une spécificité inférieure et nécessite un ajustement des seuils pour être interprétée. Des faux négatifs peuvent être observés en cas d'élévation importante des IgG et nécessiter des dilutions. Les anti-SLA/LP ne sont pas détectables en IFI et leur dosage nécessite l'utilisation de tests antigéniques commerciaux (RIA ou ELISA). Un ou plusieurs de ces auto-anticorps sont positifs chez la majorité des patients atteints d'HAI. Les ANA et les SMA, isolés ou souvent associés entre eux, sont positifs chez près de 70 % des patients. Les anti-LKM1, fréquemment associés aux anti-LC1 sont plus rares et surtout observés dans les populations pédiatriques. Les anti-SLA/LP sont positifs chez 10 à 20 % des patients. Une méta-analyse a précisé les sensibilités et spécificités de chaque auto-anticorps, les SMA et les anti SLA/LP étant les plus spécifiques (10). En cas de positivité, des tests de confirmation permettant de préciser les cibles antigéniques sont disponibles et permettent d'augmenter la spécificité diagnostique. C'est ainsi le cas de la spécificité anti-actine des SMA, ou de la spécificité VG ou VGT des anti-LC1. En cas d'ANA positifs des anticorps anti-ADN natif peuvent être détectés dans 30 % des cas sans qu'il s'agisse d'un critère de lupus associé. À l'inverse, l'absence de détection d'auto-anticorps n'élimine pas le diagnostic, bien qu'il s'agisse d'une situation rare. En cas de suspicion diagnostique persistante, la répétition des dosages en utilisant au mieux les techniques de référence dans un laboratoire spécialisé éventuellement couplées à la recherche de nouveaux anticorps non totalement validés (pANNA, pIgG) permettra d'augmenter la performance diagnostique des tests.

Le diagnostic sérologique de l'HAI doit comporter la recherche des auto-anticorps ANA, SMA, anti-LKM1, anti LC-1 par IFI sur coupes tissulaires de rongeurs en triple substrat, associée à la recherche d'anti SLA/LP par test antigénique. En cas de résultat négatif, un nouveau test à moindre dilution doit être effectué. La technique utilisée par le laboratoire et les seuils de positivité doivent être précisés car elle conditionne l'interprétation des tests.

Quel est le rôle de la biopsie hépatique ?

Les critères histologiques n'ont pas une spécificité absolue pour le diagnostic d'HAI mais restent néanmoins déterminants. Une biopsie de bonne qualité (au moins 15 mm de long et 8 espaces portes) est indispensable car une distribution hétérogène des lésions est possible. La biopsie doit être lue par un anatomopathologiste averti. Les critères histologiques diagnostiques ont récemment été précisés au cours d'une conférence de consensus du groupe international de l'HAI ayant réuni un panel d'anatomopathologistes experts (11). Le diagnostic d'HAI est ainsi probable lorsque les lésions hépatiques comportent un infiltrat lympho-plasmocytaire portal associé à une hépatite d'interface modérée à sévère et/ou à une hépatite lobulaire modérée à sévère en l'absence de diagnostic histologique alternatif. Le diagnostic est possible en cas d'infiltrat lympho-plasmocytaire portal associé à une hépatite d'interface minime ou absente ou en cas d'hépatite lobulaire isolée. Le diagnostic histologique d'HAI est peu probable en l'absence de ces éléments. Les signes histologiques historiques tels que l'empéripolèse (pénétration intracytoplasmique de cellules lymphocytaires ou érythrocytaires) ou la présence d'hépatocytes en rosettes ne sont plus considérés comme des critères diagnostics essentiels, mais leur présence peut néanmoins être mentionnée dans le compte-rendu car ils constituent des facteurs supplémentaires d'activité.

Le diagnostic d'HAI nécessite une analyse histologique du foie, qui doit grader l'activité nécrotico-inflammatoire, établir le stade de fibrose et préciser si le diagnostic est probable, possible ou peu probable selon le consensus de 2022.

Sur quels critères retenir finalement le diagnostic d'hépatite auto-immune ?

Aucun critère diagnostique isolé n'a une spécificité suffisante pour retenir à lui seul le diagnostic d'HAI. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments évocateurs après élimination des diagnostics différentiels les plus fréquents.

Tableau 1 : Score diagnostique simplifié pour le diagnostic des hépatites auto-immunes (ref)

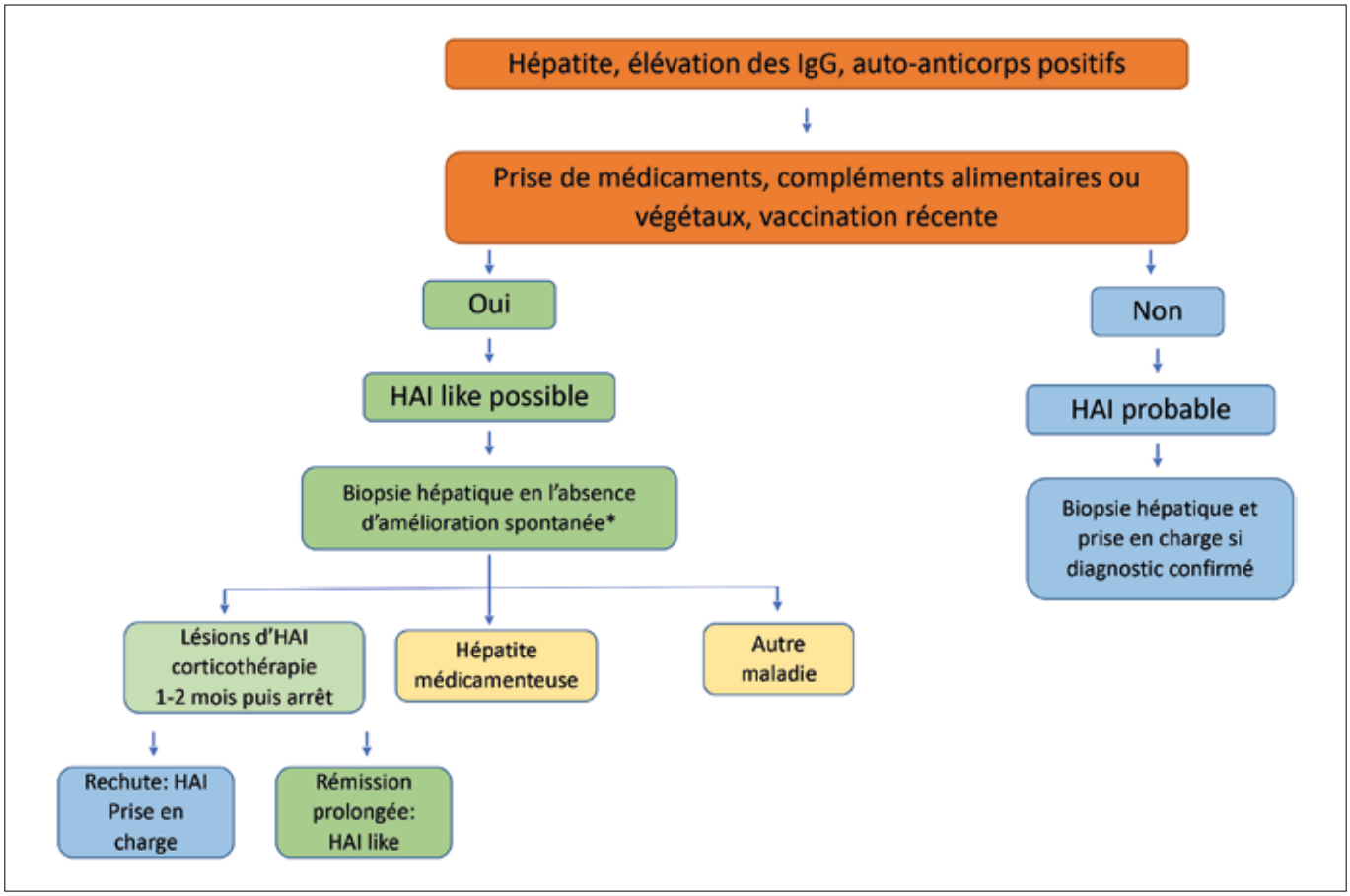
Variable	0	1	2
ANA ou SMA	Négatifs	≥ 1 :40*	≥1 :80 ou anti LKM1 ≥ 1/40* ou anti SLA/LP positifs
Taux d'IgG sériques	Normaux	> LSN**	> 1,1 LSN**
Biopsie hépatique (Score 2022)	Normale ou absence de signes d'HAI	Lésions en faveur d'une HAI possible	Lésions en faveur d'une HAI probable
Absence d'hépatite virale	Non	-	Oui

Un score≥ 6 indique une HAI probable et un score≥ 7 un diagnostic certain

* *Uniquement si tests effectués par IFI sur coupes de rongeurs en triple substrat (technique de référence). Si les tests sont effectués par IFI sur cellules Hep-2 les seuils doivent être de≥ 1 :160 pour un score de 1 point et ≥1 :320 pour un score de 2 points. Les seuils doivent être établis par le laboratoire si une technique ELISA est utilisée.*

** *Limite supérieure de la normale*

Figure 1



Pour faciliter le diagnostic le groupe international des hépatites auto-immunes a proposé un score diagnostique dont une version simplifiée a été proposée en 2008 (12). Ce score comporte le taux sérique d'IgG, les auto-anticorps, l'histologie hépatique et l'absence d'hépatite virale. Le **tableau 1** précise la pondération de chaque critère permettant le calcul d'un score diagnostique permettant de retenir le score de manière formelle (≥7) ou probable (≥6). Ce score a été validé dans différentes populations avec une sensibilité et une spécificité> 90 % en particulier si l'évaluation histologique est basée sur le consensus de 2022 (13). Sa performance diagnostique est toutefois inférieure en cas de présentation aiguë ou s'il existe des comorbidités hépatiques. Point méthodologique important, la pondération basée sur le titre des auto-anticorps n'est valide que si la technique de référence sur coupes de rongeurs est utilisée. Une adaptation des seuils est nécessaire si la recherche d'anticorps est faite sur IFI sur lignées cellulaires Hep-2. La prudence s'impose si une technique ELISA est utilisée, ce qui nécessite une validation des seuils de positivité.

Le diagnostic d'HAI est basé sur l'augmentation des IgG, la présence d'auto-anticorps et des lésions histologiques compatibles après exclusion rigoureuse des autres causes d'hépatites aiguës et chroniques (une association avec une hépatite virale ou une stéatopathie métabolique ou liée à l'alcool étant néanmoins possible). L'utilisation du score simplifié du groupe international des HAI est recommandée, la pondération selon les seuils de positivité des auto-anticorps devant être adaptée à la méthode de dosage utilisée. Sa performance est plus faible en cas de présentation aiguë.

Comment distinguer une HAI d'une hépatite médicamenteuse HAI-like ?

Certaines hépatites liées à l'hépato-toxicité de médicaments ou de compléments alimentaires et végétaux en cas de susceptibilité individuelle peuvent avoir une présentation mimant en tout point une HAI, comprenant une élévation le plus souvent aiguë des transaminases, une augmentation des IgG, la présence d'auto-anticorps, enfin l'existence de lésions histologiques similaires à celles observées en cas d'HAI. Il peut ainsi être très difficile de distinguer les deux entités. Ces formes particulières d'hépatites médicamenteuses ont récemment été dénommées hépatites médicamenteuses HAI-like (14). La recherche à l'interrogatoire d'une prise médicamenteuse récente ou une exposition à des substances hépato-toxiques est essentielle, l'hépatite survenant généralement dans les 3 mois suivant l'exposition. Les principaux médicaments responsables sont de manière non exhaustive la minocycline, la nitrofurantoïne, l'imatinib, la methyldopa, l'hydralazine, l'interferon alpha, les anti-TNF alpha, les statines, les vaccins contre le SARS-CoV-2 ou encore certains compléments alimentaires et végétaux comme Tinospora cordifolia (Guduchi). Il n'existe généralement pas de signes d'hypersensibilité. L'imputabilité repose sur le type de médicament administré, la chronologie, et l'amélioration spontanée du bilan biologique hépatique après l'arrêt du médicament concerné. Celle-ci peut néanmoins être lente, et une biopsie hépatique est indiquée en l'absence d'amélioration rapide. Le seul critère histologique discriminant est l'existence d'une fibrose témoignant d'une hépatopathie chronique en faveur donc d'une HAI. En

l'absence d'amélioration rapide et en l'absence de fibrose, une corticothérapie de quelques semaines peut accélérer la résolution de l'hépatite, l'absence de rechute après l'arrêt de la corticothérapie étant un élément diagnostique supplémentaire. La **figure 1** propose un algorithme diagnostique – de faible niveau de preuve – pour aider à discriminer les deux diagnostics.

Certaines hépatites médicamenteuses ont une expression clinique similaire à celle d'une HAI et sont appelées hépatites médicamenteuses HAI-like. Leur diagnostic est confirmé en l'absence de rechute à long terme après résolution de l'hépatite à l'arrêt du médicament incriminé, spontanée ou favorisée par une corticothérapie de courte durée.

Traitement et suivi

Quelles sont les indications et les objectifs du traitement ?

Compte-tenu du pronostic sévère de l'HAI un traitement immunosupresseur (IS) doit être proposé à tous les patients ayant une hépatite active. En cas d'hépatite minime, l'intérêt du traitement est plus controversé en particulier chez les sujets âgés et s'il existe des comorbidités impactant négativement le rapport bénéfices risques. En l'absence de traitement, une surveillance stricte doit être envisagée pour ne pas méconnaître une évolution progressive vers la cirrhose et les complications hépatiques. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission complète et durable pour prévenir la survenue d'une cirrhose et d'une décompensation hépatique. La réponse biochimique complète (RBC) est définie par une normalisation des ALAT et des IgG dans les 6 à 12 mois suivant l'initiation du traitement. Il ne s'agit pas d'un facteur de substitution formel de rémission histologique puisqu'une activité nécrotico-inflammatoire résiduelle peut être observée sur le plan histologique en particulier chez les patients cirrhotiques (15). Des études de cohortes rétrospectives ont néanmoins montré que l'obtention d'une RBC à 6 et/ou 12 mois était associée de manière indépendante à une réduction de la morbi-mortalité hépatique. La non-réponse primaire au traitement est définie par une diminution des ALAT< 50 % après 4 semaines d'un traitement comportant une corticothérapie à la dose minimale de 0,5 mg/kg. Cette non-réponse primaire doit faire systématiquement rechercher un défaut d'observance et faire envisager un diagnostic alternatif. La réponse est enfin jugée insuffisante lorsque les ALAT ont diminué de plus 50 % à 4 semaines, mais qu'une RBC n'a pas été obtenue. Les critères de réponses sont résumés dans le **tableau 2**.

Un traitement immunosupresseur est recommandé en cas d'hépatite active y compris au stade de cirrhose compensée, avec l'objectif d'atteindre une réponse biochimique complète et une rémission histologique pour réduire la morbi-mortalité et améliorer la qualité de vie

Quelles sont les modalités du traitement et du suivi ?

Bilan pré-thérapeutique

L'objectif du bilan pré-thérapeutique est de rechercher les comorbidités pouvant nécessiter une prise en charge spécifique de manière indépendante ou liée au traitement IS. Ces comorbidités incluent la dysthyroïdie, la maladie cœliaque, l'ostéoporose et l'infection occulte par le virus de l'hépatite B pouvant entraîner une réactivation virale B sous IS. Un examen ophtalmologique avec mesure de la pression intra-oculaire est également recommandé car son élévation est fréquente sous corticoïdes, ce qui peut nécessiter un traitement spécifique. Le risque infectieux doit être pris en compte et les vaccinations (VHA, VHB, pneumocoque, grippe, COVID) doivent être mis à jour idéalement avant l'initiation du traitement sans le retarder en particulier en cas de présentation aiguë.

Le bilan pré-thérapeutique doit comprendre au minimum un dosage de la TSH, des anticorps de la maladie cœliaque et une ostéodensitométrie. Une mise à jour des vaccinations (VHA, VHB, grippe, pneumocoque, SARS-CoV2) doit être effectuée si possible avant l'initiation du traitement IS.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction repose sur la corticothérapie avec une dose comprise entre 0,5 et 1 mg/kg associée d'emblée ou préférablement de manière décalée à un traitement IS. Une revue systématique avec méta-analyse portant sur 25 études a montré qu'il existait un effet dose des corticoïdes avec un taux de réponse biochimique supérieur pour la dose de 1 mg/kg en comparaison à la dose de 0,5 mg/kg au prix d'effets secondaires plus fréquents (16). Le choix de la dose dépend donc de la probabilité de la réponse. La décroissance de la corticothérapie doit être rapide, de l'ordre de 5 à 10 mg toutes les 1 à 2 semaines, pour minimiser les effets secondaires. Elle doit toutefois être personnalisée et

Tableau 2 : Définition des critères de réponse au traitement immunosupresseur

Critère	Définition
Réponse biochimique complète	Normalisation des transaminases et des IgG au plus tard 6 à 12 mois après initiation du traitement
Réponse insuffisante	Absence de réponse biochimique complète au plus tard 6 à 12 mois après l'initiation du traitement
Non-réponse	Diminution des transaminases< 50 % après 4 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales
Rémission (histologique)	Score d'activité< 4/18 indépendamment de la durée du traitement
Intolérance au traitement	Présence d'effets secondaires entraînant un arrêt du traitement

adaptée à la cinétique de décroissance des transaminases. Le budesonide, qui possède un fort effet de premier passage hépatique, a été proposé en alternative à la prednisone pour réduire les effets indésirables de la corticothérapie. Son efficacité paraît inférieure à la corticothérapie standard, avec des taux de RBC de 52 % *vs.* 32 % dans une étude de cohorte récente (17). Il existe de plus un risque de thrombose porte chez les patients cirrhotiques contre-indiquant son utilisation dans cette population. L'utilisation du budesonide n'est ainsi pas recommandée lors du traitement d'induction. Le traitement IS est idéalement débuté 2 semaines après l'initiation de la corticothérapie pour éviter une confusion entre une non-réponse primaire et une toxicité hépatique du traitement IS. L'azathioprine peut être proposé en première intention à la dose de 50 mg/jour, avec augmentation progressive des doses jusqu'à 2 mg/kg. Cette stratégie thérapeutique entraîne une RBC dans 50 à 60 % des cas (16). Une étude randomisée récente portant sur de faibles effectifs a montré que le mycophénolate mofétil (MMF) avait une efficacité supérieure à celle de l'azathioprine (RBC 72 % *vs.* 32 %) avec également un meilleur profil de tolérance. Le principal inconvénient du MMF est son caractère tératogène qui rend une contraception obligatoire.

Le traitement d'induction repose sur la corticothérapie à une dose comprise entre 0,5 et 1 mg/kg de prednisone associé de manière décalée (après 2 semaines) à un traitement IS par azathioprine (50 mg/j) ou MMF (1,5 à 2 g/j). La dose initiale de corticoïdes et les modalités de leur décroissance doivent être individualisées. Le budésonide n'est pas recommandé. En cas d'utilisation du MMF son caractère tératogène doit être pris en compte et les patients doivent être informés de la nécessité d'une contraception.

Traitement d'entretien

Après l'obtention d'une RBC un traitement d'entretien doit être systématiquement proposé pour éviter une rechute. Une étude randomisée a montré qu'un traitement d'entretien par azathioprine à la dose de 2 mg/Kg était associé à un faible risque cumulé d'échappement (0 % à 1 an et 17 % à 5 ans) (18). La poursuite d'une combinaison avec une corticothérapie à faibles doses ne semble pas apporter de bénéfices en dehors des cas où une rechute est survenue lors de la décroissance de la corticothérapie (19). Les données avec le budésonide administré au long cours à la place de la prednisone lorsque la poursuite de la corticothérapie est indispensable sont très limitées mais cette option peut être envisagée selon la dose nécessaire en cas d'intolérance à la corticothérapie. Les résultats observés avec le MMF sont peu nombreux mais globalement similaires à ceux rapportés avec l'azathioprine. Dans de rares cas, en cas d'intolérance complète aux IS de première ligne, un traitement corticoïde à faibles doses au long cours peut être proposé comme traitement d'entretien.

Le traitement d'entretien repose sur une monothérapie par azathioprine ou MMF éventuellement associée à de faibles doses de corticoïdes. Une monothérapie par faibles doses de prednisone peut être envisagée en cas d'hépatite minime et d'intolérance à l'azathioprine et au MMF.

Surveillance du traitement

L'objectif de la surveillance est d'évaluer l'efficacité du traitement IS, d'identifier et prendre en charge ses effets secondaires à court et long terme et finalement d'optimiser ses modalités (choix des molécules et doses) de manière individualisée. Lors du traitement d'induction, une surveillance biologique hebdomadaire est initialement requise pour monitorer l'évolution des transaminases, vérifier la glycémie sous corticoïdes et vérifier l'absence d'anomalies de l'hémogramme liées à la toxicité hématologique de l'azathioprine. Le rythme de surveillance doit ensuite être personnalisé mais un bilan biologique tous les 2 à 3 mois incluant un dosage des IgG est généralement suffisant. Après obtention de la RBC une surveillance biologique tous les 3 à 6 mois, avec un dosage de la TSH tous les 6 à 12 mois peut être proposé. L'efficacité du traitement est appréciée sur la normalisation des ALAT et des IgG mais également sur l'absence de progression de la fibrose. Celle-ci peut être évaluée par élastométrie dont les valeurs sont un reflet fiable de l'atteinte hépatique dans l'HAI (20). Les effets secondaires du traitement doivent être systématiquement recherchés, une attention particulière devant être portée aux éléments du syndrome métabolique sous corticothérapie. Sur le long terme, le risque de survenue de cancers extra-hépatiques potentiellement favorisés par le traitement IS doit être pris en compte. Une étude de cohorte danoise a rapporté un risque relatif de cancer de 1,5 après un suivi de 10 ans (21).

Les modalités de surveillance clinique et biologique doivent être individualisées. Les effets secondaires des traitements doivent être pris en charge, incluant une supplémentation par calcium et vitamine D en cas de corticothérapie au long cours. La fibrose hépatique doit être évaluée régulièrement par élastométrie.

Est-il possible d'interrompre le traitement immunosupresseur ?

L'HAI est une maladie chronique et le risque de rechute en cas d'interruption du traitement IS est très élevé, variant de 25 % à 100 % selon les séries et les caractéristiques des patients. Plusieurs facteurs de risque de rechute ont été identifiés, tels qu'une durée courte de rémission ou de traitement, un long délai pour atteindre la RBC, des antécédents de rechute, une dose élevée d'IS surtout en cas d'association à une corticothérapie au moment de l'arrêt du traitement, une absence de rémission histologique ou encore la présence d'anticorps anti-SLA/LP. À l'inverse, une durée de rémission supérieure à 2 ans et une stricte normalité du bilan biologique (ALAT< 0,5N avec des IgG < 12 g/L) semblent être des facteurs de meilleur pronostic (22). La nécessité de vérifier qu'il existe bien une rémission histologique en effectuant une biopsie hépatique reste débattue. Une activité histologique peut en effet persister même en cas de normalisation des ALAT et des IgG en particulier en cas de cirrhose (15). La réalisation d'une biopsie est indispensable dans cette situation. En l'absence de cirrhose, la décision d'effectuer ou non une biopsie doit être individualisée et dépendre des prédicteurs de rechute et également des préférences du patient (souhait d'interruption à tout prix du traitement *versus* inquiétude sur le risque de rechute). Le risque de rechute reste néanmoins élevé même après sélection soigneuse des patients, rendant nécessaire une surveillance clinique et biologique stricte (tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois) et au long cours, en associant également une surveillance régulière de l'élastométrie hépatique.

Un traitement au long cours est nécessaire chez la majorité des patients. Une tentative d'arrêt de traitement peut être effectuée chez des patients sélectionnés (RBC sous monothérapie d'IS à faible dose pendant au moins 2 ans, absence d'anti SLA/LP). La décision d'effectuer une biopsie hépatique doit être prise au cas par cas en prenant en compte l'avis du patient. Si la décision d'arrêt de traitement est retenue, celui-ci devra être progressif et s'accompagner d'une surveillance stricte en raison du risque de rechute persistant à long terme.

Comment définir et prendre en charge un échappement ou une rechute ?

La rechute est définie par une élévation des transaminases après interruption du traitement IS, alors que l'échappement survient au cours du traitement, généralement lors de la phase de décroissance de la corticothérapie lors de la phase d'induction ou d'entretien, avant ou après l'obtention d'une RBC. Il n'existe pas de seuil validé d'élévation des transaminases, des valeurs supérieures à 2 à 3N étant habituellement retenues.

La survenue d'un échappement doit faire vérifier l'observance au traitement IS. Une biopsie hépatique peut être envisagée au cas par cas. Un nouveau traitement d'induction par corticoïdes associé à une reprise (rechute) ou une optimisation (échappement) du traitement IS doit être débuté.

Comment vérifier et favoriser l'observance ?

Un défaut d'observance est souvent observé en raison des effets secondaires fréquents des traitements IS en particulier des corticoïdes. D'autres facteurs tels que l'anxiété des patients, leurs croyances et représentations de la maladie jouent également un rôle. L'observance à l'azathioprine peut être monitorée par le dosage des 6-TGN. Les schémas thérapeutiques d'épargne en corticoïdes et le renforcement de l'alliance thérapeutique doivent être favorisés.

Des schémas d'épargne en corticoïdes sont recommandés. Le dosage des 6-TGN est utile pour vérifier l'observance à l'azathioprine, et la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique est encouragée pour favoriser l'observance.

Quelles sont les alternatives thérapeutiques en cas d'intolérance ou de non-réponse aux traitements de première ligne ?

Intolérance

Des données récentes du registre européen des maladies rares du foie indiquent qu'une intolérance conduisant à un arrêt du traitement dans les 6 premiers mois est observée chez 36 % des patients recevant de l'azathioprine, principalement en raison d'effets secondaires digestifs ou hématologiques (23). Le MMF apparaît mieux toléré, avec des taux d'arrêt de traitement inférieurs à 10 %. Une méta-analyse récente a montré qu'en cas d'intolérance à l'azathioprine le MMF était une alternative efficace entraînant des taux de RBC entre 60 et 90 % avec une tolérance généralement satisfaisante. D'autres molécules de la famille des thiopurines telles que la mercaptopurine et la thioguanine ont été testées de manière anecdotique dans de petites études, mais peuvent constituer des alternatives lorsque le MMF est contre-indiqué ou mal toléré. Les données avec le tacrolimus sont très limitées et son utilisation doit être réservée aux situations d'impasse en raison de sa toxicité en particulier rénale.

Le MMF est le traitement de deuxième ligne de choix en cas d'intolérance à l'azathioprine. La mercaptopurine et la thioguanine sont également des options possibles.

Réponse insuffisante

Une réponse insuffisante – c'est-à-dire l'incapacité à obtenir une RBC après 6 à 12 mois de traitement ou la survenue de rechutes au cours du traitement d'entretien – est souvent observée, de manière plus fréquente (22 % à 68 %) pour l'azathioparine que pour le MMF (3 % à 28 %). En cas de réponse insuffisante à l'azathioprine, le dosage de ses métabolites peut permettre de détecter un défaut d'observance (taux bas de 6-TGN et de 6-MMP) ou un sous dosage (6-TGN bas et 6-MMP élevés) pouvant justifier d'une augmentation de dose jusqu'à 2 mg/kg. Par analogie aux maladies inflammatoires de l'intestin le seuil de 223 pmol/8 x 10^8 globules rouges est généralement retenu mais une étude anglaise a montré qu'un seuil plus bas autour de 140 pmol/8 x 10^8 globules rouges pouvait être utilisé (24). Pour les patients ayant une réponse insuffisante avec des doses optimales d'azathioprine un traitement de deuxième ligne par MMF permet d'après les revues systématiques récentes d'obtenir une réponse dans 32 % à 68 % des cas. *A contrario*, les thiopurines peuvent être efficaces lorsque le traitement de première ligne est le MMF avec néanmoins des données limitées. Les traitements de troisième ligne sont utilisés lorsque la réponse reste insuffisante après les traitements de première et deuxième ligne. Les molécules disponibles sont principalement le tacrolimus, l'infliximab, le rituximab et le belimumab. Les posologies sont précisées dans le **tableau 3**. Les données d'efficacité sont très parcellaires et les stratégies thérapeutiques (monothérapie ou combinaisons) mal définies. Il existe de plus un risque infectieux favorisé par l'immunosupression profonde, et le choix et l'administration de ces traitements doivent être faits dans des centres experts.

Un dosage des 6-TGN et des 6-MMP doit être effectué en cas de réponse insuffisante sous azathioprine pour détecter un défaut d'observance ou un sous-dosage pouvant nécessiter un ajustement de dose jusqu'à 2 mg/kg. En cas de réponse

Tableau 3 : Doses recommandées pour les traitements de troisième ligne

Molécule	Dose
Tacrolimus	0,05 à 0,1 mg/kg/12 h (si formulation non retard) avec un objectif de taux résiduels autour de 6 ng/ml
Rituximab	1 000 mg IV semaine 0 et semaine 2 puis une injection tous les 6 mois si besoin
Infliximab	5 mg/kg aux semaines 0,2,6,10 puis une injection toutes les 4 à 8 semaines
Belimumab	10 mg/kg aux semaines 0,14,28 puis une injection tous les 1 à 2 mois

insuffisante sous azathioprine à dose optimisée un traitement de deuxième ligne par MMF doit être envisagé en première intention. Les traitements de troisième ligne tels que le tacrolimus, l'infliximab, le ritixumab ou le belimumab peuvent être utilisés chez les malades difficiles à traiter en échec des traitements de première et deuxième ligne. Leur utilisation doit être réservée à des centres experts.

Quelles sont les spécificités de prise en charge dans les populations particulières ?

Grossesse

La grossesse est possible chez la majorité des femmes atteintes d'HAI en âge de procréer. Une méta-analyse a montré qu'il existait un risque plus élevé de diabète gestationnel, d'éclampsie et de prématurité sans impact sur la mortalité néonatale et la fréquence des malformations congénitales (25). Les échappements sont rares pendant la grossesse, mais fréquents dans le post-partum. Le MMF est strictement contre-indiqué en raison de ses propriétés tératogènes et doit être interrompu au moins 3 mois avant la conception.

Le traitement d'entretien par thiopurines doit être poursuivi pendant la grossesse. Le MMF doit être interrompu au moins 3 mois avant la conception. En cas de cirrhose la grossesse doit être suivie par une équipe multidisciplinaire.

Hépatite aiguë sévère

Le traitement des hépatites aiguës sévères (TP< 50 % sans encéphalopathie) et graves (avec encéphalopathie) est particulièrement complexe. Une corticothérapie peut entraîner une réponse dans 8 à 41 % des cas. La décision de débuter ou non une corticothérapie, l'évaluation du risque infection et la détermination de la nécessité d'une transplantation sont les principaux enjeux de la prise en charge qui doit être faite dans un centre de transplantation. Des scores pronostiques tels que le score SURFASA offrent une aide à la décision (26).

Une corticothérapie par voie intra-veineuse (0,5 à 1 mg/kg) est recommandée en cas d'hépatite aiguë sévère. Un transfert dans un centre de transplantation est recommandé en l'absence d'amélioration rapide.

Cirrhose décompensée

De rares études ayant inclus un nombre limité de patients ont suggéré qu'un traitement IS pouvait entraîner une recompensation des patients ayant une cirrhose décompensée dans près de 60 % des cas (27). Un taux de transaminases élevé lors de la présentation et une réponse biochimique rapide sous corticoïdes paraissent être des prédicteurs de recompensation. Chez les patients les plus sévères (encéphalopathie hépatique, MELD-Na> 28) la corticothérapie est probablement futile et la transplantation doit être d'emblée envisagée.

Une transplantation hépatique doit être envisagée en cas de cirrhose décompensée. Une corticothérapie peut être initiée de manière individualisée en fonction de l'activité de l'hépatite et de la sévérité de la fonction hépatique.

Patients ayant une CSP ou une CBP associée

La stratégie thérapeutique chez ces patients est complexe et les données de la littérature limitées, justifiant une prise en charge en centre expert. Lorsque l'hépatopathie cholestatique est prédominante un traitement par acide ursodésoxycholique peut être utilisé en première intention et un traitement IS de rattrapage peut être proposé en l'absence de réponse biochimique.

La maladie dominante doit être identifiée. Lorsque l'HAI est prédominante un traitement IS doit être administré en combinaison avec l'AUDC.

Patients ayant une hépatite virale

La présence d'auto-anticorps est fréquente chez les patients atteints d'hépatite B, C et Delta. Ceci est particulièrement chez les patients atteints d'une hépatite Delta qui peuvent présenter des caractéristiques similaires à celles observées dans les HAI (auto-anticorps, élévation des IgG et lésions histologiques compatibles). Il existe chez ces patients un risque théorique d'aggravation sous interféron alpha et ce traitement est déconseillé. Le principe général de prise en charge de ces patients est l'introduction en première intention d'un traitement antiviral (bulevirtide en monothérapie en cas d'hépatite delta), avant d'envisager dans un deuxième temps un traitement IS pour les cas – exceptionnels – d'association réelle d'une HAI avec une hépatite virale. Enfin, les patients présentant une HAI et ayant un anticorps anti-HBc isolé doivent recevoir un traitement prophylactique par analogues ou faire l'objet d'une surveillance trimestrielle de l'AgHBs et de l'ADN du VHB en fonction du traitement IS reçu et du risque de réactivation virale.

Un traitement antiviral doit être proposé en première intention chez les patients ayant une hépatite virale et des marqueurs compatibles avec une HAI. Un traitement IS doit être initié uniquement en cas de persistance d'une inflammation hépatique malgré le contrôle viral.

Enfants

La présentation clinique chez l'enfant est plus fréquemment que chez l'adulte celle d'une hépatite aiguë sévère, avec présence d'anticorps anti-LKM1 et anti-LC1. Une CSP associée est présente dans 20 % des cas et la réalisation d'une cholangio-IRM est recommandée même en l'absence de cholestase. La performance diagnostique du score simplifié du groupe international de l'HAI est globalement inférieure chez l'enfant, et un score pédiatrique spécifique (score ESPGHAN) a été proposé en 2018 (28). Celui-ci prend en compte les différents auto-anticorps en utilisant des titres plus faibles que chez l'adulte, les IgG, les lésions histologiques du foie, l'élimination des hépatites virales et de la maladie de Wilson, les antécédents familiaux de maladie auto-immune du foie et la présence ou non d'anomalies biliaires en IRM. Les principes du traitement sont globalement les mêmes que chez l'adulte et l'ensemble des traitements IS (corticoïdes, azathioprine, MMF, tacrolimus) peuvent être utilisés. Une attention particulière est portée sur la prévention des complications infectieuses (vaccins), la croissance et le risque à long terme de cancer en particulier d'hémopathies malignes sous azathioprine, et l'observance en particulier chez les adolescents.

Le score ESPGHAN doit être utilisé chez l'enfant pour établir le diagnostic d'HAI. Les principes du traitement sont les mêmes que chez l'adulte. Des consultations de transition entre la pédiatrie et l'hépatologie adulte sont encouragées.

Qualité de vie

Comment améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HAI ?

La qualité de vie est globalement altérée chez les patients atteints d'HAI, en particulier chez ceux ayant une réponse insuffisante au traitement et ceux traités par corticoïdes au long cours (29). Le rôle de la fatigue, associée à l'hépatite ou aux traitements joue également un rôle. La santé mentale est souvent impactée avec une prévalence élevée de dépression et d'anxiété. La confiance dans le programme de soins et la qualité de la relation médecin patient et plus globalement avec l'équipe médicale sont des facteurs favorisant une meilleure qualité de vie. Le renforcement de l'alliance thérapeutique, les actions d'éducation thérapeutiques visant à rendre le patient acteur de sa prise en charge et l'implication dans les associations de patients sont des pistes d'action prometteuses.

La santé mentale et la qualité de vie doivent être évaluées. L'utilisation des corticoïdes doit être limitée autant que possible. L'implication du patient dans son programme de soin est encouragée. Des programmes d'éducation thérapeutique sont encouragés.

Références

1. Hahn JW, Yang HR, Moon JS, *et al*. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2023;65:102280.
2. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2014;60:612-617.
3. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, *et al.* Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2008;43:1232-1240
4. Porta G, Carvalho E, Santos JL, *et al.* Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. J Pediatr (Rio J) 2019;95:419-427.
5. Ferronato M, Lalanne C, Quarneti C, *et al*. The evolving phenotype of autoimmune hepatitis across the millennium: the 40-year experience of a referral centre in Italy. Liver Int 2024;44:791-798
6. Maggiore G, Bernard O, Mosca A, *et al*. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol 2023;78:979-988.
7. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, *et al.* Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997;25:541-547.
8. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, *et al*. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2011;46:378-390.
9. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ 2023;380:e070201
10. Zhang WC, Zhao FR, Chen J, *et al*. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS One 2014;9:e92267.
11. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, *et al.* Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European Society of Pathology. Liver Int 2022;42:1058-1069.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-176.
13. Komori A. Evaluation of the histological scoring systems of autoimmune hepatitis: a significant step towards the optimization of clinical diagnosis. Clin Mol Hepatol 2024;30:157-159.
14. Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, *et al*. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report. J Hepatol 2023;79:853-866.
15. Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, *et al.* Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. JHEP Rep 2021;3:100321.
16. Zhang C, Wu SS, Dong XQ, *et al.* The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: a systematic review and metaanalysis. Medicine (Baltimore) 2019;98:e18313.
17. Diaz-Gonzalez A, Hernandez-Guerra M, Perez-Medrano I, *et al.* Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predniso(lo)ne administration. Hepatology 2023;77:1095-1105.
18. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 1995;333:958-963.
19. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, *et al.* Treatment and outcome of autoimmune hepatitis (AIH): audit of 28 UK centres. Liver Int 2022;42:1571-1584.
20. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, *et al*. Transient elastography in autoimmune hepatitis: timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol 2016;65:769-775.
21. Jensen MD, Jepsen P, Vilstrup H, *et al.* Increased cancer risk in autoimmune hepatitis: a Danish nationwide cohort study. Am J Gastroenterol 2022;117:129-137.
22. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, *et al.* Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;62:642-646.
23. Schregel I, Papp M, Sipeki N, *et al.* Unmet needs in autoimmune hepatitis: results of the prospective multicentre European Reference Network Registry (R-LIVER). Liver Int 2024;44:2687-2699.
24. Candels LS, Rahim MN, Shah S, *et al*. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. J Hepatol 2021;75:324-332.
25. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol 2021;56:1194-1204.
26. De Martin E, Coilly A, Chazouilleres O, *et al*. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: the SURFASA score. J Hepatol 2021;74:1325-1334.
27. Wang Z, Sheng L, Yang Y, *et al*. The management of autoimmune hepatitis patients with decompensated cirrhosis: real-world experience and a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52:424-435.
28. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, *et al.* Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology committee position statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:345-360.
29. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, *et al*. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: a prospective, single-centre study. Liver Int 2019;39:215-221.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur des critères composites incluant les IgG, les auto-anticorps et les lésions histologiques du foie.
- Le traitement initial repose sur la combinaison d'une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg) et d'un traitement immunosuppresseur par azathioprine ou mycophénolate mofétil.
- En cas d'intolérance ou d'inefficacité des thiopurines le traitement de deuxième ligne repose sur le mycophénolate mofétil dont le principal inconvénient est la tératogénicité.
- Un arrêt de traitement peut être tenté chez des patients en rémission prolongée et bien sélectionnés mais le risque de rechute est élevé.
- Une prise en charge en centre expert est nécessaire en cas d'hépatite aiguë sévère, de cirrhose décompensée (discussion d'une transplantation) ou d'échec des traitements de première et deuxième ligne.

Prise en charge des lésions précancéreuses et cancers gastriques précoces

Nicolas CHAPELLE

Service d'hépato-gastroentérologie et assistance nutritionnelle, Centre hospitalier Universitaire de Nantes, 1, Place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES (France)

nicolas.chapelle@chu-nantes.fr

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Cancer gastrique ; Lésion précancéreuse gastrique (gastrite atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie) ; Recommandations.

ABRÉVIATIONS

CG : Cancer gastrique
ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy
GAI : Gastrite auto-immune
H. Pylori : Helicobacter pylori
LPG : Lésions précancéreuses gastriques
MAPS : *Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach*
TNE : Tumeur neuro-endocrine

Préambule

Ces recommandations (1) sont la 3e version des « MAPS » (*Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach*) *guidelines*, et font suite aux précédentes version de 2012 (2) et 2019 (3). Cette nouvelle version est largement étoffée, et comprend 48 recommandations couvrant l'ensemble des données sur :

1) les critères relatifs au dépistage des lésions précancéreuses gastriques (LPG) et cancers gastriques (CG) précoces ;
2) le diagnostic des LPG ;
3) la prise en charge endoscopique des CG précoces ;
4) le rôle de l'endoscopie dans le suivi des LPG ;
5) le rôle de l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) ;
6) le rôle des interventions non-endoscopiques pour les individus porteurs de LPG et CG précoces

et 7) la prise en charge des LPG dans des situations cliniques spécifiques ou pathologies particulières. Il faut noter que les données présentées dans ces recommandations ne s'appliquent pas au CG de type diffus (comprenant l'adénocarcinome à cellules indépendantes/peu cohésives ou à cellules en bague à chaton) dont la carcinogénèse, la prise en charge diagnostique et thérapeutique sont distinctes de celle de l'adénocarcinome intestinal. Enfin, les indicateurs qualité de l'endoscopie digestive haute ont récemment été mis à jour par l'ESGE et complètent ces recommandations (4).

L'objectif de ces recommandations est de guider les gastro-entérologues au cours des différentes étapes de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des LPG et du CG précoce.

Rappels sur le cancer gastrique et la carcinogénèse gastrique

On estime qu'environ 65-90 % des CG sont liés à l'infection chronique par *H.pylori*, bacille gram négatif flagellé et principal carcinogène gastrique. À l'échelle mondiale, environ 50 % de la population est infectée, mais la prévalence de l'infection, et par conséquent des LPG et du CG sont très hétérogènes à travers le monde. En France, la prévalence globale de l'infection à *H.pylori* est d'environ 15-20 %, plus importante au sein de populations issues de l'immigration de zones à forte prévalence (Asie, Afrique sub-saharienne, Moyen-Orient, Amérique latine). Les autres facteurs de risque de CG comprennent la gastrite auto-immune (GAI, ou

maladie de Biermer), l'intoxication tabagique [responsable jusqu'à 10 % des CG hors jonction œso-gastrique et jusqu'à 1/3 des cancers de la jonction œso-gastrique (5)], l'infection à Epstein-Barr Virus [environ 7,5 % des CG sont associés à EBV (6)], l'obésité, les facteurs diététiques, et dans une moindre mesure la consommation d'alcool (7).

Si l'incidence du CG et son « poids » dans notre pratique en France est moindre que certaines autres localisations tumorales, la gestion des patients atteints de lésions précancéreuses de l'estomac n'en reste pas moins une situation fréquente de notre pratique en gastro-entérologie, et certaines données méritent d'être considérées. D'abord, l'incidence du CG, après des décennies de diminution (liée à la disparition progressive d'*H.pylori* de notre environnement), connaît une nette résurgence dans les pays occidentaux. Ainsi, aux États-Unis, le CG augmente plus rapidement que n'importe quelle autre localisation tumorale (source : https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2024 Submission (1975-2022), SEER 21 registries).

À l'instar du cancer colorectal, l'incidence du CG chez les sujets jeunes augmente (augmentation de 3.8 %/an aux USA chez les sujets de moins de 50 ans), de même que chez des catégories d'individus jusqu'alors « épargnés » (type caucasien, sexe féminin, haut niveau socio-économique) (8). Enfin, les études estiment qu'environ 10 % des CG sont des cancers d'intervalle dans les pays occidentaux donc potentiellement évitables grâce à une prise en charge optimale (9).

Carcinogénèse gastrique

La description de la séquence de carcinogénèse gastrique a été faite il y a plus de 50 ans. Sur un terrain de gastrite chronique, une succession de plusieurs étapes peuvent se succéder, pouvant mener à l'apparition d'un CG. Au 1er stade, le volume des glandes gastriques diminue, et définissant la gastrite atrophique. Dans un second temps, les glandes gastriques sont remplacées par des glandes de type intestinal, définissant la métaplasie intestinale gastrique (figure 4). Ces deux types de lésions précancéreuses sont les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique. Des atypies cellulaires plus ou moins marquées peuvent par la suite apparaître, correspondant à la dysplasie de bas et haut grade, ultimes étapes avant le développement d'un carcinome gastrique. Cette succession de LPG est connu sous le nom de « cascade de Correa » (10,11) et à chacun de ces stades lésionnels correspond un risque croissant de dégénérescence carcinomateuse. Dans l'une des plus grandes séries dédiées à l'évolution des LPG, le risque de progression annuelle vers le cancer 5 ans après le diagnostic de la LPG était respectivement de 0,1 % ; 0,25 % ; 0,6 % et 6 % pour la gastrite atrophique, la métaplasie intestinale, la dysplasie de bas et de haut grade (12). Une description précise de la gastrite non Biermerienne est également disponible (FMC HGE 2023).

La gastrite à *H.pylori* débute classiquement dans l'antre gastrique, et peut « remonter » dans le corps gastrique, (définissant la gastrite extensive ou « pangastrite »), signant les atteintes les plus sévères. L'infection chronique à *H.pylori*, est la principale cause de gastrite chronique, mais environ 10 %-15 % des gastrites chroniques sont *H.pylori* négatives, et la GAI est la plus fréquente d'entre elles. Dans sa forme classique et en l'absence d'autre cause de gastrite associée, les lésions de la GAI sont limitées au corps gastrique, l'antre étant normale.

Deux situations cliniques sont distinguées en pratique. La première concerne la prise en charge des patients chez qui une lésion focale visible (ulcération, polype, érosion) a été clairement identifiée. Les lésions (atrophie gastrique, métaplasie intestinale gastrique, voire dysplasie) sont par ailleurs parfois découvertes (fortuitement) sur des biopsies en muqueuse plane sans lésion focale identifiée, on parlera dans ce cas de « condition précancéreuse ».

Chez qui dépister les lésions précancéreuses gastriques et le cancer gastrique superficiel ?

Le dépistage organisé à l'échelle de la population est coût-efficace et donc recommandé dans les zones de moyenne (tous les 5 ans) ou forte (tous les 2-3 ans) incidence du CG. La France étant un pays de faible incidence (taux d'incidence standardisé sur l'âge inférieur à 10 pour 100 000 personnes-années), il n'y a donc pas d'indication à un dépistage « organisé ». Il doit cependant être proposé aux apparentés au 1er degré de sujets ayant un CG en raison d'un risque de CG multiplié par 3, par endoscopie digestive haute à partir de 45 ans (ou 10 ans avant l'âge du cas index). Les apparentés au 1er degré plus jeunes (âgés entre 20 et 30 ans) doivent avoir un dépistage non-invasif d'*H.pylori* et une éradication, le cas échéant.

Néanmoins, l'ESGE recommande qu'un dépistage « opportuniste » soit systématiquement réalisé au cours de toute endoscopie digestive haute, en raison de la prévalence des LPG « extensives » estimée aux alentours de 15 % en Europe. Toute endoscopie digestive haute, quelle que soit son indication, doit donc (aussi) être réalisée dans le but de dépister les LPG et stratifier le risque de CG.

Étant donné la longueur de la carcinogénèse gastrique (sur plusieurs années), le dépistage ne devrait pas être proposé chez les individus de plus de 80 ans ou pour lesquels l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans.

Comment dépister les lésions précancéreuses gastriques et le cancer gastrique superficiel ?

Le dosage sérique du pepsinogène I (ou du ratio pepsinogène I/pepsinogène II) est maintenant un marqueur non-invasif reconnu pour guider le dépistage. Les patients ayant un taux de pepsinogène I abaissé (ou un ratio pepsinogène I/pepsinogène II abaissé) doivent bénéficier d'une endoscopie de dépistage (surtout en cas de sérologie *H.pylori* négative, signant des lésions si sévères que la bactérie n'est plus capable de survivre dans la muqueuse gastrique). En France, la seule modalité de dépistage reste l'endoscopie digestive haute, le dosage des pepsinogènes sériques ne sont pas disponibles pour l'instant dans cette indication. Les recommandations insistent sur l'importance de la qualité de cette

endoscopie de dépistage, qui doit comporter une analyse de la muqueuse gastrique en chromo-endoscopie virtuelle (NBI, BLI, LCI…), supérieure à la lumière blanche pour la détection des LPG (sensibilité autour de 80 % et spécificité autour de 90 % pour le diagnostic de métaplasie intestinale). L'ESGE recommande que les endoscopistes soient formés au diagnostic optique des LPG, tel que préconisé dans le curriculum de diagnostic optique qui synthétise les recommandations sur les étapes de la formation que doivent suivre les endoscopistes au cours de leur cursus professionnel (13). Des formations en présentiel (DU, curriculum, masterclass) et en ligne sont disponibles et permettent de progresser rapidement sur la détection et la caractérisation des lésions. Récemment, plusieurs outils d'aide à la détection et la caractérisation des lésions précancéreuses du tube digestif haut basés sur l'intelligence artificielle ont été développés et montrent de très bonnes performances pour le diagnostic. Ces outils peuvent être utilisés dans la pratique clinique, mais leur disponibilité est à ce jour limitée dans les pays occidentaux.

Pour le diagnostic histologique, L'ESGE recommande de prélever toute zone suspecte ou lésion visible (biopsie guidée) et de réaliser en plus 2 biopsies aléatoires dans l'antre et 2 biopsies aléatoires dans le corps/fundus, dans 2 pots séparés (protocole de Sydney). Le prélèvement d'une 5e biopsie de l'angulus est facultatif, et peut être guidé selon l'aspect en chromo-endoscopie.

Prise en charge pré-thérapeutique des lésions visibles

En cas de découverte d'une lésion précancéreuse focale ou suspecte de CG précoce, le compte-rendu endoscopique doit préciser : la taille, la morphologie selon la classification de Paris, la localisation précise ainsi que l'aspect du pattern vasculaire et muqueux de la lésion. Chaque lésion doit être photo-documentée, en lumière blanche et chromo-endoscopie virtuelle, et 2 biopsies ciblées doivent être réalisées. En cas de lésion visible en « dysplasie indéterminée » (confirmé par un 2e pathologiste), dysplasie (quel que soit le grade), ou carcinome, le patient doit être référé à un centre expert pour la réalisation de nouvelles biopsies ciblées et/ou évaluation d'une résection d'emblée, en raison du risque de biais d'échantillonnage et de « sous-staging » sur les biopsies initiales. Les données de la littérature suggèrent la présence d'une lésion sous-jacente plus sévère (sur une 2e série de biopsie ou pièce de résection endoscopique/chirurgicale) dans 25 à 40 % des cas de dysplasie ou « dysplasies indéterminées ». Les critères endoscopiques faisant suspecter une invasion sous muqueuse profonde (donc associés à un risque de résection endoscopique non curative) doivent être recherchés et décrits : taille (>20 mm ou 30 mm) ; aspect ulcéré ; protrusion des bords ; aspect rétractile/fusion des plis ; présence d'une nodularité, « *non-extension sign* » (aspect rigide lors de l'insufflation). En l'absence de suspicion d'invasion sous muqueuse profonde, aucun autre examen d'imagerie (Écho-endoscopie, scanner, IRM, PETscan) n'est nécessaire avant la réalisation du traitement endoscopique.

Les recommandations réaffirment le rôle de la dissection sous muqueuse qui doit être la méthode de référence pour la résection des lésions gastriques superficielles et toute lésion maligne réséquée endoscopiquement doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. En l'absence d'éléments suggérant une invasion sous muqueuse profonde, la dissection sous muqueuse est indiquée pour les lésions dysplasiques et carcinomes différenciés (quelle que soit la

Figure 1 : Arbre décisionnel pré-thérapeutique des lésions gastriques visibles

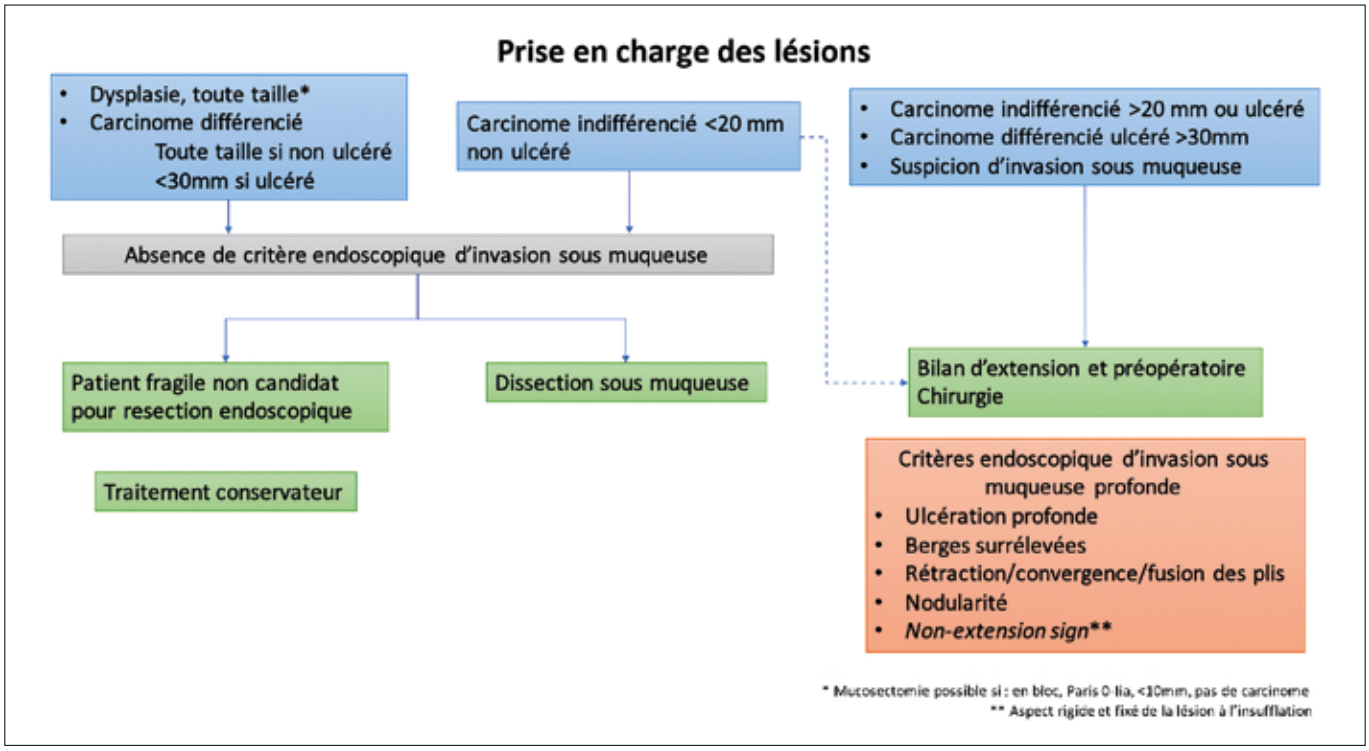
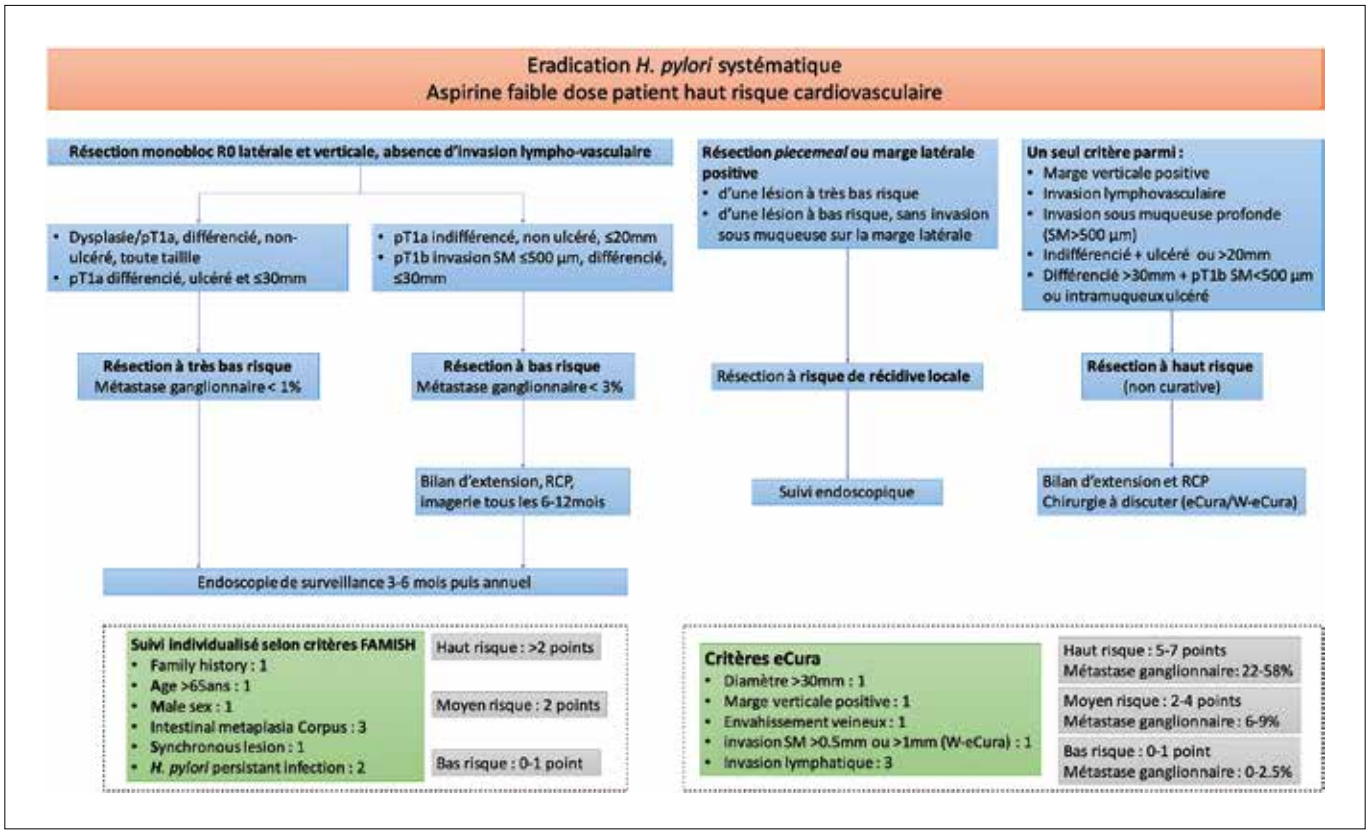


Figure 2 : Algorithme de prise en charge des lésions gastriques superficielles selon le résultat définitif de la pièce de résection endoscopique



RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire, SM : sous-muqueuse

taille si non ulcérée, < 30 mm si ulcérée), ainsi que pour les carcinomes indifférenciés non ulcérés de moins de 20 mm. La mucosectomie endoscopique pourrait être une alternative pour les lésions< 10 mm, Paris 0-IIa, sans suspicion de carcinome, et pour lesquelles la résection peut être faite en bloc. L'arbre décisionnel d'indications thérapeutiques est présenté figure 1.

Après analyse anatomopathologique de la pièce de résection, les critères suivants sont pris en compte pour juger du caractère curatif de l'exérèse : le type de lésion (dysplasie ou carcinome) ; le caractère R0 vertical, latéral et monobloc de la résection ; la présence d'envahissement lymphovasculaire ; la profondeur d'invasion ; la différenciation ; le caractère ulcéré et la taille de la lésion. Les combinaisons de ces critères permettent de définir des groupes de résection (très bas, bas, haut risque) et le risque de métastase ganglionnaire associé (figure 2).

Pour les résections à très bas risque, le risque de métastase ganglionnaire est quasi-nul, le traitement endoscopique est considéré comme suffisant et les patients peuvent être suivis endoscopiquement à 3-6 mois, puis annuellement. La réalisation d'autres examens complémentaires (Écho-endoscopie, IRM, scanner, PET-scan) pour le suivi n'est pas recommandée pour les résections à très bas risque. Pour les résections à bas risque (risque de métastase ganglionnaire faible, < 3 %), le traitement endoscopique est généralement considéré comme suffisant, mais un bilan d'extension doit cependant être réalisé, et un suivi par imagerie tous les 6-12 mois en plus du suivi endoscopique peut être proposé. Le suivi endoscopique des résections à très bas et bas risque peut être adapté selon les critères FAMISH, qui permettent d'espacer le suivi en cas de faible risque de récidive (FAMISH 0-1), notamment pour les patients les plus fragiles (figure 2). Dans le cas d'une résection à risque de récidive locale (figure 2), des biopsies ou un traitement (coagulation, ablation, nouvelle résection) de la cicatrice de résection doivent être effectués lors du 1er contrôle endoscopique. Le traitement d'une éventuelle récidive locale ou d'une lésion métachrone doit être réalisé selon les mêmes modalités que pour la lésion initiale, la dissection sous muqueuse ayant montré de meilleurs résultats que la mucosectomie endoscopique, et des résultats identiques à la chirurgie pour les récidives.

Si l'un des facteurs suivants est retrouvé sur la pièce histologique : marge verticale positive, invasion lymphovasculaire, invasion sous muqueuse profonde (> 500 um de la *muscularis mucosae*), lésion indifférenciée+ ulcérée ou> 20 mm, différenciée> 30 mm+ pT1b (< 500 um) ou intra muqueux ulcéré, pour lesquels la résection est jugée non curative, le patient doit avoir un bilan d'extension complet et le bénéfice d'un traitement chirurgical complémentaire doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les critères e-Cura et leur équivalent W-eCura (appliqués dans les pays occidentaux) permettent d'estimer le risque de métastase ganglionnaire selon le ou les critères histologiques ayant fait considérer la résection comme non curative. La prise en charge et le suivi pour chaque groupe de lésion est synthétisé dans la figure 2.

Prise en charge des conditions précancéreuses

En cas de diagnostic d'atrophie gastrique ou de métaplasie intestinale sans lésion focale, les recommandations suggèrent de décrire l'extension des lésions selon des classifications validées (Kimura-Takemoto en lumière blanche, score EGGIM pour *Endoscopic Grading of Intestinal Metaplasia* en chromo-endoscopie) Kimura K, Satoh K, Ido K, Taniguchi Y, Takimoto T, Takemoto T. Gastritis in the Japanese stomach. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996;214:17-20; discussion 21-3. doi: 10.3109/00365529609094509. PMID: 8722400 (14). Ces classifications utilisent des critères endoscopiques simples, et peuvent être facilement intégrés dans la pratique quotidienne. Ces scores permettent de stratifier les patients, et d'identifier ceux les plus à risque de dégénérescence cancéreuse. La classification de Kimura-Takemoto est une ancienne classification (décrite en 1966) se basant sur l'analyse de la muqueuse en lumière blanche. Selon la délimitation de la gastrite (en vision directe, positionné face au pylore) 3 stades d'atrophie « fermée » (closed-type ou C-type) sont décrits quand l'atrophie est totalement entourée de muqueuse normale : dans l'antre sans atteindre l'angulus (C1), dépassant partiellement l'angulus (C2) ou remontant au-dessus de l'angulus (C3) sur la petite courbure. Lorsque la limite proximale de l'atrophie « s'ouvre » dans le corps et qu'il n'y a pas de jonction de muqueuse saine observable sur la petite courbure les patients sont classés « open-type » ou « O-type » : O1 (extension au corps, petite courbure uniquement), O2 (progression vers la grande courbure) et O3 (touchant l'ensemble du corps gastrique). En pratique, il faut savoir reconnaître les stades « C3 » et les stades « O » soit lorsque la gastrite atrophique devient « extensive » vers le corps (figure 3).

Plus récemment, le score EGGIM a été développé et validé pour l'évaluation de l'extension de la métaplasie intestinale gastrique. Il se calcule facilement pendant l'examen en chromo-endoscopie virtuelle selon la surface occupée par la métaplasie intestinale, dans l'antre (petite et grande courbure) le corps (petite et grande courbure) et l'angulus (figure 4). Un score EGGIM≥ 5 en endoscopie est prédictif de lésions histologiques sévères OLGA/OLGIM III ou IV et identifie les patients les plus à risque de dégénérescence cancéreuse, pour qui la surveillance doit être accrue.

Globalement, les patients ayant une gastrite « open-type » ou un score EGGIM≥ 5 ont un risque de CG multiplié par 7.

Figure 3 : Schématisation de la classification de Kimura-Takemoto, adapté de (15)

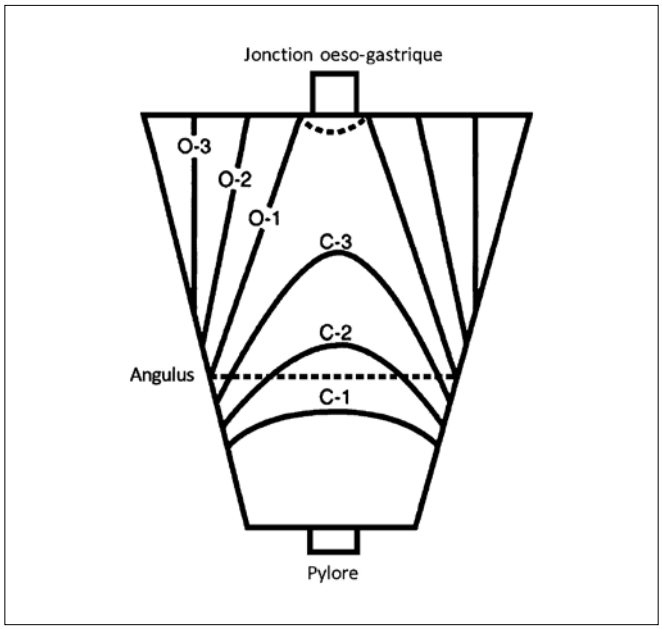
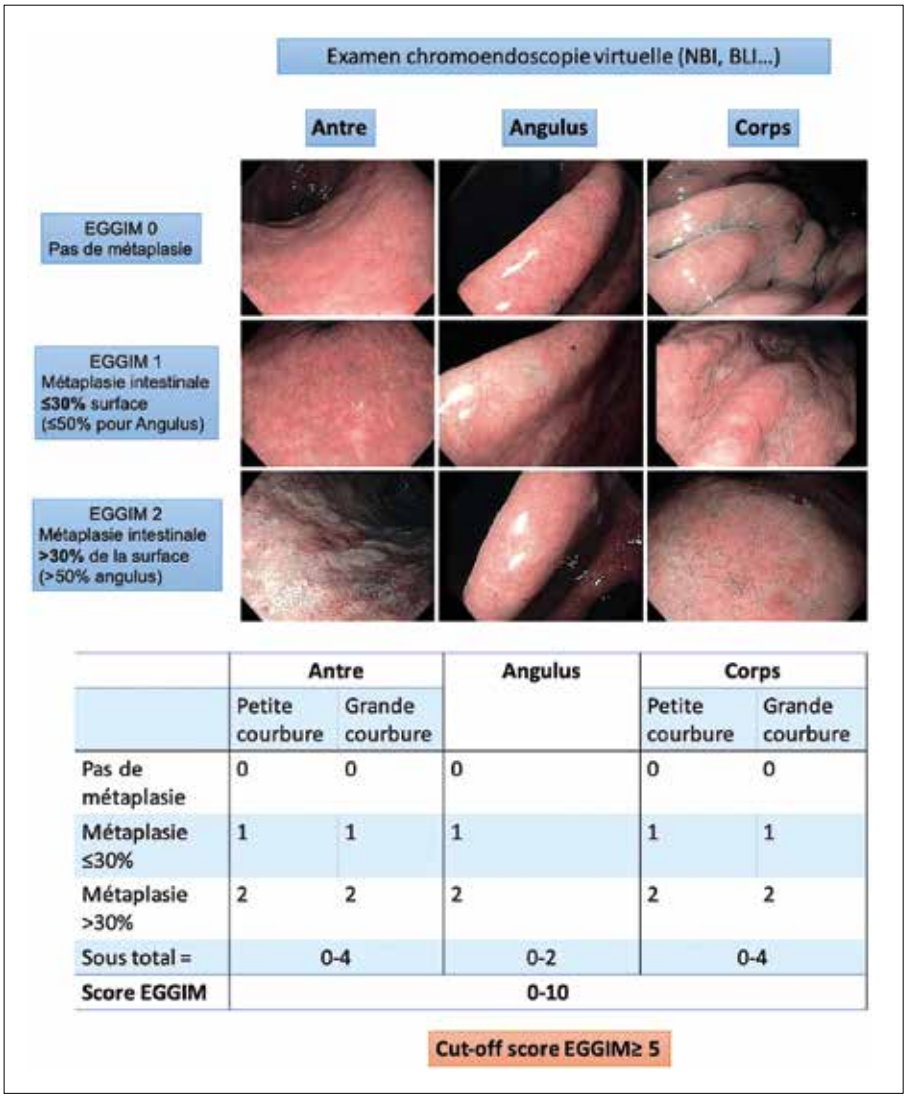


Figure 4 : Score EGGIM, adapté de Esposito *et al*. Endoscopy 2018 (14)



	Antre		Angulus	Corps	
	Petite courbure	Grande courbure		Petite courbure	Grande courbure
Pas de métaplasie	0	0	0	0	0
Métaplasie ≤30%	1	1	1	1	1
Métaplasie >30%	2	2	2	2	2
Sous total =	0-4		0-2	0-4	
Score EGGIM	**0-10**				

Que doit contenir le compte-rendu d'anatomo-pathologie ?

La collaboration entre gastro-entérologues et anatomo-pathologistes est capitale pour le diagnostic et le suivi les lésions précancéreuses. Une fois les biopsies réalisées, les renseignements suivants doivent être disponibles pour adapter le suivi :

- Présence et sévérité (faible/modéré/sévère) de l'atrophie ou de la métaplasie intestinale, idéalement score OLGA ou OLGIM ;
- Type de métaplasie intestinale (complet ou incomplet) ;
- Présence et grade de dysplasie (après relecture par un 2e anatomo-pathologiste « expert »).

Pour l'atrophie et la métaplasie intestinale gastrique, les recommandations suggèrent que soient fournis le score OLGA (*Operative Link on Gastric Atrophy*) ou OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*) (figure 5). Ces scores combinent les résultats histologiques dans l'antre et dans le corps, et permettent de stratifier le risque de CG et d'identifier les patients OLGA/OLGIM III et IV les plus à risque, et chez qui la surveillance doit être rapprochée.

Le type de métaplasie intestinale doit aussi être disponible, car il influence le rythme de surveillance. La métaplasie intestinale est de type complet lorsque l'ensemble des cellules composant les glandes intestinales est représenté (cellules à mucus/caliciformes, cellules de Paneth, entérocytes, figure 6), à l'inverse du type incomplet, dans lequel certains types cellulaires sont manquants. Les études montrent que la présence de métaplasie intestinale gastrique de type incomplet multiplie par 3 le risque de progression vers la dysplasie et par 5 et le risque de progression vers le cancer en comparaison à la métaplasie intestinale de type complet, justifiant une surveillance plus rapprochée (18,19) (figure 7).

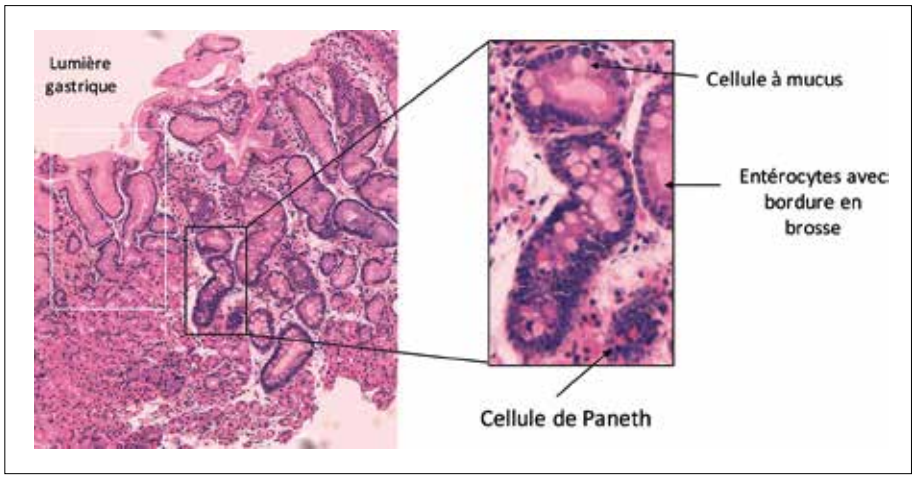
Enfin, à l'instar de la double lecture pour la dysplasie dans l'œsophage de Barrett, il est maintenant recommandé que tout diagnostic de dysplasie soit confirmé par un 2e anatomo-pathologiste expert en pathologie digestive.

Figure 5 : Score histologique de gastrite atrophique OLGA ou métaplasie intestinale OLGIM. Adapté de Rugge *et al.* (16,17)

Score d'atrophie ou métaplasie intestinale		Corps			
		Atrophie/ métaplasie intestinale **absente**	Atrophie/ métaplasie intestinale **légère**	Atrophie / métaplasie intestinale **modérée**	Atrophie / métaplasie intestinale **sévère**
Antre	Atrophie/métaplasie intestinale **absente**	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	Atrophie/ métaplasie intestinale **légère**	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie / métaplasie intestinale **modérée**	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie / métaplasie intestinale **sévère**	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Les patients stade III et IV ont les lésions les plus sévères et sont les plus à risque de développer un cancer gastrique.

Figure 6 : Diagnostic anatomopathologique de métaplasie intestinale complète



Coupe histologique HES grossissement X4 montrant des glandes gastriques normales (encadré blanc) et une zone de métaplasie intestinale de type complet avec l'ensemble les types cellulaires composant les glandes intestinales : cellules à mucus, cellules de Paneth et entérocytes (Images : Pr. J-F. Mosnier, Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU de Nantes).

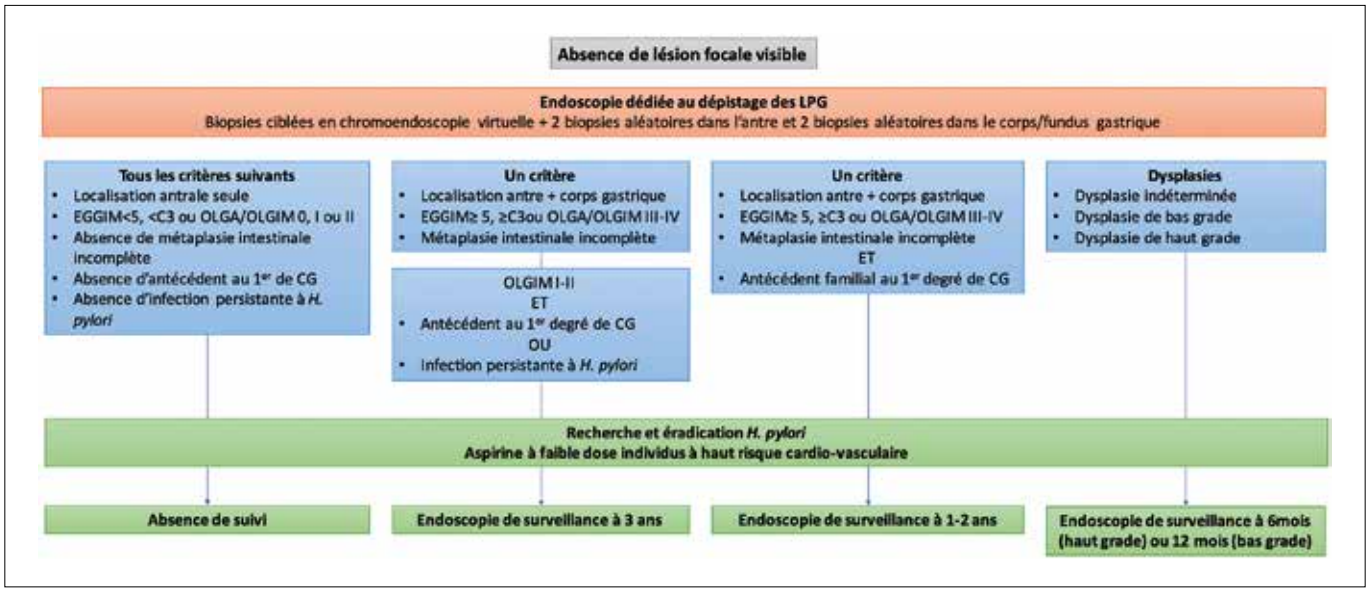
Prise en charge des individus avec conditions précancéreuses sans lésion visible

Dans la majorité des cas, la gastrite atrophique/ métaplasie intestinale est légère à modérée et localisée uniquement dans l'antre gastrique. En l'absence d'autre facteur de risque de CG : antécédent au 1er degré de CG, métaplasie intestinale incomplète ou infection persistante à *H.pylori*, il n'y a pas d'indication de suivi pour ces patients.

Les patients avec atteinte sévère en endoscopie (score EGGIM≥ 5, Kimura-Takemoto≥ C3) ou en histologie (gastrite atrophique/métaplasie intestinale sévère, OLGA/OLGIM III ou IV, atteinte extensive dans l'antre et le corps gastrique ou présence de métaplasie intestinale de type incomplet) doivent être surveillés à 3 ans (à 1-2 ans en cas d'antécédent familial au 1er degré de CG associé), de même que les patients OLGA/ OLGIM I-II avec infection persistante à *H.pylori* ou ayant un antécédent familial au 1er degré de CG.

En cas de dysplasie (ou dysplasie indéterminée) découverte fortuite-

Figure 7 : Algorithme de surveillance des conditions précancéreuses selon les résultats endoscopiques et histologiques



EGGIM : Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia, C3 : Classification de Kimura-Takemoto, OLGA : Operative link on gastritis assessement, OLGIM : operative link on gastric intestinal metaplasia.

ment à la biopsie lors d'une endoscopie sans lésion visible, une 2e endoscopie dédiée au dépistage des LPG (endoscopie haute définition, utilisation de la chromo-endoscopie virtuelle, biopsies ciblées) doit être réalisée. En l'absence de lésion focale visible sur cette 2e endoscopie, une endoscopie de suivi pourra être réalisée à 6 mois en cas de dysplasie de haut grade, et 1 an en cas de dysplasie de bas grade.

La figure 7 synthétise le rythme de suivi des conditions précancéreuses selon les constatations endoscopiques et histologiques.

Facteurs protecteurs et mesures associées

L'éradication d'*H.pylori* doit être systématique, chez tous les patients testés positifs, quelle que soit la lésion découverte (gastrite non atrophique, gastrite atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie) ainsi qu'après traitement endoscopique ou chirurgical d'un CG (diminution de moitié du risque de cancer métachrone). Les recommandations se positionnent contre l'analyse d'autres bactéries du microbiote pour prévenir ou traiter les conditions précancéreuses.

Au-delà d'*H.pylori*, plusieurs études ont montré l'importance du sevrage tabagique chez les individus porteurs de LPG ou après traitement de lésion superficielle, qui doit être encouragé de manière spécifique dans le cadre de la prise en charge des LPG. De même, l'aspirine à dose anti-aggrégante aurait un rôle protecteur, et peut être proposée chez les sujets à risque cardio-vasculaire pour la prévention du CG. Les autres traitements (probiotiques, metformine, inhibiteurs de COX-2, suppléments vitaminiques) n'ont pas de bénéfice prouvé et ne doivent pas être proposés.

Enfin, les recommandations suggèrent que les patients porteurs de LPG ou CG superficiel ayant une indication (valable) de d'inhibiteurs de la pompe (IPP) à protons et antagonistes des récepteurs H2 ne doivent pas arrêter ces traitements. Cette nouvelle recommandation fait suite à la publication de plusieurs études suggérant une association entre la prise d'IPP au long cours et le risque de CG. Les données sont cependant hétérogènes, et de nombreux biais méthodologiques (facteurs confondants) limitent la robustesse de ces études. Il est cependant recommandé de tester et traiter *H.pylori* chez les patients sous IPP au long cours.

Situations cliniques et pathologies particulières

Gastrite auto-immune

Les recommandations proposent de réaliser une surveillance endoscopique tous les 3 ans chez les patients atteints de gastrite auto-immune. Ces patients sont à risque de développer des tumeurs neuro-endocrines (TNE) gastriques de type I. La séquence de carcinogénèse est bien décrite, et secondaire à l'achlorydrie profonde (liée à l'atrophie de la muqueuse fundique et la disparition des cellules pariétales) entraînant par rétrocontrôle une hypergastrinémie chronique. La gastrine a un rôle trophique sur les cellules *entero-chromaffin-like* (ECL), responsable d'une hyperplasie linéaire puis nodulaire des cellules ECL, pouvant aboutir chez certains patients à l'apparition d'une dysplasie puis de TNE. L'estimation de l'incidence des TNE dans la gastrite auto-immune est variable, estimée entre 0,4 % à 2,8 %/an, selon les études. Ces lésions sont le plus souvent de petite taille et de bas grade (Ki67< 1 %). Le rôle de la gastrite auto-immune comme facteur de risque indépendant d'adénocar-

cinome gastrique a récemment été remis en cause suite à la publication d'une étude ayant suivi des patients avec gastrite auto-immune naïfs de toute infection (actuelle ou passée) à *H.pylori*, et dans laquelle aucun patient n'a développé d'adénocarcinome sur une période de suivi de 7 ans. Néanmoins, la période de suivi était relativement « courte » au regard de la carcinogénèse gastrique et le nombre de patients relativement faible. En raison des nombreuses autres études ayant par le passé suggéré une augmentation du risque d'adénocarcinome, ainsi que du risque de TNE, ces patients doivent être surveillés de manière régulière.

Déficit immunitaire commun variable

Plusieurs études ont suggéré un sur-risque de CG, ainsi qu'une association à la gastrite auto-immune chez les patients atteints de déficit immunitaire commun variable (DICV). Le CG est, dans certaines cohortes de patients atteints de DICV, la première cause de mortalité. D'autres études suggèrent que le processus de carcinogénèse gastrique pourrait être accéléré dans cette population, et que le CG survienne plus précocement que dans la population « générale ». Les recommandations suggèrent un dépistage endoscopique LPG et du CG au moment du diagnostic de DICV. La surveillance ultérieure est guidée par les constatations endoscopiques et histologiques (figure 7).

Lymphome gastrique du MALT

De manière non surprenante, l'incidence des LPG chez les patients atteints de lymphome gastrique du MALT est plus importante que celle de la population générale, de même que risque de développer un CG, en raison du terrain d'infection chronique à *H.pylori* chez la majorité de ces patients. Cependant, les études suggèrent que l'incidence du CG soit plus importante y compris après éradication d'*H.pylori*, et que les LPG progressent plus rapidement que chez les patients non lymphomateux. Il est donc recommandé de surveiller les patients en rémission du lymphome du MALT selon l'algorithme général de suivi des LPG (figure 7), ou tous les 5 ans en l'absence de LPG identifiée.

Autres situations

Certaines études, ainsi qu'une méta-analyse récente ont suggéré une augmentation de risque de CG chez les patients atteints de pathologie auto-immune (y compris autre que gastrite auto-immune). Il n'est cependant pas recommandé formellement de réaliser de surveillance systématique chez ces patients, mais une endoscopie de dépistage ou une recherche non invasive d'*H.pylori* peut leur être proposée, notamment en raison de l'association avec la gastrite auto-immune pour certaines autres pathologies (ex : thyroïdite auto-immune).

Certaines données suggèrent une augmentation du risque de CG chez les sujets transplantés rénaux, mais les données de la littérature chez les patients immunodéprimés (VIH/SIDA ou patients sous immunosuppresseurs) sont trop peu nombreuses pour pouvoir formuler de quelconques recommandations dans ce contexte.

Enfin, les patients atteints de syndromes génétiques augmentant le risque de CG (cancer gastrique diffus héréditaire, syndrome de polypose gastrique proximale et adénocarcinome gastrique, polypose familiale classique ou atténuée, polypose MUTYH, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose juvénile, syndrome de Lynch, syndrome de Li-Fraumeni) doivent être suivis selon les recommandations spécifiques à chaque syndrome ou selon l'algorithme des LPG (selon l'intervalle de suivi le plus court).

Remerciements

Merci au Pr Jean-François Mosnier pour les images histologiques et au Pr Matysiak-Budnik pour m'avoir impliqué dans cette thématique..

Références

1. Dinis-Ribeiro M, Libânio D, Uchima H, *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. *Endoscopy*. 2025;a-2529-5025. doi: 10.1055/a-2529-5025
2. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, *et al.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44:74–94. doi: 10.1055/s-0031-1291491
3. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:365–88. doi: 10.1055/a-0859-1883
4. Areia M, Esposito G, Leclercq P, *et al.* Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative - Update 2025. *Endoscopy*. 2025;57:1268–97. doi: 10.1055/a-2674-4912
5. Wang SM, Katki HA, Graubard BI, *et al.* Population Attributable Risks of Subtypes of Esophageal and Gastric Cancers in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1844–52. doi: 10.14309/ajg.0000000000001355
6. Hirabayashi M, Georges D, Clifford GM, *et al.* Estimating the Global Burden of Epstein-Barr Virus–Associated Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:922-930.e21. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.042
7. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:338–49. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0
8. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, *et al.* The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *JNCI J Natl Cancer Inst*. Published Online First: 19 January 2018. doi: 10.1093/jnci/djx262
9. Januszewicz W, Witczak K, Wieszczy P, *et al.* Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study. *Endoscopy*. 2022;54:653–60. doi: 10.1055/a-1675-4136
10. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48:3554–60.
11. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735–40.

12. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, *et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134:945–52. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.071

13. Dekker E, Houwen BBSL, Puig I, *et al.* Curriculum for optical diagnosis training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2020;52:899–923. doi: 10.1055/a-1231-5123

14. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, *et al.* Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. Published Online First: 21 December 2018. doi: 10.1055/a-0808-3186

15. Hwang Y-J, Kim N, Lee HS, *et al.* Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:380–90. doi: 10.1111/apt.14424

16. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, *et al.* Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007;56:631–6. doi: 10.1136/gut.2006.106666

17. Rugge M, De Boni M, Pennelli G, *et al.* Gastritis OLGA-staging & gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. Published Online First: February 2010. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x

18. Du S, Yang Y, Fang S, *et al.* Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12:e00402. doi: 10.14309/ctg.0000000000000402

19. Wei N, Zhou M, Lei S, *et al.* A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021;21:173. doi: 10.1186/s12935-021-01869-0

5

Les cinq points forts

- Environ 10 % des cancers gastriques surviennent sur des lésions prénéoplasiques manquées lors d'une précédente endoscopie et donc potentiellement évitables.
- Toute endoscopie digestive haute doit impérativement être réalisée en lumière blanche et en chromoendoscopie virtuelle afin de dépister les lésions précancéreuses.
- Les classifications endoscopiques telles que EGGIM (Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia) doivent être utilisées pour stratifier le risque de cancer gastrique.
- La collaboration avec les anatomopathologistes est capitale pour obtenir tous les renseignements histologiques nécessaires à la prise en charge et au suivi (sévérité et type de métaplasie intestinale).
- La découverte de métaplasie intestinale antrale isolée, sans autre facteur de risque de cancer gastrique (métaplasie intestinale incomplète, antécédent familial au 1er degré de cancer gastrique, infection persistante à *H.pylori*, score EGGIM≥ 5) est la situation la plus fréquente, et ne nécessite pas de suivi.

NOTES

Prise en charge endoscopique et métabolique de l'obésité : Recommandations Européennes et Américaines et Rapport coût-efficacité

Marc BARTHET

Service d'hépato-gastroentérologie, Hôpital Nord, APHM, Aix Marseille Université, MARSEILLE (France)
marc.barthet@ap-hm.fr

LIEN D'INTÉRÊT

Consulting Taewoong, Endotools, Boston Scientific

MOTS-CLÉS

Gastroplastie endoscopique ; Ballon intra-gastrique ; Obésité ; endoscopie métabolique.

ABRÉVIATIONS

EBMT : Endoscopic bariatric and metabolic treatment (Traitement Endoscopique bariatrique et métabolique)
LSM : life style management (prise en charge psycho-physico-diététique de l'obésité)
MASH : metabolice associated-steato hepatitis (stéatohépatite métabolique)
EIG : effet indésirable grave
RCT : étude randomisée controlée
TBWL : total body weight loss (perte de poids totale)

Introduction

L'obésité concerne 17 % de la population adulte française selon l'étude de santé publique ESTEBAN menée entre 2014 et 2016 (1). La prévalence de l'obésité chez les adultes, normalisée selon l'âge, a augmenté entre 1990 et 2022 dans 188 pays (94 %) pour les femmes et dans tous les pays sauf un pour les hommes (2). On estime que l'obésité affecte 13 % de la population mondiale et que sa prévalence a triplé depuis 1975 (3), en affectant plus souvent les femmes que les hommes. Elle entraîne des conséquences médicales, fonctionnelles et psychosociales qui s'améliorent lorsqu'il est obtenu une perte de poids significative (plus de 5 % du poids total) (4). Actuellement, la dernière statistique OFEO 2024 montre un pourcentage de patients obèses en France de 18,1 %, dont 12 % classe I (IMC≥ 30 kg/m^2 et IMC< 35 kg/m^2), 4,2 % classe II (IMC≥ 35 kg/m^2 et < 40 kg/m^2) et 1,9 % classe III (IMC> 40 kg/m^2) (5). Cette répartition est essentielle car nous verrons que les recommandations ciblent essentiellement les patients de la classe I (12 % en France) ou les patients de classe II sans comorbidité.

La base de tout traitement et en particulier endoscopique est repose sur la réalisation d'un parcours de soin de 6 mois préalable (Life Style Management) qui doit être poursuivi au moins deux ans après le traitement endoscopique. Ce parcours étudie le comportement alimentaire, l'activité physique et les habitudes de sommeil, des programmes d'éducation thérapeutique sont ensuite proposés. Cet accompagnement pluridisciplinaire vise à retrouver (i) une alimentation adaptée aux dépenses énergétiques, équilibrée, non restrictive, (ii) une activité physique adaptée régulière ciblant au moins 150 minutes d'activité par semaine, (iii) une durée de sommeil suffisante (7 à 8 h par nuit). Ces modifications sont nécessaires mais non forcément suffisantes. Lorsque l'obésité est ancienne et, *a fortiori*, si le patient a présenté de nombreux épisodes de variations de poids au gré de régimes restrictifs, son poids dit de « consigne » a pu augmenter et son homéostasie va tendre à le maintenir à son niveau le plus élevé déjà atteint au cours de sa vie (6). Le poids dit de « consigne » est alors le poids de retour à la stabilité après tout traitement interventionnel ou médicamenteux.

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

Les méthodes pour obtenir un amaigrissement ont tout d'abord été chirurgicales, entre autres grâce à la réduction du volume gastrique, basées d'abord sur un concept restrictif (Sleeve gastrectomy) puis malabsorptif (Bypass) (3). En réalité, toutes les méthodes entraînant un amaigrissement ont aussi un effet métabolique (tension artérielle, stéatohépatite, diabète type 2, apnée du sommeil). Des méthodes d'intervention endoscopiques se sont développées d'abord pour réduire le volume gastrique, puis pour cibler spécifiquement les comorbidités métaboliques citées précédemment, enfin pour améliorer la satiété (3,7). Les interventions endoscopiques à visée malabsorptive, comme le bypass endoscopique ont été mise au point chez l'animal mais attendent encore le passage à l'homme (8).

Récemment, des traitements médicamenteux ont montré leur capacité à obtenir une satiété précoce avec un rapport bénéfice/risque favorable, et sont devenus accessibles en clinique : ce sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 ou co-agonistes des récepteurs GIP-GLP-1 (3).

Nous examinerons donc les différentes méthodes de traitement endoscopique de l'obésité et de ses complications métaboliques (EBMT) à la lumière des différentes recommandations internationales (9,10) mais aussi des premières études coût-efficacité disponibles. Si le principal traitement endoscopique et maintenant métabolique de l'obésité est la sleeve gastroplastie endoscopique (ESG), les ballons intragastriques ont encore des partisans ou indications et d'autres traitements à visée métabolique se développent pour traiter le diabète type 2 (Mucosal resurfacing, Duodeno-jejunal bypass liner) (3,9,10).

Méthodes de traitement endoscopique bariatrique et métabolique

Les thérapies bariatriques et métaboliques endoscopiques (Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies *ou EBMT*) ont été développées au cours des trois dernières décennies (3,9,10). Les premières ciblent une perte de poids qui elle-même peut induire des améliorations métaboliques. Les secondes ciblent directement les améliorations métaboliques. Elles sont divisées en deux catégories qui ciblent soit l'estomac soit l'intestin grêle (tableau 1).

Tableau 1 : Effet pondéral, métabolique et risques des techniques endoscopiques à visée bariatrique et métabolique

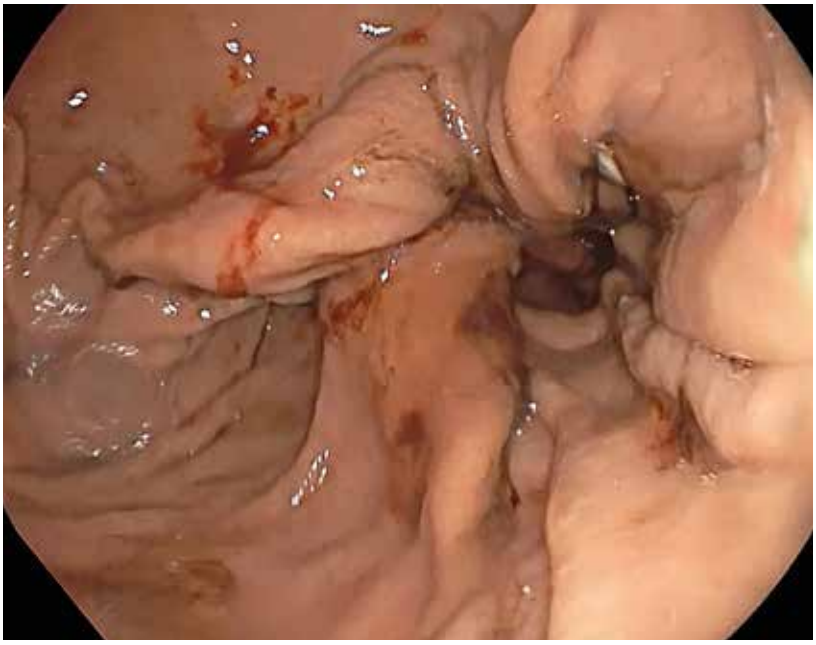
Technique	Population	Effet pondéral	Effets métaboliques	Effets indésirables graves (EIG)	Référence des essais randomisés contrôlés (RCTs)
Ballons intra-gastriques	Adulte en situation d'obésité de classe I, II ou III. L'âge moyen dans les études variait de 38,7 à 44,4 ans et l'IMC moyen variait de 30,3 à 53,9 kg/m².	Effet groupé à 12 mois : Perte de poids groupée de 7,9 %TBWL dans le groupe ballon intra-gastrique *vs.*3,3 %TBWL dans le groupe témoin. Différence moyenne : 4.4 %TBWL (95 % CI, 2.9-6.0) Effet en méta-analyse : Différence moyenne *versus* contrôle pour l'IMC 1.09; 95 % CI [−11.82; 14.00])	Pas d'effet métabolique significatif entre les deux bras	Rapportés dans 7 RCTs Estimation groupée : 32 EIG supplémentaires pour 1 000 sujets (IC à 95 %, 7-114) dans le groupe IGB (58/1028) par rapport au groupe contrôle (0/798) Exemples d'EIG : lésions de la muqueuse œsophagienne (4/473), ulcère gastrique/saignement (5/650), déshydratation sévère (5/704), pneumonie d'aspiration (2/42), perforation (2/653), obstruction de l'orifice gastrique/ de l'intestin (1/802).	2 RCTs à 12 mois, six mois après le retrait du dispositif 2 méta-analyses
Gastro-plastie endos-copique	Adulte en situation d'obésité de classe I avec complications de l'obésité ou classe II. L'âge moyen dans les études variait de 38 à 47 ans et l'IMC moyen variait de 34.8 à 36.2 kg/m².	Effet groupé à 12 mois : perte de poids groupée de 10,5 %TBWL dans le groupe gastroplastie endoscopique *vs.* 2,4 %TBWL dans le groupe témoin. Différence moyenne : 8,0 %TBWL (95 % CI, 3,4-12,6)	Sullivan S *et al* [18] : Amélioration de la glycémie à jeun et du LDL-c dans le groupe gastroplastie endoscopique. Abbu Dayyey *et al* : Amélioration du diabète, de l'hypertension, du syndrome métabolique [10]	Risque relatif de l'a gastroplastie endoscopique *vs.* contrôle 5.6 (95 % CI, 1.1-30.1) avec 14/435 pour la gastroplastie endoscopique et 1/253 pour les contrôles. Exemple d'EIG : Abcès abdominal traité par endoscopie (1/131), hémorragie digestive haute prise en charge de manière conservatrice (1/131) et malnutrition traitée par inversion endoscopique de la gastroplastie endoscopique (1/131). Sur la plus large étude : hémorragie extraluminale traitée par laparoscopie (1/221), abcès hépatique traité par drainage traité par drainage percutané (1/221), douleurs abdominales, nausées ou vomissements nécessitant une hospitalisation prolongée (9/221).	1 essai randomisé avec comparaison entre les bras à 6 mois 3 RCTs avec comparaison à 12 mois

Thérapie par aspiration	Adulte avec obésité de classe II et de classe III avec ou sans comorbidité. L'âge moyen dans les études variait de 39 à 42 ans et l'IMC moyen variait de 42 to 42.6 kg/m².	Différence moyenne de pertes de poids total groupées total à 12 mois 10,4 %TBWL (IC à 95 %, 6,4-14,4) en faveur de l'intervention.	Amélioration de l'HbA1c, triglycérides, HDL-c, pression artérielle systolique et diastolique dans le groupe intervention, sans différence avec le groupe contrôle (profil cardiométabolique à baseline peu altéré)	L'estimation groupée des EIG a montré un risque absolu de 16 EIG supplémentaires pour 1 000 sujets (IC 95 %, 3-354) avec dans le groupe AT (4/122) par rapport au groupe témoin (0/67). Exemples d'EIG : péritonite traitée par antibiotiques intraveineux (1/122), une douleur abdominale sévère nécessitant une hospitalisation (1/122), un ulcère prépylorique (1/122) et un dysfonctionnement du produit (1/122)	2 RCTs n= 18 et n= 207
Duodenal jejunal bypass liner (DJBL)	Adultes avec obésité et diabète de type 2 concomitants. L'âge moyen 52 ans, IMC 36 kg/m² HbA1c 8,8 %	Perte de poids à 12 mois DJBL −10.6 ± 6.2% TBWL vs contrôles −5.4 ± 5.8% TBWL en faveur de l'intervention. Absence de différence significative à 24 mois.	Pas de différence sur l'HbA1c par rapport au groupe contrôle. Baisse significative à 12 mois du cholestérol total et des ALAT, régressive à 24 mois. Baisse de la fréquence de l'hypertension artérielle à 12 mois, régressive à 24 mois.	L'EIG= nécessité explantation précoce. L'estimation groupée : risque absolu de 24 EIG supplémentaires pour 1 000 sujets (IC à 95 %, 8 à 59) dans le groupe DJBL (26/331) par rapport au groupe témoin (0/232). Exemples d'EIG : intolérance (8/212), hémorragie (6/212), abcès hépatique (5/212), obstruction DJBL (3/212), pancréatite (2/212), perforation intestinale (1/212), et ulcération (1/212)	1 RCT publié sur l'efficacité pour l'efficacité avec explantation de l'endobarrière à 12 mois permettant une analyse à 12 mois puis à 24 mois. n=170 1 RCT non publié 1 RCT supplémentaire pour tester la sécurité du dispositif.
Duodenal mucosal resur-facing (DMR)	Adultes ayant un diabète de type 2 et un IMC compris entre 24 et 40 kg/m². L'âge moyen était environ 58 ans, l'IMC moyen était environ 31 kg/2 l'HbA1c environ 8 %.		La réduction de l'HbA1c n'est pas significative entre les deux groupes (p=0.147 ; différence entre bras −3.3 mmol/mol) Pas de différence significative sur l'évaluation par IRM de la stéatose hépatique	Les EIG ont montré un risque absolu de 15 événements supplémentaires pour 1 000 sujets (IC à 95 %, 3-375) dans le groupe DMR (2/56) par rapport au groupe témoin (0/52). Exemples d'EIG : Hospitalisation préventive pour une hématochézie qui s'est avérée par la suite être due à des hémorroïdes externes (1/56) et perforation jéjunale nécessitant une réparation chirurgicale (1/56)	1 RCT n=108

Pour les procédures gastriques, il existe des dispositifs basés sur des ballons intragastriques, avec 4 techniques principales utilisant un ou plusieurs ballons. La place occupée par les ballons dans l'estomac conduit les sujets à ressentir une plénitude gastrique et donc une satiété pour une quantité de nourriture plus faible. Ces ballons (Orbera Intragastric Balloon (IGB), Orbera365 IGB, Obalon IGB, Reshape IGB, and Spatz IGB) doivent être retirés après 6 à 8 mois, au maximum 12 mois. Ils ont un marquage de Conformité Européenne (CE) et une approbation par la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

La gastroplastie endoscopique ou aussi appelée Sleeve Endoscopique (Endoscopic Sleeve Gastroplasty ESG) est basée sur une réduction du volume gastrique par remodelage de la grande courbure (figure 1). Il existe plusieurs dispositifs permettant par une surture endogastrique de réduire le volume gastrique, avec des résultats similaires. Toutes ces procédures réduisent la largeur et

Figure 1 : Résultat final d'une endosleeve Gastroplastie. La lumière du corps gastrique est visiblement réduite



la longueur de l'estomac. Elles semblent également permettre une augmentation des hormones digestives de satiété (11-13). La gastroplastie endoscopique peut être réalisée à l'aide de trois dispositifs médicaux : Overstitch Endoscopic Suturing System (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA), Endomina System (Endo Tools Therapeutics S.A., Gosselies, Belgique) et Incisionless Operating Platform (IOP ; USGI Medical). Actuellement, les deux premiers dispositifs disposent d'un marquage CE et d'une autorisation de la FDA.

La différence notable entre ces deux types de procédure est que les ballons intragastriques doivent être retirés au bout de 6 à 8 mois, induisant un retour de l'estomac à son volume antérieur alors que le remodelage de la grande courbure gastrique est une technique visant une réduction gastrique définitive ou considérée comme telle.

En dehors de ces deux techniques principales, il existe d'autres méthodes plus marginales. Une autre technique gastrique, la thérapie par aspiration, est réalisée à l'aide du système AspireAssist (Aspire Bariatrics, King of Prussia, Penn, USA). Elle a reçu l'approbation de la FDA et le marquage CE. En raison de contraintes financières, ce dispositif n'est plus disponible actuellement. Le principe est celui d'une gastrostomie inversée au travers de laquelle le patient va aspirer une partie du repas qu'il vient de manger. Une étude a montré que le système permet d'aspirer 15 à 30 % des calories ingérées. Le patient a l'instruction de manger lentement, en mâchant longuement chaque bouchée et en buvant de l'eau pour accompagner les aliments. Ces consignes comportementales participent probablement également à la perte de poids observée.

La navette transpylorique [Transpyloric shuttle, (TPS), BAROnova INC, Goleta, Calif, USA] est un dispositif qui provoque une obstruction intermittente de la sortie gastrique. La partie la plus large du dispositif se déplaçant entre l'antre et le pylore avec les contractions gastriques. Le dispositif est approuvé par la FDA (pas de marquage CE).

Les dispositifs ciblant l'intestin grêle ont plutôt un objectif métabolique, souvent efficace mais non restrictif. Le Duodenal Jejunal Bypass Liner (DJBL, GI Dynamics, Lexington, Ky, USA) est conçu pour être implanté endoscopiquement durant 12 mois avant d'être retiré. Il vise une amélioration du contrôle glycémique chez des sujets porteurs d'un diabète de type 2, indépendamment de la perte de poids. L'hypothèse fonctionnelle du dispositif est d'imiter les effets de la dérivation gastrique (bypass) par Roux-en-Y où le duodénum et une partie du jéjunum sont contournés par isolement des aliments de la paroi digestive dans cette région grâce au déploiement d'une chaussette duodéno-jéjunale. L'effet sur la perte de poids est un objectif secondaire. Le dispositif a reçu puis perdu son marquage CE. Un essai randomisé contrôlé a été interrompu devant la survenue d'abcès hépatiques imputables au dispositif. Un autre essai est en cours pour soutenir une demande d'autorisation de la FDA.

Enfin, un autre dispositif cible le duodenum pour obtenir une amélioration du contrôle glycémique chez des patients porteurs d'un diabète de type 2. Ce dispositif, le « duodenal mucosal resurfacing » (DMR) est appelé « Revita » (Fractyl Health, Lexington, Mass, USA). Il permet d'effectuer une ablation hydrothermique circonférentielle de la muqueuse duodénale. Il a pour objectif principal l'amélioration du contrôle glycémique et comme objectif secondaire le contrôle de la stéatose hépatique.

Études de haut niveau de preuve et Recommandations nationales/ internationales

Les recommandations conjointes des sociétés savantes européenne et américaine d'endoscopie gastro-intestinale (American Society for Gastrointestinal Endoscopy ASGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy ESGE) publiées en 2024 ont réalisé une revue de l'ensemble de la littérature pour ces différents dispositifs (9). Cette revue récente rapporte les résultats résumés dans le tableau 1. Nous présenterons ici uniquement les résultats d'essais randomisés qui ont été pris en compte pour établir le niveau d'évidence scientifique et les recommandations qui en découlent. L'ensemble de ces travaux a toujours évalué l'effet du dispositif à l'étude en association à une intervention sur le mode de vie ciblant la perte de poids qui était également réalisée dans le bras contrôle. En lisant dans le détail, le niveau de preuve est si relatif que le mot "suggèrent" est employé au lieu de "recommandent".

Ces études ciblent d'une part l'effet pondéral (amaigrissement (TBWL) ; celui-ci étant le premier recherché), d'autre part les effets métaboliques qui sont en réalité la conséquence d'un amaigrissement significatif> 10 % (MASH, diabète de type 2, Hypertension artérielle, apnée du sommeil) (11-13). Certaines méthodes que nous avons détaillée (EMR, DBJL) ne ciblent que les effets métaboliques.

Études de haut niveau de preuve : études randomisées et méta-analyses

Globalement, les procédures ayant été le mieux évaluées sont les ballons intra-gastriques et la gastroplastie endoscopique. La perte de poids totale avec ces deux techniques est approximativement de 10 à 15 %. C'est d'ailleurs cet intervalle d'efficacité qui est utilisé dans les études coût-efficacité que nous discuterons plus loin.

Pour les ballons intra-gastriques, 7 études de haut niveau ont été retenues (9). La durée la plus longue d'observation est d'une année pour les ballons intra-gastriques. Le retrait du ballon intra-gastrique à 6-8 mois est suivi généralement d'une reprise de poids. Son efficacité en termes de perte de poids total retenue dans les ASGE-ESGE GL est de 6,89 % à 6 mois et 4,42 % à 12 mois, donc après retrait du ballon. Ce taux (TBWL< 5 %) devrait déboucher normalement sur une non- recommandation, d'autant que la morbidité n'est pas nulle avec un risque multiplié par 8 (9).

La plus longue durée de suivi est de 2 ans pour la gastroplastie endoscopique dans l'étude MERIT (une année seulement de suivi en comparaison avec le bras contrôle qui a bénéficié de l'intervention après une année de suivi) avec un maintien de la perte de poids de l'ordre de 13 % (10). La morbidité était très faible 2 % . De plus, les comorbidités liées à l'obésité semblent s'améliorer significativement *versus* LSM (80 % *vs.* 45 %) après gastroplastie endoscopique (objectifs secondaires de la même étude randomisée contrôlée) [10]. Le profil cardiométabolique n'a pas montré de différence significative entre les bras intervention et contrôles pour les ballons intragastriques et la thérapie par aspiration, même s'il est vrai que les populations étudiées avaient un profil cardio-

métabolique peu altéré avant l'intervention dans les études avec ces deux types d'intervention (tableau 1). Une autre étude randomisée européenne (11), utilisant le dispositif Endomina (Endotools, Brussels, Belgium) n'a pas été incluse dans ces recommandations. Il s'agissait d'une étude randomisée en cross over à 6 mois *versus* LSM. La perte de poids moyenne était de 11 % *vs.* LSM seul, sans complication. Le suivi était de un an avec 75,6 % des patients répondeurs à un an (TBW> 5 %). En revanche, les co-morbidités n'étaient pas évaluées comme un objectif secondaire. Ce travail montre clairement que la LSM seule n'est pas en mesure de prendre en charge efficacement ces patients, avec une perte de poids de 2 % à 6 mois. Une autre étude prospective française a inclus 29 patients suivant les critères requis par l'HAS , mais avec une évaluation de l'impact en termes de morbidité (12). La perte de poids moyenne à un an de suivi était de 11 % ; en termes d'IMC, il n'y avait plus de patients en classe II d'obésité (32 % initialement) et 38 % des patients étaient devenus en simple surpoids (81,2 % patients répondeurs.) Il y avait une amélioration significative de la glycémie et hémoglobine glyquée, des transaminases et de la tension artérielle systolique, sans aucune carence métabolique. Une méta-analyse internationale a montré l'impact métabolique de l'Endosleeve Gastroplastie dans environ la moitié des cas des complications métaboliques (13). Dans cette étude sélectionnant 10 études parmi 35, la perte totale de poids corporel était de 15,4 % ; dans le même temps, la résolution du diabète était de 55,4 %, de l'hypertension 62,8 % ; de la dyslipidémie de 56,3 % ; des apnées du sommeil de 57,7 % dans 4 études réunissant 480 patients (13).

Le DJBL (duodéno-jéjunal bypass liner) a fait l'objet de deux essais randomisés contrôlés publiés à ce jour, l'un avec retrait et évaluation de l'efficacité du dispositif à 6 mois (14) ; l'autre avec retrait du dispositif à 12 mois et évaluation de l'efficacité à 12 mois et 24 mois (15). Les résultats montrent un bénéfice métabolique modeste lorsque le dispositif est encore présent, en dépit d'une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée, qui disparaît à une année du retrait du dispositif. Au final, il n'y avait pas de bénéfice par rapport au groupe contrôle sur l'HbA1c dans l'essai randomisé à 12 et 24 mois de suivi. Le bénéfice pondéral, évalué à -10 % du poids total, disparaît à une année de l'extraction du dispositif. Des événements indésirables graves sont survenus à type d'abcès hépatique, imputés au dispositif d'implantation à picot dans la muqueuse bulbaire. Ils ont conduit à l'arrêt de l'utilisation de ce dispositif. Une nouvelle étude randomisée est en cours aux USA avec un dispositif revu pour diminuer la morbidité.

Le seul essai randomisé contrôlé pour le DMR n'a pas retrouvé de différence dans la population globale (Brésil et Europe) incluse mais la population européenne avait une amélioration significative à la différence de la population brésilienne pour la réduction d'HbA1c ou de la stéatose hépatique (16).

Recommandations internationales et nationales

Les recommandations des sociétés européenne et américaine d'Endoscopie [American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) – European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)] se sont basées sur ces études que nous avons listées (9). Le nombre limité d'études disponibles a conduit à des recommandations avec un degré de preuve scientifique considéré comme modéré. Les Guidelines finales ont donc été rédigées en termes de « suggestion » plus que de « recommandations », mais toujours en association avec des LSM qui sont indissociables de l'intervention endoscopique (9). L'étude randomisée européenne a clairement montré que sans LSM, le bénéfice de la Sleeve Endoscopique était négligeable (11 % perte de poids total *vs.* 2 %) (11).

Une autre recommandation internationale, ou plutôt déclaration de position (position statement) émise par l'« International Federation of the Surgery of Obesity » (IFSO), s'est attachée à fournir des « Guidelines » pour les indications de la Sleeve Endoscopique (10,17). Les recommandations du comité d'endoscopie bariatrique de l'IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity) ont été formulées à partir d'une revue systématique incluant 44 articles et 15 714 patients traités par Endosleeve avec un IMC moyen de 37,56 kg/m^2. La perte totale de poids corporel dans le temps était : à 6 mois, 15,66 % ; à 12 mois, 17,56 % ; à 18 mois, 16,25 % ; à 24 mois, 15,2 % ; à 36 mois, 14,07 % ; à 60 mois, 15,9 % (17). Cette recommandation rédigée sous forme de « position statement » estime que la gastroplastie endoscopique est pertinente pour les patients souffrant d'obésité de grade I et II, ainsi que pour ceux présentant une obésité de grade III ne pouvant pas être candidats à une chirurgie bariatrique métabolique, y compris les adolescents (17). Le taux moyen de complication était de 1,25 %. Les auteurs estimaient que la Sleeve endoscopique avait un bon profil d'efficacité mais un niveau de preuve faible, voire très faible (17).

Ce niveau de preuve faible à modéré a été retenu pour le ballon intragastrique et le DJBL considérés comme plus efficaces pour la perte de poids que les changements du mode de vie seuls, sans mesure complémentaire.

Les experts n'ont pas émis de recommandations d'utilisation courante pour le DMR ou la navette trans-pylorique, jugeant le nombre d'études insuffisant pour l'instant. Le statut recommandé par ASGE/ESGE est de recommander de ne les utiliser que dans des études randomisées.

Aspects règlementaires

En France, il n'y a pour l'heure, ni codification de traçabilité, ni remboursement, avec pour résultat une véritable jungle dans l'application de tarifs "extraordinaires" aux patients. Une déclaration de position (Position Statement) a été effectuée récemment par la société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques (SOFFCO-MM) sur la gastroplastie endoscopique (18). Les gastroentérologues essaient de constituer des dossiers de remboursement, de finir des études prospectives et d'organiser des études randomisées sur le diabète type 2 ou la MASH. Plusieurs questions ont été posées dans cette déclaration de position et sont reportées en italique. Les réponses (non socioéconomiques) ont été basées sur la publication passée de l'IFSO, que nous avons abordé plus haut :

La Sleeve Endoscopique est-elle efficace ? Elle est efficace en association au LSM avec potentiellement une diminution des comorbidités.

La Sleeve endoscopique est-elle sûre ? La morbidité de la Sleeve Endoscoique varie entre 1,5 % à 2,3 %. L'incidence du reflux gastro-œsophagien est négligeable et sans commune mesure avec la sleeve gastrectomy.

Quelles sont les indications de la Sleeve Endoscopique et avec quelles précautions ? Les indications de choix sont l'obésité de classe I, classe II sans co-morbidité, voire la classe III quand la chirurgie n'est pas possible, en association avec des mesures LSM.

Quels professionnels de santé peuvent réaliser une Sleeve Endoscopique ? Sous couvert de la notice HAS No 2021.0040/AC/SAP du 10 juin 2021, l'approche transorale peut être réalisée par un gastroentérologue ou par un chirurgien digestif ou viscéral pour réaliser des plicatures par suture endo-luminales. On comprendra que cette notice de l'HAS puisse être source de conflits importants.

La constitution de registres est actuellement mise en place ou en cours de mise en place en France, ce qui est une étape requise par les différentes Agences de Santé nationales pour valider un éventuel remboursement ainsi que des études françaises.

Aspects médico-économiques des traitements endoscopiques bariatrique et métabolique

Le marquage CE des différents dispositifs médicaux utilisés dans l'endoscopie interventionnelle bariatrique autorise leur utilisation en termes de sécurité auprès des patients. Mais à ce jour, aucune technique n'a obtenu de remboursement par les caisses primaires d'assurance maladie. Les dossiers de remboursement impliquent la réalisation d'études à plus long terme avec des critères d'évaluation cardio-métaboliques au-delà du seul effet pondéral et une durée de suivi > +2 ans. Des inclusions de patients dans des protocoles randomisés concernant la MASH ou le diabète type 2 sont désormais possibles. Le coût indicatif de la procédure à type de gastroplastie endoscopique, à charge du patient, est pour exemple d'environ 7 000 euros, incluant le forfait d'hospitalisation, selon les modalités de prise en charge propre à chaque structure de soins.

La majorité des études coût-économie sont basés sur des modèles de Markov (19-24). Ils sont basés sur la cible thérapeutique, l'efficacité thérapeutique des moyens utilisés et sur la volonté de dépense de santé (Willingness to pay). Par exemple, cette dépense acceptée peut varier de 100 000 dollars aux USA à 25 000 euros en Grande-Bretagne et 20 000 euros en France. Évidemment, les résultats seront très différents, et sont exprimés en un ratio ICER/QALY (l'ICER est le ratio d'incrémentation de l'efficacité d'un traitement par rapport à un autre et le QALY un index de « qualité de vie » à long terme par rapport au traitement de référence.

Nous avons vu que la cible thérapeutique des EBMTs était essentiellement les patients avec une obésité classe I et II (9,24), à laquelle pourraient se rajouter les patients avec un IMC entre 27 et 30 kg/m² et une comorbidité (9). Cette cible constitue la majeure partie des patients obèses puisque parmi les 18,3 % de patients obèses en France, 12 % appartiennent à la classe I et 4,2 % à la classe II.

La perte de poids totale des techniques ballons intragastriques (à court terme) et des gastroplasties endoscopiques (à moyen terme) est d'environ 10 à 15 % du poids total, ce qui équivaut aux pertes de poids observées avec le GLP1-RA semaglutide dans les études STEP-1 (conduite sur des sujets avec une obésité mais sans diabète de type 2) (25) et STEP-2 (conduite sur des sujets ayant une obésité et un diabète de type 2) (26).

Les résultats de ces études comparent essentiellement Sleeve Gastroplastie et LSM, d'autres Sleeve gastroplastie et Sleeve Gastrectomy, et enfin Agoniste GLP1 et Sleeve gastroplastie ou chirurgie (19-24) :

Comparaison Sleeve gastroplastie et LSM

Trois études sont disponibles, réalisées en Grande-Bretagne, aux USA et en France sur la base de dépenses de santé de référence variant entre 20 000 euros et 100 000 dollars (19-21). Elles démontrent toutes sur une supériorité *versus* LSM en particulier en cas d'obésité classe II. Dans l'étude française, l'ICER était de 4 901 euros par rapport aux 20 000 euros prévus avec un QALY à 1,32 (c'est-à-dire 32 % d'amélioration de qualité de vie dans le temps par rapport à LSM).

Comparaison Sleeve gastroplastie et Chirurgie

Une autre étude américaine comparant Sleeve gastrectomy, Sleeve gastroplastie et aussi agonistes GLP1 (Liraglutide) a montré que la Sleeve Gastrectomie était coût-efficace dans les obésités classe II et classe III tandis que la Sleeve Gastroplastie était plus rentable dans la classe I (22) avec un ICER/QALY 4 105 dollars *versus* 100 000 fixés).

Comparaison Sleeve gastroplastie et agoniste GLP 1

L'efficacité coût économique de la Sleeve Gastroplastie a été comparée aux agonistes GLP 1, en particulier le semagludide, dans une étude américaine (23). Quand on sait que 10 % de la population américaine prend des agonistes GLP1, on comprend l'importance économique de cette comparaison. Dans cette étude, l'ICER /QALY était négatif, ce qui signifie que la Sleeve gastroplasie faisait gagner de l'argent. Le gain économique était estimé à 33 583 dollars. De surcroît, l'amélioration du poids total était plus importante à 5 ans pour la Sleeve Gastroplastie. Les auteurs concluaient à la non-viabilité économique du semaglutide.

Comparaison simultanée Sleeve gastroplastie, Sleeve gastrectomie et agoniste GLP 1

Il s'agit d'une étude coréenne incluant 6 études différentes avec des seuils déterminés d'efficacité de 10-15% pour la Sleeve gastroplastie, 15-20 % pour les agonistes GLP1 (semaglutide, tirzepatide) et 25-30 % pour la Sleeve gastrectomie (24). Les seuils de dépense de santé étaient de 100 000 et 150 000 pour les analogues GLP 1 (semaglutide, tirzepatide), 20 000 dollars pour la Sleeve gastroplastie et 100 000 dollars pour la Sleeve gastrectomy. Dans ce travail, la Sleeve gastroplastie avait le meilleur rapport coût-économie pour la classe I, la Sleeve gastrectomy pour les classes II et III et les agonistes GLP 1 n'étaient jamais rentables.

Globalement ces études concluent, dans les modèles de Markov à un ratio ICER/QALY favorable de la Sleeve Endoscopique (évaluation rapport coût-économie en faveur) comparé à la prise en charge « coaching », à la chirurgie, aux agonistes GLP 1 (efficaces mais dispendieux car purement suspensifs) pour la classe I d'obésité. (19-24).

Conclusion

Il existe différentes techniques d'endoscopie interventionnelle ayant pour objectif la perte de poids et/ou l'amélioration de maladies métaboliques, la plus évaluée étant la Sleeve Gastoplastie. Certaines ont montré une efficacité à court terme mais seule la gastroplastie endoscopique par plicature ou sleeve endoscopique a montré un bénéfice maintenu à moyen terme et un rapport coût-efficacité favorable en cas de classe I. Si certaines techniques sont déjà réalisées en routine clinique parce qu'elles ont un marquage CE ou une autorisation de la FDA, aucune technique n'a obtenu de prise en charge par la sécurité sociale à ce jour en France. Des études à moyen terme et des registres sont en cours qui vont permettre de mieux évaluer les bénéfices et risques de ces techniques. Elles devraient se positionner à terme dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du surpoids et de l'obésité, ainsi que de leurs complications métaboliques. Pour optimiser la sécurité et l'efficacité de ces techniques prometteuses, il faudrait qu'elles deviennent une expertise intégrée à des centres de prise en charge médico-chirurgicale de l'obésité accréditées par les Agences régionales de Santé et pratiquées par des opérateurs formés à l'endoscopie d'une part et ces procédures d'autre part.

Remerciements au Pr Anne-Laure Borel, pour sa participation active à la rédaction de cette mise au point (Univ. Grenoble Alpes, laboratoire INSERM U1300, CHU Grenoble Alpes, service d'Endocrinologie, diabétologie, nutrition, Grenoble, France.

Références

1. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence 2019.
2. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in under weight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet 2024;403(10431):1027-50.
3. Lingvay I, Cohen VC, Le Roux CW, *et al*. Obesity in adults . Lancet 2024; 404:972-987
4. Sisay BG, Jima BR, Hassen HY. Association between long-term weight loss and obesity-related complications defined by Edmonton obesity staging system: analysis from the NHANES (2011-2018). Eur J Clin Nutr 2024;78(1):43-7.
5. Etude épidémiologique sur le surpoids et l'obésité ODOXA LNCO; OFEO 2024
6. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. Gastroenterology 2017;152(7):1718-27 e3.
7. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clement K, Fruhbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. Lancet 2023.
8. Barthet M, Gonzalez JM, Ouazzani S, Cauche N, Najmaoul R, Peetermans J, *et al*. Fully endoscopic One-anastomosis gastric bypass in Adult Obese minipigs : a sham controlled assessment of two bypass lengths Obes Surg 2025: epub
9. Jirapinyo P, Hadefi A, Thompson CC, Patai AV, Pannala R, Goelder SK, *et al*. American Society for Gastrointestinal Endoscopy-European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline on primary endoscopic bariatric and metabolic therapies for adults with obesity. Gastrointest Endosc 2024;99(6):867-85 e64.
10. Abu Dayyeh BK, Stier C, Alqahtani A, Sharaiha R, Bandhari M, Perretta S, *et al*. Correction: IFSO Bariatric Endoscopy Committee Evidence-Based Review and Position Statement on Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Obesity Management. Obes Surg 2024;34(12):4349.
11. Lopez Nava G, Arau RT, Asokkumar R, Maselli DB, Rapaka B, Matar R, *et al*. Prospective Multicenter Study of the Primary Obesity Surgery Endoluminal (POSE 2.0) Procedure for Treatment of Obesity. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21(1):81-9 e4.
12. Vargas EJ, Rizk M, Gomez-Villa J, Edwards PK, Jaruvongvanich V, Storm AC, *et al*. Effect of endoscopic sleeve gastroplasty on gastric emptying, motility and hormones: a comparative prospective study. Gut 2023;72(6):1073-80.
13. Espinos JC, Turro R, Moragas G, Bronstone A, Buchwald JN, Mearin F, *et al*. Gastrointestinal Physiological Changes and Their Relationship to Weight Loss Following the POSE Procedure. Obes Surg 2016;26(5):1081-9.
11. Huberty V, Boskoski I, Bove V, Van Ouytsel P, Costamagna G, Barthet MA, *et al*. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a controlled randomised trial. Gut 2021;70:1479-1485.
12. Barthet M, Vanbiervliet G, Gonzalez JM, *et al*. Endosleeve gatroplasty: Prospective assessment of weight loss and metabolic impact. Endosc Int Open 2025. in press
13. Fehervari M, Fadel MG, Khalaf Alghazawi LO, *et al*. Medium-term Weight loss and remission of comorbidities following Endosleeve Gastroplasty : a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2023; 33:3527-3538
14. Koehestanie P, de Jonge C, Berends FJ, Janssen IM, Bouvy ND, Greve JW. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. Ann Surg 2014;260(6):984-92.
15. Ruban A, Miras AD, Glaysher MA, Goldstone AP, Prechtl CG, Johnson N, *et al*. Duodenal-Jejunal Bypass Liner for the management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2022;275(3):440-7.
16. Mingrone G, van Baar AC, Deviere J, Hopkins D, Moura E, Cercato C, *et al*. Safety and efficacy of hydrothermal duodenal mucosal resurfacing in patients with type 2 diabetes: the randomised, double-blind, sham-controlled, multicentre REVITA-2 feasibility trial. Gut 2022;71(2):254-64.
17. Abu Dayyeh BK, Stier C, Alqahtani A, Sharaiha R, Bandhari M, Perretta S, *et al*. Correction: IFSO Bariatric Endoscopy Committee Evidence-Based Review and Position Statement on Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Obesity Management. Obes Surg 2024;34(12):4349.
18. Baratte C, Sebbag H, Arnalsteen L, Auguste T, Blanchet MC, Benchetrit S, *et al*. Position statement and guidelines about Endoscopic Sleeve Gastroplasty (ESG) also known as "Endo-sleeve". J Visc Surg 2025;162(1):71-8.
19. Kelly J, Menon V, O'Neil F, *et al*. UK cost-effectiveness analysis of endoscopic sleeve gastroplasty versus life style modification alone for adults with class II Obesity. Int J Obes 2023;47:1161-1170
20. Sharaiha RZ, Wilson EB, Zundel N, *et al*. Randomized controlled trial based US commercial payor cost-effectiveness analysis of Endoscopic Sleeve Gastroplasty versus life style management alone for adults with class I/II obesity. Obes Surg 2024; 34:3275-3284
21. Vannucci M, Riva P, Vix M, *et al*. Endoscopic Sleeve Gastroplasty versus lifestyle modifications for class II obesity patients : a French cost-effectiveness analysis. Surg Endosc 2025; 39:1333-1340
22. Saumoy M, Gandhi D, Buller S, *et al*. Cost-effectiveness of endoscopic, surgical and pharmacological obesity therapies : a microsimulation and threshold analysis. Gut 2023; 72: 2250-2259

23. Haseeb M, Chhatwal J, Xiao J, Jirapinyo P, Thompson CC. Semaglutide *vs*. Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Weight Loss. JAMA Netw Open 2024;7(4):e246221.

24. Huh YJ. Cost-effectiveness of obesity treatments: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, EndoSleeve Gastroplasty, and metabolic/bariatric Surgery. J Metab Bariatr Surg 2025;14:97-105

25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med 2021;384(11):989-1002.

26. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, *et al.* Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397(10278):971-84.

5

Les cinq points forts

- Toutes les techniques d'endoscopie bariatrique ont un effet métabolique notamment sur le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et la MASH.
- Les principales modalités dites restrictives sont le ballon intragastrique et l'endosleeve. L'endosleeve a fait l'objet de 2 études randomisées ; l'effet sur la perte de poids est de l'ordre de 15 % avec une morbidité< 2 %.
- L'endoscopie métabolique fait appel au resurfaçage de la muqueuse duodénale ou au bypass duodenojejunal avec pour cible principale le diabète de type 2.
- Les principales indications du traitement endoscopique sont les patients en situation d'obésité de classe I (30≤ IMC< 35 kg/m^2) et classe II (35 kg/m^2≤ IMC< 40 kg/m) sans comorbidité et les patients en surpoids (≥ 27 kg/m^2) avec co-morbidité.
- Malgré plusieurs études coût-efficacité favorables notamment dans l'obésité de classe 1, le traitement par endosleeve gastroplastie n'a toujours pas obtenu de remboursement.

Traitement chirurgical de la maladie de Crohn : Recommandations ECCO

Laura BEYER-BERJOT

Département de Chirurgie Viscérale et Digestive, Hôpital Nord, APHM, Aix-Marseille Université
Chemin des Bourrely, 13015 MARSEILLE (France)

laura.beyer@ap-hm.fr

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS CLÉS

Maladie de Crohn ; Chirurgie ; Fistule ano-périnéale.

Abréviations

MC : maladie de Crohn ;
NP : niveau de preuve ;
LIFT : ligature du trajet inter-sphinctérien ;
VAAFT : fermeture vidéo-assistée.

Résumé

La chirurgie occupe une place centrale dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn. Les progrès de la prise en charge médicale ont profondément modifié le profil des patients opérés, sans faire disparaître la nécessité d'un traitement chirurgical chez plus d'un tiers des patients au cours de leur vie. Les recommandations ECCO 2024 actualisent les stratégies opératoires, la prise en charge périopératoire, la gestion des biothérapies, les techniques chirurgicales et les modalités de prévention de la récidive postopératoire. Cette synthèse propose une relecture critique et pratique, avec un accent particulier sur la maladie périnéale, l'optimisation nutritionnelle, le choix des techniques d'anastomose et la prévention des récidives.

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une affection inflammatoire chronique évolutive, définie par une atteinte segmentaire discontinue et transmurale. Les traitements immunomodulateurs ont permis une réduction de 60 % à 30 % de recours à la chirurgie à 5 ans dans la MC, allant même jusqu'à 20 % dans les centres experts (1). Cependant, l'augmentation de la prévalence de la MC et la complexité croissante des profils de patients imposent une approche intégrée et multidisciplinaire. Les recommandations européennes ECCO 2024 constituent aujourd'hui le référentiel principal pour la prise en charge chirurgicale de la MC (2), intégrant les données récentes de la littérature et harmonisant les pratiques. Elles s'inscrivent dans une évolution conceptuelle majeure : la chirurgie n'est plus considérée comme un échec thérapeutique, mais comme une modalité complémentaire pouvant parfois être proposée de façon anticipée. Les recommandations seront données en gras dans le texte qui suit, accompagnées de leur niveau de preuve (NP), basé sur la définition suivante (3) :

NP1 : Essais randomisés contrôlés bien menés avec intervalles de confiance restreints – Méta-analyses d'essais randomisés homogènes ;

NP2 : Essais randomisés de moindre qualité – revues systématiques d'études de cohortes – études de cohortes de bonne qualité ;

NP3 : Études cas-témoins – revues systématiques d'études cas-témoins homogènes ou d'études de cohorte de mauvaise qualité ;

NP4 : Séries de cas ;

NP5 : Avis d'expert (absence de donnée factuelle).

Atteinte périnéale

La maladie périnéale représente l'une des formes les plus complexes de la MC, avec un retentissement majeur sur la qualité de vie et un risque élevé de récidive. Elle constitue un critère de gravité de la maladie et survient chez 40 % des patients si l'on tient compte de l'ensemble des atteintes, et chez près de 30 % d'entre eux si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux fistules périnéales (4).

Traitements médicaux

Les antibiotiques ne sont pas recommandés en monothérapie pour les fistules périnéales complexes (NP4). En effet, la seule étude randomisée contrôlée comparant antibiothérapie (ciprofloxacine ou métronidazole) et placebo dans ce contexte ne retrouvait pas de bénéfice en termes de cicatrisation périnéale (5). Reste que l'antibiothérapie est indiquée en cas de sepsis périnéal qu'il survienne dans le cadre d'une fistule simple ou complexe (ni le type d'antibiothérapie ni le NP ne sont précisés ici, mais les imidazolés et les fluoroquinolones, seuls ou en association, peuvent être proposés).

Les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) ne sont pas recommandées en monothérapie (NP3). Cette recommandation se base sur une méta-analyse d'essais randomisés n'évaluant que 18 patients (6). Devant les résultats des anti-TNF dans ce domaine, il ne paraît pas pertinent de continuer à évaluer les thiopurines en monothérapie dans cette indication.

Les agents anti-TNF (infliximab, adalimumab) sont recommandés pour l'induction et le maintien de la rémission (infliximab NP2, adalimumab NP3). Les données d'essais randomisés contrôlés montrent un taux de cicatrisation de 46 % avec l'infliximab *vs.* 13 % avec placebo (7). Ces données sont confirmées par deux méta-analyses montrant l'impact positifs des anti-TNF comparé au placebo dans l'induction de la cicatrisation (RR= 3,57 $IC_{95\%}$[1,38-9,25]) et le maintien de la rémission (RR= 3,57 $IC_{95\%}$[1,38-9,25]) (8,9). Enfin, des données rétrospectives sont en faveur d'objectifs de taux résiduels élevés, suggérant une personnalisation des posologies selon ces dosages (10). Concernant l'adalimumab, son intérêt a notamment été montré dans l'essai CHARM (11), et son efficacité atteignait 39 % après échec de l'infliximab dans l'essai CHOICE (12). Il peut donc être aussi proposé en seconde intention.

Le niveau de preuve est insuffisant pour recommander le certolizumab, le vedolizumab, l'ustekinumab, le rizankizumab et l'upadacinitib pour le traitement des fistules périnéales crohniennes complexes (NP4). Cependant, des données d'analyse post-hoc montrent un intérêt de l'ustekinumab dans cette indication avec 25 % de cicatrisation à 8 semaines *vs.* 14 % dans le bras placebo. Cependant, il n'existait pas de différence significative entre les groupes dans ce travail, probablement du fait du faible effectif de patients (13). Son bénéfice reste donc à évaluer comme critère principal dans un essai dimensionné à cet effet. Les recommandations ECCO stipulent néanmoins que **l'ustekinumab peut être proposé après échec ou intolérance des anti-TNF**.

Traitements chirurgicaux

Le drainage par séton temporaire est indispensable en phase septique, avant d'initier un traitement par anti-TNF et d'envisager une fermeture du trajet en l'absence de rectite associée, réalisé 2 à 8 semaines après le début du traitement anti-TNF. En effet **un séton chronique n'est pas recommandé en dehors des situations dites « palliatives » (NP3)** pour lesquelles un traitement symptomatique sera privilégié du fait de la faible probabilité de cicatrisation. Ce séton doit être lâche. **L'abaissement de séton serré n'est pas recommandé du fait du risque d'incontinence (NP5).**

Les recommandations ECCO divisent les fistules ano-périnéales sur MC en 4 classes. L'ensemble de ces classes et les traitements qui s'y rapportent selon les recommandations ECCO sont résumés dans la figure 1 :

- La classe 1 concerne les atteintes minimes paucisymptomatiques, sans impact ou à un impact faible sur la qualité de vie des patients ;
- La classe 2 regroupe la classe 2a qui correspond aux fistules pour lesquelles une réparation est envisagée, la 2b, plus sévère, avec souvent échec de tentative de fermeture et symptômes chroniques, pour laquelle un traitement symptomatique avec séton au long cours est préconisé devant la faible probabilité de cicatrisation, et la 2c, forme rapidement évolutive pour laquelle une stomie (colostomie en l'absence d'atteinte colique, ou plus souvent iléostomie) est indiquée ;
- La classe 3 concerne les formes étendues et délabrantes pour lesquelles se pose la question de la proctectomie avec stomie définitive ;
- La classe 4 regroupe les lésions persistantes de type sinus ou autre après proctectomie.

Les différentes stratégies de fermeture des fistules 2a sont colligées dans la figure 2 et font l'objet des recommandations ci-après. **Il est recommandé d'associer au traitement médical par immuno-modulateur une fermeture du trajet fistuleux afin d'améliorer le taux de fermeture des fistules ano-périnéales à long terme (NP3).** Cette recommandation se base sur deux essais randomisés et une étude rétrospective. On peut citer notamment l'essai PISA II (14), qui retrouvait un plus fort taux de cicatrisation radiologique à 18 mois quand il était réalisé un curetage et lavage du trajet avec une fermeture de l'orifice primaire de la fistule associé aux anti-TNF *vs.* anti-TNF seuls (32 % *vs.* 9 %, p= 0,005), bien qu'il n'y ait pas de différence sur le taux de cicatrisation clinique (68 % *vs.* 52 %), moins pertinente pour prédire le risque de récidive. On peut associer à la fermeture simple de l'orifice primaire un lambeau d'avancement (flap) en regard de ce dernier. **La fistulotomie est à réserver aux trajets simples et superficiels ou intersphinctériens bas n'impliquant donc pas le sphincter externe (NP4).** Ces données se basent sur des études rétrospectives chez des patients sans rectite avec une atteinte abdominale quiescente et un transit non accéléré. Le taux de récidive à 1 an est estimé entre 3 % et 13 % (15). **La ligature du trajet intersphinctérien (LIFT) et le lambeau d'avancement sont proposés dans des cas sélectionnés de fistules complexes (NP4).** Ces recommandations se basent essentiellement sur des données rétrospectives et prospectives non randomisées, mais avec de bons résultats : 61 % pour le lambeau d'avancement et 65 % pour le LIFT, sans différence significative entre les deux techniques (16,17).

Figure 1 : Classification des fistules ano-périnéales selon les recommandations ECCO 2024 et leurs stratégies de prise en charge

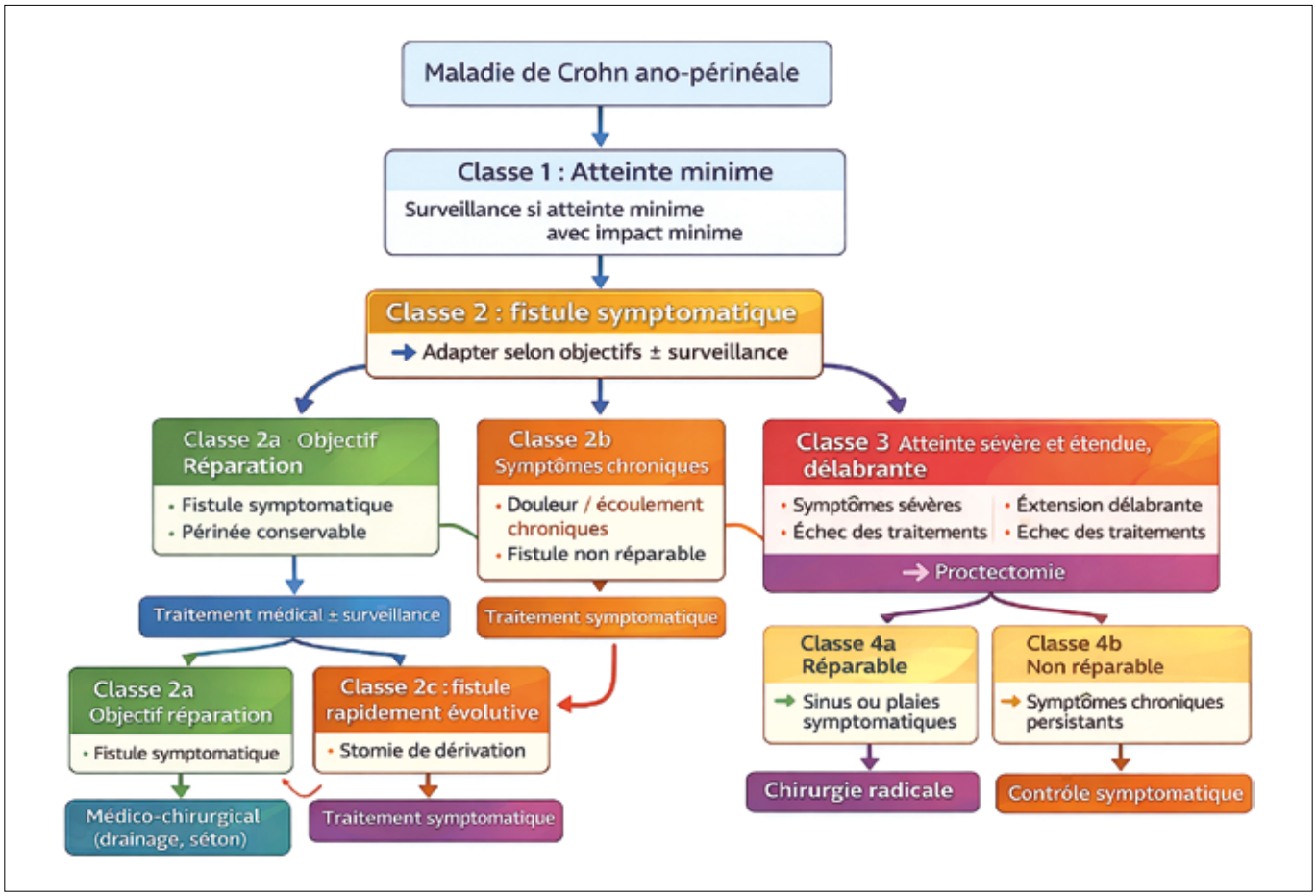
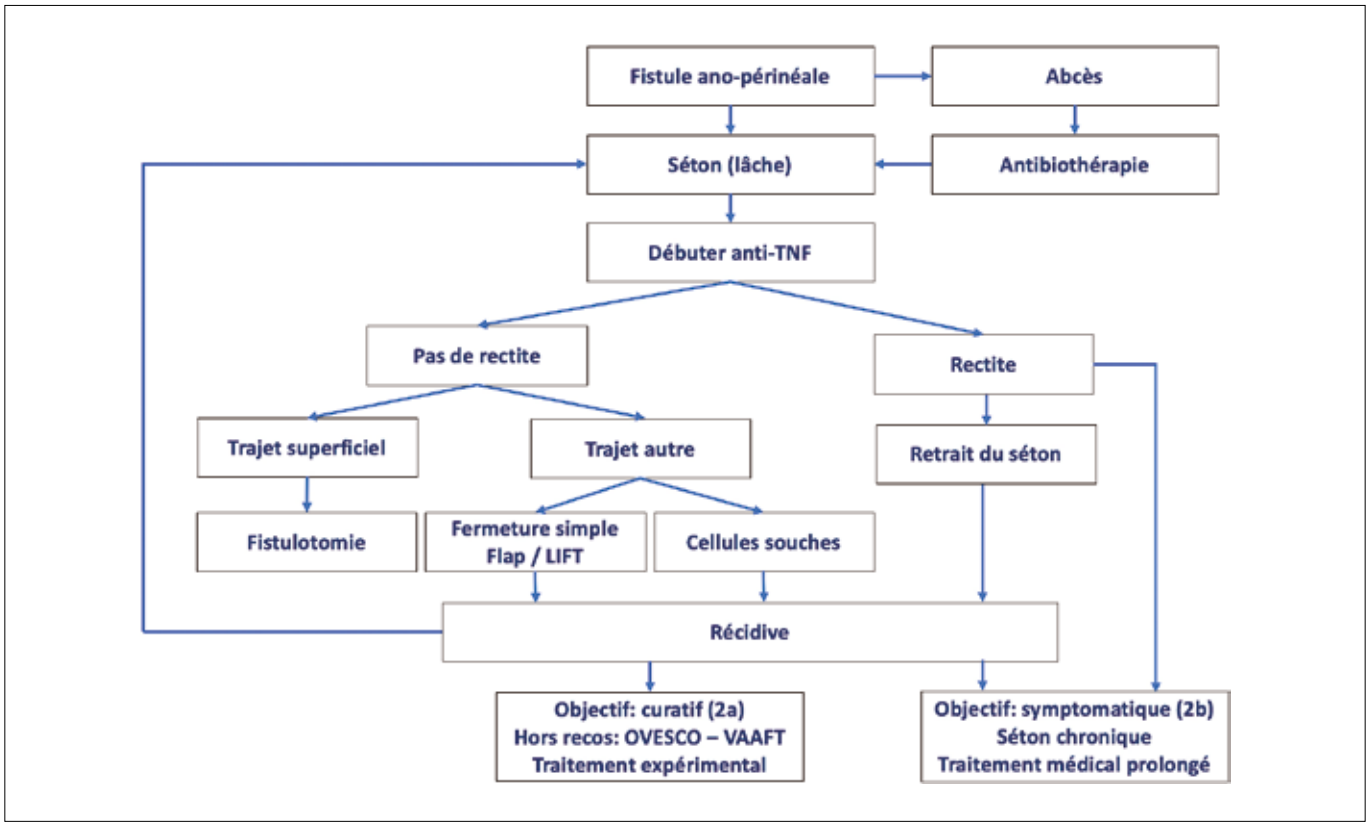


Figure 2 : Algorithme de prise en charge des fistules accessibles à une réparation chirurgicale (i.e., fistules de classe 2a)



L'utilisation de plug ou de colle n'est plus recommandée devant leur absence d'efficacité (NP4). Un essai randomisé français n'avait pas montré de bénéfice du plug comparé à une fermeture simple (30,7 % *vs*. 25,6 %) mais une tendance à plus d'événements indésirables, bien que non significative (17 % *vs*. 8 %, *p*=0,07) (18). Concernant la colle biologique, le seul essai randomisé avait un suivi trop court (8 semaines) et le taux de récidive semble élevé dans les autres publications (54 % de chirurgie itérative à 5 ans) (19).

Concernant la place des cellules souches allogéniques, elles n'avaient pas encore été retirées du marché lors de la rédaction des recommandations du fait de leur non-efficacité sur les données de l'essai de phase III ADMIRE-CD II (20). En effet, dans cette étude, 586 patients ont été inclus pour recevoir soit le Davardstrocel soit un placebo. La procédure associait dans les 2 groupes une fermeture du trajet selon les critères de l'essai PISA II (curetage, lavage, fermeture de l'orifice interne). À 24 mois, le taux de cicatrisation combiné clinique et radiologique n'était pas significativement différent entre les deux groupes (48,8 % *vs*. 46,3 % dans le bras placebo). En conséquence le Davardstrocel a été retiré du marché européen en décembre 2024 et les recommandations le concernant sont caduques.

Concernant les cellules souches autologues, elles sont recommandées comme option dans les fistules complexes (NP4). En effet, le niveau de preuve est faible car basé sur des études colligeant fistules sporadiques et de Crohn, des séries de cas et une étude de phase II monobras qui retrouvait 70 % de cicatrisation radiologique (21). Ces données seront confirmées ou infirmées par un essai de phase III français actuellement en cours (essai AdiCrohn II, NCT04010526). **L'injection de fraction vasculaire stromale n'est pas recommandée devant l'absence de données dans cette indication, de même que la fermeture vidéo-assistée (VAAFT), le laser ou le clip OVESCO (NP5).** Ces pistes sont pour l'instant expérimentales et réservées à des cas sélectionnés en échec des traitements faisant l'objet de recommandations. Le caisson hyperbare fait également partie de ces options de seconde ligne sans niveau de preuve tangible dans la littérature, mais qui peut être proposées à des patients sélectionnés.

Dans le cas particulier des fistules ano-vaginales ou recto-vaginales, le traitement médical par anti-TNF est indiqué et le traitement chirurgical proposé à des patientes sélectionnées (NP5). Peu de données de fort niveau de preuve sont disponibles sur cette question. L'intérêt de l'infliximab est basé sur une étude post-hoc de l'essai ACCENT II portant sur 25 patientes (22). Une étude rétrospective récente incluant plus de 160 patientes a évalué le taux de fermeture de ces fistules entre 33 % et 62 % selon qu'il s'agit du taux après une première ou une troisième chirurgie selon une approche « step-up » allant de la fermeture simple au lambeau de Martius ou de Gracilis, en passant par le flap vaginal (23).

Dans les formes rapidement évolutives, en échec des traitements conservateurs, une stomie de dérivation (iléostomie ou colostomie) est indiquée (NP4). En effet, plusieurs données concordantes dont une méta-analyse récente portant sur plus de 1 000 malades, montrent que la confection d'une stomie de dérivation améliore de manière significative la qualité de vie des patients (24). La confection d'une stomie permet en outre d'améliorer le taux de cicatrisation de la fistule (25). Il est toutefois indispensable d'informer les patients du risque que cette stomie soit définitive. En effet, si dans la méta-analyse sus-citée le taux de stomie définitive était de 75 %, la plupart des autres données disponibles sont concordantes sur des taux supérieurs à 80 %. Ce risque est d'autant plus important qu'il existe une rectite ou une sténose anale associée, que le nombre de trajets est supérieur à 2 ou qu'il s'agit d'une fistule recto-vaginale.

Enfin, **concernant les formes étendues et délabrantes, non améliorées par la stomie de dérivation, une proctectomie est proposée (NP4).** Celle-ci sera réalisée dans le plan inter-sphinctérien du fait de l'absence de contexte oncologique et du risque de mauvaise cicatrisation périnéale. En cas d'atteinte colique associée, on réalisera une coloproctectomie avec iléostomie définitive. En cas de conservation colique, une atteinte colique secondaire survient dans 22 à 29 % des cas selon qu'il s'agisse d'une atteinte clinique ou endoscopique, mais seulement 5 % des patients nécessitent une colectomie totale complémentaire (26). Ces données associées au risque persistant de récidive iléale après coloproctectomie totale, estimée à 23 % à 2 ans (27), plaide pour une conservation du côlon lorsque celui-ci est quiescent.

Atteinte luminale

Optimisation préopératoire

La chirurgie élective doit être privilégiée face à la chirurgie en urgence afin de réduire la morbidité postopératoire et le taux de stomie (NP2). En effet, une méta-analyse retrouvait une hausse des complications globales et septiques après chirurgie en urgence dans ce contexte (28). On peut lister aussi un plus grand risque de stomie et de conversion en laparotomie dans le cadre de l'urgence. En outre, une méta-analyse de cohortes regroupant près de 76 000 patients à travers 15 pays retrouvait que la chirurgie élective réduisait d'un facteur 6 la mortalité postopératoire comparée à la chirurgie en urgence dans la MC (0,6 % *vs.* 3,6 %) (29). Cette chirurgie en urgence doit donc être réservée aux rares cas d'urgence vitale, sans alternative médicale permettant de préparer le patient à une chirurgie différée (i.e., péritonite aiguë, choc hémorragique non accessible à un traitement conservateur). **Après optimisation préopératoire, l'indication du type de chirurgie doit être réévaluée, notamment l'indication de stomie temporaire et la longueur de résection (NP3).** En effet, certains éléments tels que l'œdème ou la distension de la paroi intestinale, de même que certains facteurs de risque de complication septique (abcès intra-abdominal, dénutrition, anémie) ne sont plus présents après préparation à la chirurgie. En conséquent, la chirurgie programmée est la plupart du temps préférable à la chirurgie d'urgence, tant en termes de morbidité que de pronostic fonctionnel. En cas d'atteinte de l'intestin grêle, celle-ci doit être réévaluée en préopératoire par une entéro-IRM.

Formes perforantes

Concernant le **contrôle du sepsis en préopératoire, recommandé (NP3)**, celui-ci inclut **le drainage percutané d'abcès intra-abdominal associé à une antibiothérapie intraveineuse (NP3).**

Certains patients sélectionnés avec abcès peuvent être traités de manière conservatrice (i.e., antibiothérapie & drainage percutané). En revanche, la chirurgie est recommandée après drainage lorsque l'abcès survient sous traitement médical, ou en cas d'échec du traitement conservateur (NP4). En effet, cette stratégie (drainage percutané et antibiothérapie suivis de chirurgie) a montré les meilleurs résultats en termes de morbidité et de taux de stomie comparée à la chirurgie d'emblée et à l'association drainage/antibiothérapie seule (diminution néanmoins non significative de la morbidité comparée à la stratégie drainage/antibiotique sans chirurgie) (30). Le délai recommandé pour la chirurgie après drainage est de minimum 2 semaines, mais une durée d'au moins 4 semaines réduit le risque de stomie temporaire (31).

Formes sténosantes

La dilatation endoscopique est une option thérapeutique lorsque la sténose est courte (< 5 cm) et que l'expertise endoscopique de cette technique est présente dans le centre de prise en charge (NP2). Cette recommandation repose sur une revue colligeant plus de 3 000 dilatations endoscopiques (32). Il est à noter qu'elle ne porte que sur les sténoses *de novo* et non sur les sténoses anastomotiques pour lesquelles les données sont disparates. On retiendra également que devant un syndrome occlusif, la recommandation de différer la chirurgie persiste. Un traitement médical est indiqué dans ce contexte (reposant sur la mise à jeun, la pose d'une sonde nasogastrique, la rééquilibration électrolytique et, souvent, la mise en place d'une corticothérapie systémique) et associé à une surveillance médico-chirurgicale rapprochée (à l'instar de la prise en charge des colites aiguës graves pour lesquelles le chirurgien référent est informé du cas par l'équipe de gastroentérologie). On pourra surseoir à la chirurgie dans certains cas sélectionnés, mais la chirurgie sera indiquée pour la grande majorités des patients.

Optimisation nutritionnelle

Fréquente chez les patients présentant une indication de chirurgie abdominale dans la MC, la dénutrition est un facteur de risque bien identifié de sepsis postopératoire (33). Dans le but d'améliorer les suites, **une évaluation nutritionnelle préopératoire par des diététiciens spécialisés est recommandée (NP2) et une optimisation par nutrition entérale est la stratégie optimale dans ce contexte (NP3).** Cette nutrition entérale, qui peut être exclusive dans les formes les plus sévères, a montré son intérêt dans la diminution de l'inflammation et la modification du microbiote, conduisant à une amélioration de l'état nutritionnel et des suites opératoires (34), notamment en termes de sepsis et de taux de stomie (35). Ces bénéfices n'étaient pas retrouvés avec la nutrition parentérale dans une large cohorte prospective multicentrique française (36).

Gestion des traitements médicaux en préopératoire

Du fait du risque accru de morbidité postopératoire, **il est recommandé de réduire progressivement les doses de corticoïdes lorsque cela est possible (NP2).** Cette hausse de morbidité a été retrouvée dans de nombreuses études de cohortes et 3 méta-analyses, dont la plus récente et la plus rigoureuse est donnée en référence ici (37). Ces méta-analyses retrouvent une hausse de la morbidité globale (OR 1,41 ; IC95 % 1,07-1,87), du risque d'abcès de paroi (OR 1,70 ; IC95 % 1,38-2,09] et d'abcès profond (OR 1,68 ; IC95 % 1,24-2,28). Basées sur ces données, les recommandations fixent un seuil minimum de 20 mg de prednisolone par jour pendant plus de 6 semaines pour entraîner une hausse des complications postopératoires.

La question est moins tranchée pour les anti-TNF qui sont associés à des résultats contradictoires, basés essentiellement sur l'infliximab et l'adalimumab (38). Les recommandations ECCO se basent sur l'étude PUCCINI qui est la plus large cohorte publiée sur ce sujet, et qui n'a pas montré d'impact des anti-TNF sur la morbidité postopératoire (39). Concernant les autres biothérapies, la plupart des méta-analyses sont rassurantes concernant le vedolizumab et son impact sur la morbidité globale et septique (40). Les données concernant l'ustekinumab se basent quasi exclusivement sur des études le comparant aux anti-TNF et la seule étude de cohorte ayant pour référence l'absence de biothérapie préopératoire retrouvait une hausse du risque de complication septique intra-abdominale (41). Aucune donnée n'est disponible concernant les autres biothérapies, notamment les anti-JAK et le rizankizumab. Contrairement au principe de précaution, les recommandations que l'on peut considérer comme discutables, sont néanmoins de **ne pas interrompre les biothérapies en préopératoire du fait de l'absence de surrisque démontré pour les anti-TNF (NP3), le vedolizumab (NP3) et l'ustekinumab (NP4).**

Ici s'arrêtent les recommandations concernant l'optimisation préopératoire. Au vu des données publiées, on aimerait ajouter la correction de l'anémie préopératoire, idéalement par voie veineuse, afin de limiter également le risque de sepsis postpératoire (38).

Technique chirurgicale

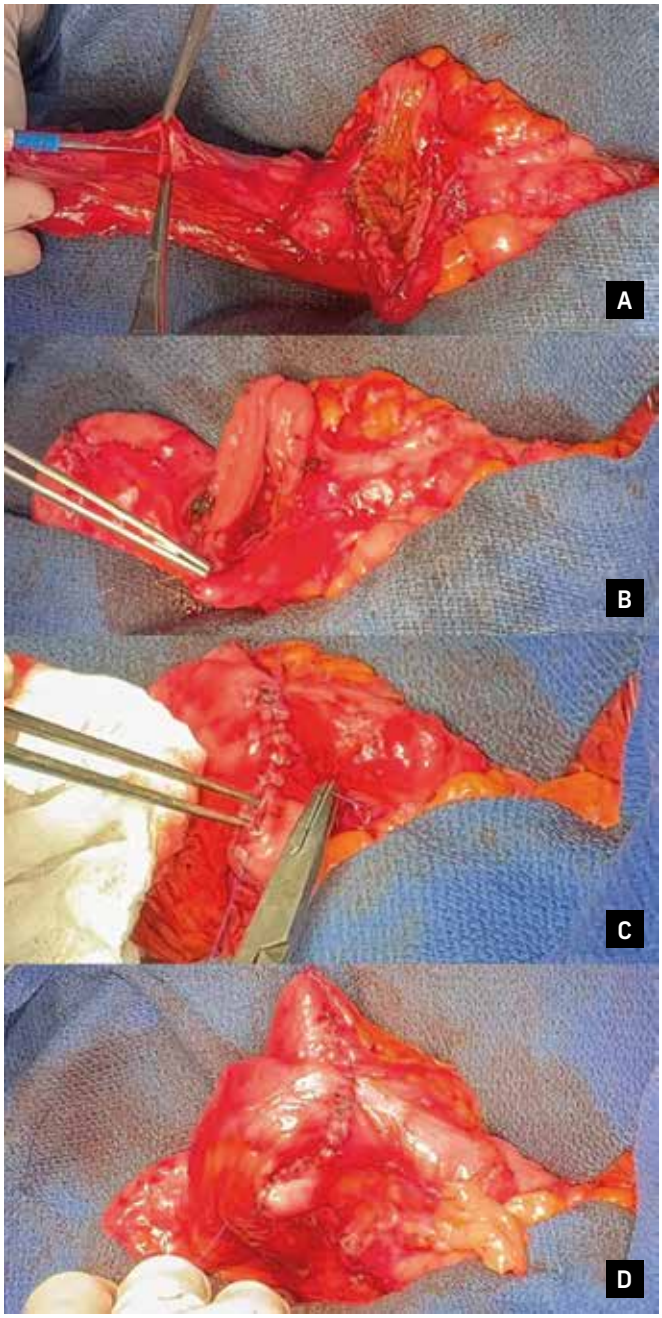
La laparoscopie est la voie d'abord recommandée en première intention (NP2). En effet de larges méta-analyses ont montré la supériorité de l'abord mini-invasif sur la laparotomie en chirurgie colorectale (délai de récupération postopératoire, spoliation sanguine, morbidité) (42). Des données spécifiques à la MC ont également été publiées, montrant les mêmes résultats ainsi qu'une réduction du taux d'éventration après laparoscopie (43). La laparoscopie est également faisable pour les formes complexes, notamment en cas de récidive chirurgicale, mais avec un plus fort taux de conversion en laparotomie (44,45). Les recommandations n'abordent pas la question de la chirurgie robotique pour laquelle seules des études de faisabilité sont publiées.

Les données à court et long terme de l'essai LIR!C (46), comparant mise en place d'un traitement anti-TNF (infliximab) et chirurgie d'emblée (résection iléo-caecale) dans les atteintes iléales terminales courtes (<40 cm) ont permis d'émettre de nouvelles recommandations, à savoir que **la résection laparoscopique est une alternative à l'infliximab (NP2) et à l'adalimumab (NP4) dans les atteintes iléales terminales ou iléo-caecales limitées**. Bien que négatif sur son critère principal (qualité de vie à 12 mois), cet essai montre que seul un quart des patients du groupe chirurgie requéraient des anti-TNF à 4 ans. De plus, à 5 ans, la survie sans récidive nécessitant une intervention chirurgicale était en faveur du bras chirurgie (aucun patient opéré une nouvelle fois dans ce groupe *vs.* 50 % de patients opérés au cours du suivi dans le groupe anti-TNF) (47).

Concernant le type d'anastomose, **il est recommandé de réaliser une anastomose latéro-latérale mécanique après résection iléo-caecale ou résection d'intestin grêle (NP3)** mais **l'anastomose Kono-S est une alternative dans les résections iléo-caecales (NP3).** Ces recommandations reposent essentiellement sur la supériorité en termes de morbidité et de récidive de l'anastomose latéro-latérale mécanique sur la termino-terminale manuelle (48). La pertinence de cette comparaison peut être discutée en dehors des anastomoses grêlo-grêliques, et il n'existe aucun essai randomisé comparant anastomose latéro-latérale mécanique et manuelle. Les avantages de l'anastomose mécanique recensés dans ces recommandations sont la possibilité de la réaliser en situation intra-corporelle et la largeur de l'anastomose qui permettrait théoriquement de réduire le risque de récidive. La place de l'anastomose Kono-S (figure 3) repose sur un essai randomisé monocentrique italien montrant un moindre taux de récidive endoscopique comparativement à l'anastomose latéro-latérale mécanique (49). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans des études de cohortes plus récentes (50). Plusieurs essais randomisés en cours, dont un du GETAID-Chirurgie, devraient permettre de répondre à cette question. La recommandation de réaliser ou non une stomie (de protection ou double stomie sans anastomose) est laissée un peu floue et repose essentiellement sur la corticothérapie préopératoire aux seuils déjà cités précédemment (> 20 mg/j pendant> 6 semaines). Le nombre de facteurs de risque de complication septique n'est pas évoqué : « **on suggère de réaliser une stomie temporaire lorsque l'optimisation préopératoire est insuffisante (NP4)** ».

Lors de la rédaction de ces recommandations, l'essai SPICY n'était pas encore publié. Cet essai randomisé a montré l'absence de bénéfice d'un curage ganglionnaire comparé à une exérèse distale du mésentère (51). En conséquence, on peut considérer que la recommandation qu'**il n'existe pas de donnée permettant de recommander une exérèse étendue du mésentère (NP4)** est caduque et que l'exérèse étendue du mésentère n'est pas recommandée (NP2). **La stricturoplastie de l'intestin grêle est une alternative à la résection (NP2).** En effet, elle permet une épargne de 17 % de la longueur d'intestin grêle dans les atteintes diffuses. La stricturoplastie n'est pas indiquée dans la chirurgie du côlon. Dans la même logique d'épargne intestinale, **une colectomie segmentaire est indiquée dans la MC colique (NP4)** si un seul segment est atteint. Ces recommandations restent inchangées par rapport aux versions précédentes et se basent sur l'absence de différence en termes de morbidité, stomie et récidive entre colectomie segmentaire et colectomie (sub)totale dans cette indication (52). L'enjeu est différent **en cas de dysplasie de haut grade ou de cancer : la coloproctectomie totale (CPT) est recommandée, et la colectomie segmentaire réservée à des cas sélectionnés avec surveillance endoscopique stricte (NP3)**. La CPT était indiquée jusqu'ici en cas de pancolite, mais la nouveauté de ces recommandations repose sur le risque de cancer subsidiaire après colectomie segmentaire, qu'il s'agisse d'un cancer synchrone lié à une mauvaise évaluation initiale, d'une récidive après chirurgie inadéquate, ou d'un cancer métachrone lié à une mauvaise observance de la surveillance endoscopique. Néanmoins, ce risque est évalué de manière assez discordante dans la littérature (53), et les auteurs laissent le choix de la colectomie segmentaire avec curage oncologique adapté et surveillance stricte. **Concernant les formes coliques réfractaires au traitement médical, il est recommandé une stomie de dérivation afin de réduire ou de retarder le risque de colectomie (NP5).** Cette recommandation vise à limiter le risque de colectomie subtotale, alternative principale à la stomie de dérivation. Ces recommandations confirment également la place de la CPT avec anastomose iléo-anale dans la MC avec pancolite et rectite sans antécédent d'atteinte iléale ou ano-périnéale (54). Enfin, **il est recommandé que les patients atteints de MC soient opérés dans des centres à haut volume (NP3)**, du fait d'un impact sur la mortalité mais aucun seuil n'est défini ici.

Figure 3 : Confection d'une anastomose Kono-S



A: Incision longue au bord anti-mésentérique ;
B : Surjet postérieur perpendiculaire au plan d'incision ;
C : Surjet antérieur ;
D : Aspect final

Prise en charge postopératoire

Une surveillance endoscopique est recommandée dans les 6 à 12 mois suivant la résection chirurgicale (NP2) car elle permet de réduire le taux de récidive clinique (37,7 % *vs*. 46,1 % ; RR= 0,82) (55) en adaptant la prise en charge thérapeutique (mise en place d'un traitement, optimisation, changement de ligne thérapeutique). Dans la pratique des centres experts français, le délai de 6 mois est largement adopté. **Une prévention postopératoire de la récidive par biothérapie est suggérée pour les patients à haut risque (NP3).** Les traitements les plus efficaces pour prévenir la récidive endoscopique sont les anti-TNF, comme montré dans l'essai randomisé international PREVENT (56). L'ustekinumab et le vedolizumab sont des alternatives. Les patients considérés à haut risque sont les patients fumeurs ou présentant une forme perforante. La présence de lésions ano-périnéales associées n'est pas mentionnée ici mais doit également être prise en compte. Enfin, **une thromboprophylaxie prolongée est recommandée après retour à domicile (NP2).** On note que la durée préconisée dans ces recommandations est de 14 jours minimum (57), raccourcissant ainsi la durée « classique » de 1 mois postopératoire conformément aux données de la SFAR (58).

Conclusion

Les recommandations ECCO soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire pour optimiser les soins des patients présentant une MC. Elles mettent en avant la nécessité de personnaliser les traitements en fonction des préférences des patients et des caractéristiques spécifiques de la maladie. Ces recommandations sont basées sur des publications parfois de haut niveau de preuve, mais certaines zones nécessitent encore des recherches supplémentaires pour améliorer les pratiques cliniques. Ces « gaps of knowledge » font actuellement l'objet d'une recherche de consensus au sein d'un panel d'experts en vue d'une publication.

Références

1. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178-1181.
2. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, *et al*. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1556-1582.
3. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, *et al*. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-i15.
4. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, *et al*. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):17-24.
5. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773-777.
6. 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.
7. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, *et al*. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1398-1405.
8. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, *et al*. Infliximab for medical induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD012623.
9. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Sarian A, Moran GW. Infliximab for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2(2):CD012609.
10. De Gregorio M, Lee T, Krishnaprasad K, *et al*. Higher Anti-tumor Necrosis Factor-α Levels Correlate With Improved Radiologic Outcomes in Crohn's Perianal Fistulas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1306-1314.
11. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, *et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(7):940-948.
12. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis*. 2010;4(6):654-660.
13. Sands B, Gasink C, Jacobstein D, *et al.* Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in crohn's disease. *Gastroenterology* 2017;152:S185.
14. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann K, *et al.* Short-term anti-tnf therapy with surgical closure *versus* anti-tnf therapy in the treatment of perianal fistulas in crohn's disease (pisa-ii): A patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:617-26.
15. Papaconstantinou I, Kontis E, Koutoulidis V, Mantzaris G, Vassiliou I. Surgical management of fistula-in-ano among patients with crohn's disease: Analysis of outcomes after fistulotomy or seton placement-single-center experience. *Scandinavian journal of surgery* 2017;106:211-5.
16. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and crohn's high perianal fistulas. *BJS Open* 2019;3:231-41.
17. Wood T, Truong A, Mujukian A, Zaghiyan K, Fleshner P. Increasing experience with the lift procedure in crohn's disease patients with complex anal fistula. *Tech Coloproctol* 2022;26:205-12.
18. Senejoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, *et al.* Fistula plug in fistulising ano-perineal crohn's disease: A randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:141-8.
19. Vidon M, Munoz-Bongrand N, Lambert J, *et al.* Long-term efficacy of fibrin glue injection for perianal fistulas in patients with crohn's disease. *Colorectal Dis* 2021;23:894-900.
20. Serclova Z, Garcia-Olmo D, Chen ST, *et al*. OP18 Efficacy and safety of darvadstrocel treatment in patients with complex perianal fistulas and Crohn's Disease: results from the global ADMIRE-CD II phase 3 study, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 18, Issue Supplement_1, January 2024, Pages i34–i35.
21. Serrero M, Grimaud F, Philandrianos C, *et al*. Long-term Safety and Efficacy of Local Microinjection Combining Autologous Microfat and Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2335-2337.e2.
22. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, Study AI. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in crohn's disease: Response to infliximab in the accent ii study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912-20.
23. Otero-Pineiro AM, Jia X, Pedersen KE, *et al.* Surgical intervention is effective for the treatment of crohn's-related rectovaginal fistulas: Experience from a tertiary inflammatory bowel disease practice. *J Crohns Colitis* 2023;17:396-403.
24. Jew M, Meserve J, Eisenstein S, *et al.* Temporary faecal diversion for refractory perianal and/or distal colonic crohn's disease in the biologic era: An updated systematic review with meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2024;18:375-391.

25. Singh S, Ding NS, Mathis KL, *et al*. Systematic review with meta-analysis: Faecal diversion for management of perianal crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:783-92.

26. Lightner AL, Steele SR, Delaney CP, *et al.* Colonic disease recurrence following proctectomy with end colostomy for anorectal crohn's disease. *Colorectal Dis* 2021;23:2425-35.

27. Hollis RH, Smith N, Sapci I, *et al.* Small bowel crohn's disease recurrence is common after total proctocolectomy for crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2022;65:390-8.

28. Udholm LS, Rasmussen SL, Madsbøll TK, Omairi M, El-Hussuna A. A systemic review and metaanalysis of postoperative outcomes in urgent and elective bowel resection in patients with crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:253-63.

29. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, *et al.* Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2015;149:928-37.

30. He X, Lin X, Lian L, *et al*. Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:e82-e90.

31. Peyser DK, Carmichael H, Dean A, *et al.* Early versus delayed ileocolic resection for complicated crohn's disease: Is "cooling off" necessary? *Surg Endosc* 2022;36:4290-8.

32. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, *et al.* A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:133-42.

33. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:331-336.

34. Gordon-Dixon A, Gore-Rodney J, Hampal R, *et al.* The role of exclusive enteral nutrition in the pre-operative optimisation of adult patients with crohn's disease. A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2021;46:99-105.

35. Ge X, Tang S, Yang X, *et al.* The role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of laparoscopic surgery for patients with crohn's disease: A cohort study. *Int J Surg* 2019;65:39-44.

36. Abdalla S, Benoist S, Maggiori L, *et al*. Impact of preoperative enteral nutritional support on postoperative outcome in patients with crohn's disease complicated by malnutrition: Results of a subgroup analysis of the nationwide cohort registry from the getaid chirurgie group. *Colorectal Dis* 2021;23:1451-62.

37. Law CC, Bell C, Koh D, *et al.* Risk of postoperative infectious complications from medical therapies in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:Cd013256.

38. Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, *et al*. Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg*. 2018;267(2):221-228.

39. Cohen BL, Fleshner P, Kane SV, *et al*. Prospective cohort study to investigate the safety of preoperative tumor necrosis factor inhibitor exposure in patients with inflammatory bowel disease undergoing intra-abdominal surgery. *Gastroenterology* 2022;163:204-21.

40. Law CCY, Narula A, Lightner AL, *et al.* Systematic review and meta-analysis: Preoperative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:538-45.

41. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, *et al.* Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:402-7.

42. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(3):CD003145.

43. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for crohn's disease: A meta-analysis of perioperative complications and long-term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg* 2013;13:14.

44. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):205-210.

45. Beyer-Berjot L, Mancini J, Bege T, *et al.* Laparoscopic approach is feasible in Crohn's complex enterovisceral fistulas: a case-match review. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):191-197.

46. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, *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;2:785-92.

47. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in crohn's disease: Retrospective long-term follow-up of the Iir!C trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:900-7.

48. He X, Chen Z, Huang J, *et al.* Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1544-51.

49. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, *et al.* Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in crohn's disease: The supreme-cd study - a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2020;272:210-7.

50. Alibert L, Betton L, Falcoz A, *et al*. Does Kono-S Anastomosis Reduce Recurrence in Crohn's Disease Compared with Conventional Ileocolonic Anastomosis? A Nationwide Propensity Score-matched Study from GETAID Chirurgie Group [KoCoRICCO Study]. *J Crohns Colitis*. 2024;18:525-532.

51. van der Does de Willebois EML, Bellato V, Duijvestein M, *et al.* Effect of mesenteric sparing or extended resection in primary ileocolic resection for Crohn's disease on postoperative endoscopic recurrence (SPICY): an international, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:793-801.

52. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, *et al.* A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic crohn's disease: A meta-analysis. *Colorectal disease* 2006;8:82-90.

53. Sensi B, Khan J, Warusavitarne J, *et al.* Long-term oncological outcome of segmental versus extended colectomy for colorectal cancer in crohn's disease: Results from an international multicentre study. *J Crohns Colitis* 2022;16:954-62.

54. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, *et al.* Ileal pouch anal anastomosis: Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013;257:679-85.

55. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *The Lancet* 2015;385:1406-17.

56. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568-78.

57. McKechnie T, Wang J, Springer JE, *et al.* Extended thromboprophylaxis following colorectal surgery in patients with inflammatory bowel disease: A comprehensive systematic clinical review. *Colorectal Disease* 2020;22:663-78.

58. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, *et al.* Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30(12):947-951.

5

Les cinq points forts

- Les nouvelles recommandations ECCO détaillent la prise en charge de la maladie ano-périnéale fistulisante.
- La prise en charge initiale de la maladie de Crohn ano-périnéale repose sur le drainage premier par un séton lâche, le contrôle d'un sepsis éventuel puis la mise en place d'une biothérapie de type anti-TNF en première intention.
- Les stratégies validées en cas de fistule ano-périnéale sont la fermeture simple, le lambeau d'avancement et la ligature du trajet intersphinctérien (LIFT) après 2 à 8 semaines de traitement médical associé au séton.
- Concernant les atteintes luminales, l'indication chirurgicale et le type de chirurgie doivent être réévalués après optimisation préopératoire et réalisation d'une nouvelle entéro-IRM.
- La résection iléo-cæcale laparoscopique est une alternative aux anti-TNF dans les atteintes inflammatoires pures iléales terminales ou iléo-cæcales courtes (< 40 cm).

NOTES

Prise en charge des lésions hépatiques focales Recommandations américaines (AGA)

Jean Charles NAULT

Service d'hépatologie, hôpital Avicenne, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 125 avenue de Stalingrad - 93000 BOBIGNY (France)

naultjc@gmail.com

LIENS D'INTÉRÊT

l'auteur déclare avoir reçu des subventions de recherche de la part de Bayer et d'Ipsen.

MOTS-CLÉS

Adénome hépatocellulaire ; Hémangiome hépatique ; Hyperplasie nodulaire focale.

ABRÉVIATIONS

AHC = adénome hépatocellulaire ;
CHC = carcinome hépatocellulaire ;
HNF = hyperplasie nodulaire focale.

Introduction

Le diagnostic des tumeurs hépatiques bénignes et malignes repose sur une évaluation intégrée prenant en compte l'âge et le sexe du patient, la prise d'œstrogènes ou d'androgènes, les caractéristiques à l'imagerie incluant la narute solide ou liquidienne de la lésion, l'existence d'une hépatopathie sous-jacente, la présence de symptômes, ainsi que les antécédents personnels de cancer. La prise en charge des patients est adaptée au caractère bénin ou malin, ainsi qu'au risque de complications pour les tumeurs bénignes. Le texte suivant est tiré des recommandations américaines de l'AGA sur la prise en charge des lésions hépatiques focales, publiées en 2024 (1).

Le premier but dans la prise en charge de ces patients est de différencier tumeur hépatique bénigne, plus fréquente en cas de lésion découverte de manière fortuite chez un patient asymptomatique sans hépatopathie chronique, d'une tumeur hépatique maligne, plus souvent identifiée chez les patients âgés, avec des antécédents de cancer, avec une hépatopathie chronique et/ou symptomatiques (2). De plus, au sein des tumeurs hépatiques bénignes, il faut identifier les tumeurs sans risque de complications et celles à risque, afin de stratifier la prise en charge de ces patients en fonction de ce risque. Chez les patients présentant une lésion hépatique focale d'étiologie incertaine, une imagerie multiphasique avec injection de produit de contraste, de préférence une IRM ou un scanner (CT) réalisés en phases artérielle, portale et tardive est recommandée. L'IRM hépatique avec injection de produit de contraste (gadolinium) apporte plus d'informations que le scanner hépatique pour la caractérisation des tumeurs hépatiques bénignes et des lésions kystiques atypiques (1).

Tumeurs bénignes solides du foie

Les lésions bénignes solides du foie regroupent des lésions d'origines cellulaires diverses se développant le plus souvent sur un foie sain : lésions d'origine hépatocytaire (adénome hépatocellulaire, hyperplasie nodulaire focale) et lésions d'origine endothéliale (hémangiome hépatique) (table 1).

En termes d'incidence, l'hémangiome hépatique est la tumeur hépatique bénigne la plus fréquente, touchant 0,5 à 5 % de la population générale selon les études. L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) arrive en deuxième position, avec une prévalence de 0,05 à 0,5 %. Enfin, l'adénome hépatocellulaire est beaucoup plus rare, avec une prévalence estimée entre 0,001 et 0,005 % (2). Les tumeurs bénignes se développent le plus souvent sur foie sain. Bien que certaines tumeurs hépatiques bénignes puissent survenir dans un contexte d'hépatopathie chronique, leur présence impose systématiquement

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

Table 1 : principales caractéristiques des tumeurs hépatiques bénignes

	Hémangiome hépatique	Hyperplasie nodulaire focale	Adénome hépatocellulaire
Physiopathologie	Inconnue	Prolifération polyclonale réactionnelle d'hépatocytes en réponse à une malformation vasculaire locale	Prolifération monoclonale d'hépatocytes due à des mutations dans des oncogènes ou gènes supresseurs de tumeurs
Incidence	1 à 3/100	0,4/100	3/100 000
Rapport femmes/hommes	1/1 à 2/1	8/1	9/1
Contraception orale	Non liée	Non liée	Liée
Facteurs de risque	—	Télangiectasie hémorragique héréditaire, syndrome de Budd-Chiari ou agénésie de la veine porte	Obésité, syndrome de Budd-Chiari, agénésie de la veine porte, diabète MODY 3, glycogénose
Présentation clinique	Fortuite	Fortuite	Parfois symptomatique (douleur, complications)
Biologie	Normale	Normale	Possible cholestase anictérique ou syndrome inflammatoire
Diagnostic	Imagerie	Imagerie (+/- histologie)	Histologie (+/- imagerie)
Complications	Exceptionnelles	Exceptionnelles	Hémorragie (10-20 %) ou transformation en CHC (5 %)
Traitement	Aucun	Aucun	Résection *versus* suivi

d'évoquer en premier lieu une tumeur primitive maligne du foie. De même, un antécédent de néoplasie doit conduire à éliminer en priorité des métastases hépatiques (3).

Le contexte suivant doit faire évoquer une tumeur hépatique bénigne :

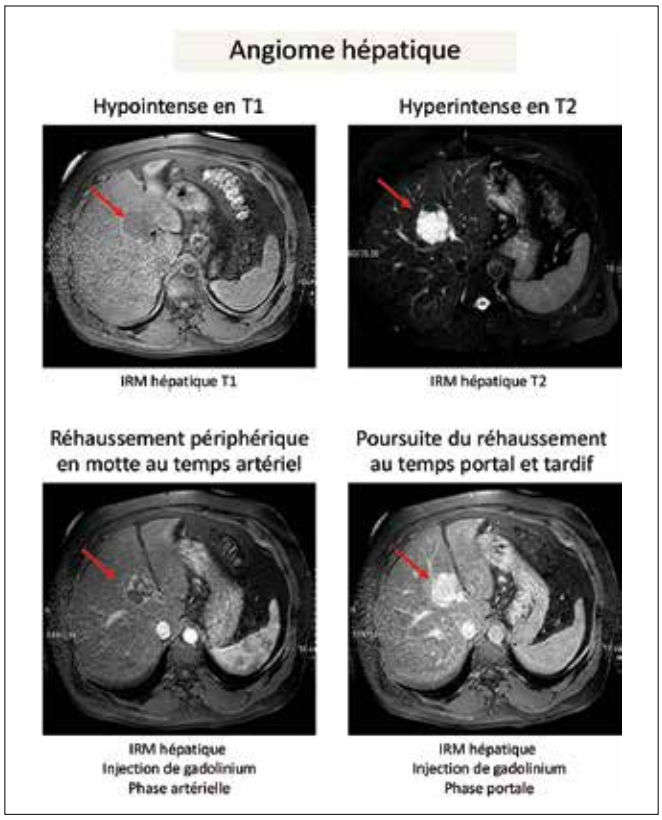
- Nodule(s) hépatique(s) solides
- Femme jeune (pour les HNF et adénomes hépatocellulaires)
- Pas d'hépatopathie sous-jacente
- Pas d'antécédents de cancer
- Marqueurs tumoraux normaux

Chez la femme, la prise d'œstroprogestatifs, et chez l'homme, celle d'androgènes, doivent faire discuter en premier lieu le diagnostic d'adénome hépatocellulaire en cas de découverte d'un nodule hépatique, bien que l'hémangiome hépatique et l'hyperplasie nodulaire focale restent les lésions les plus fréquemment rencontrées dans ce contexte. Enfin, plusieurs types de tumeurs hépatiques bénignes peuvent coexister chez un même patient, notamment les HNF et les hémangiomes.

Hémangiome hépatique

Les hémangiomes hépatiques sont des malformations vasculaires se développant sur un foie sain. Il n'y a pas de différence en termes de ratio homme/femme, et il n'existe pas de lien avec la prise de contraceptifs à base d'œstrogènes ni avec la grossesse. Le diagnostic peut être posé par échographie hépatique, de manière non invasive, chez les patients sans maladie chronique du foie et sans antécédent de cancer, devant une lésion de moins de 2 à 3 cm, hyperéchogène, avec un renforcement postérieur (4). Pour les autres patients, un diagnostic non invasif peut être posé par une imagerie en coupe (IRM ou scanner avec injection de produit de contraste), mettant en évidence une prise de contraste progressive de la périphérie vers le centre, en mottes, du temps artériel au temps tardif (figure 1). Il n'y a pas de risque de complications et donc pas de nécessité de suivi ou de surveillance, quelle que soit la taille de l'hémangiome hépatique.

Figure 1 : Caractéristiques à l'imagerie (IRM hépatique avec injection de Gadolinium) d'un hémangiome hépatique

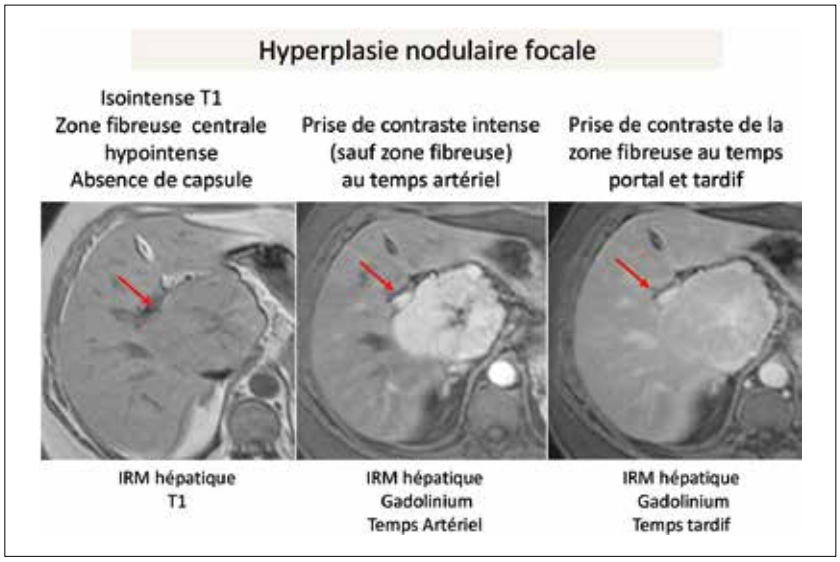


Hyperplasie nodulaire focale

Les hyperplasies nodulaires focales sont des lésions régénératives hépatocytaires centrées par une cicatrice fibreuse centrale avec une artère dystrophique. Elles se développent plus souvent chez les femmes (8 femmes pour 1 homme) sans être liées, en tant que telles, à la prise de contraceptifs à base d'œstrogènes. Les maladies vasculaires du foie (syndrome de Budd-Chiari, cavernome portal) et la maladie de Rendu-Osler sont des facteurs de risque mais, le plus souvent, il n'y a pas de facteur de risque retrouvé. Il n'est pas nécessaire d'arrêter la contraception œstroprogestative, et la grossesse peut se dérouler sans suivi particulier.

Un diagnostic d'HNF peut être posé devant une lésion solide de moins de 3 cm présentant un aspect typique de rehaussement à point de départ central et centripète, avec une prise de contraste complète à l'échographie de contraste. Une imagerie avec injection de produit de contraste permet de poser le diagnostic non invasif d'HNF en présence d'une lésion sans capsule, homogène en T1 (à l'exception de la cicatrice centrale), avec une prise de contraste intense au temps artériel (à l'exception de la cicatrice centrale) et une homogénéisation au temps portal et tardif de la lésion, avec une prise de contraste de la cicatrice fibreuse centrale. En cas de difficulté diagnostique, une IRM hépatique avec produit de contraste hépatobiliaire spécifique (Primovist, Multihance) permet de montrer une prise de contraste identique à celle du parenchyme adjacent dans les HNF, alors que les adénomes hépatocellulaires présentent, à l'inverse, une absence de prise de contraste au temps hépatobiliaire (6). En dernier lieu, s'il persiste un doute diagnostique, en particulier entre HNF et adénome hépatocellulaire, une biopsie hépatique sur foie tumoral et non tumoral permet d'établir le diagnostic devant une lésion régénérative hépatocytaire avec une cicatrice fibreuse centrale et un immunomarquage en carte de géographie de la glutamine synthase (7). L'HNF ne se compliquant pas, il n'y a pas de nécessité de traitements, ni de surveillance que ce soit chez les femmes et chez les hommes.

Figure 2 : Caractéristiques à l'imagerie (IRM hépatique avec injection de Gadolinium) d'une hyperplasie nodulaire focale



Adénome hépatocellulaire

Les adénomes hépatocellulaires sont des tumeurs hépatocytaires bénignes monoclonales se développant le plus souvent chez des femmes jeunes prenant une contraception orale à base d'œstrogènes (8). Les autres facteurs de risque connus sont la prise d'androgène, l'obésité, les maladies vasculaires du foie et la glycogénose de type 1A (9). Les adénomes peuvent augmenter de taille pendant la grossesse en raison de l'exposition aux œstrogènes endogènes. Dans 40 % des cas, les adénomes sont multiples, avec de rares formes atteignant plus de dix tumeurs dans le foie, appelées adénomatose hépatique (10). Les deux principales complications des adénomes hépatocellulaires sont l'hémorragie tumorale, observée dans 10 à 15 % des cas, plus fréquente en cas de tumeurs de grande taille (> 5 cm), et la transformation maligne en carcinome hépatocellulaire, observée dans 3 à 5 % des cas, plus fréquente chez les hommes (1).

De plus, différents sous-groupes moléculaires d'adénomes sont associéss à des facteurs de risques, caractéristiques histologiques et radiologiques et au risque de complications spécifiques :

Adénome inactivé HNF1A (40 %)

Ces adénomes sont définis par une mutation bi-allélique inactivatrice du gène *HNF1A* (Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha) et sont caractérisés par une stéatose tumorale diffuse, qui peut être visualisée sur les séquences de saturation de graisse à l'IRM (11,12). Une perte d'expression tumorale de FABP1 (fatty acid binding protein 1, un gène positivement régulé par *HNF1A* et donc pour lequel une perte d'expression est synonyme d'une inactivation d'HNF1A) est caractéristique de ces adénomes en immunohistochimie. Dans de rares cas, l'une des mutations d'*HNF1A* est germinale et peut entraîner la survenue d'un diabète autosomique dominant de type MODY3 ainsi qu'une adénomatose d'adénomes inactivés *HNF1A* dans des formes familiales (13).

Adénome inflammatoire (40 %)

Ces tumeurs sont caractérisées par l'activation somatique de la voie JAK/STAT[11]. Au niveau histologique, ces adénomes sont caractérisés par la présence d'un infiltrat inflammatoire, d'une dilatation sinusoïdale et d'une surexpression tumorale de CRP et SAA en immunohistochimie. À l'IRM, les adénomes inflammatoires présentent une hyperintensité en T2 et une prise de contraste au temps artérielle persistante au temps tardive. L'obésité et la consommation chronique d'alcool sont des facteurs de risques d'adénomes inflammatoires. L'activation non contrôlée des voies de l'inflammation peut entraîner des syndromes paranéoplasiques de type augmentation de la CRP, fièvre ou anémie inflammatoire, régressant après traitement de la tumeur.

Adénome muté β-caténine (10 à 15 %)

ces adénomes portent des mutations du gène *CTNNB1* dans l'exon 3, entraînant une surexpression de gènes cibles de la β-caténine au niveau tumoral, tels que la glutamine synthase, ainsi qu'une translocation nucléaire de la β-caténine visible en

immunohistochimie (14). Ces adénomes sont fréquents chez les hommes et sont associés, quel que soit le sexe, à un risque élevé de transformation maligne. Cinquante pour cent des adénomes mutés *CTNNB1* sont également inflammatoires. À noter qu'il existe un sous-groupe d'adénomes portant une mutation des exons 7/8 de *CTNNB1*, activant faiblement cette voie de signalisation (15). Ces adénomes sont exclusifs de ceux portant les mutations classiques de l'exon 3 de *CTNNB1* et ne sont pas associés au risque de transformation maligne.

Adénome sonic hedgehog (5 %)

Ces adénomes sont caractérisés par la présence d'un gène de fusion *INHBE-GLI1* entrainant une activation non contrôlée de la voie hedgehog (16). Ce sous-type est associé à un risque de saignement symptomatique et, de plus comme pour les AHC inflammatoires, l'obésité est un facteur de risque d'adénomes sonic hedgehog.

Le diagnostic d'adénome hépatocellulaire est classiquement basé sur l'examen histologique, soit sur pièce de résection, soit sur biopsie. L'amélioration du diagnostic non invasif du sous-type d'adénomes hépatocellulaires permet, dans certains cas, d'obtenir un diagnostic non invasif d'adénome inactivé *HNF1A* ou inflammatoire, qui nécessite néanmoins une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les caractéristiques de l'IRM sont utiles pour le sous-typage des adénomes de type inflammatoire et des adénomes mutés *HNF1A*, mais elles ne sont pas spécifiques pour le sous-typage des adénomes mutés β-caténine et sonic hedgehog. Une biopsie tumorale et non tumorale est à discuter en cas de doute diagnostique avec un autre type de tumeur hépatique, en cas de suspicion de transformation maligne, ou si le sous-typage de l'adénome modifie la prise en charge du patient.

Une biopsie tumorale et non tumorale doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les situations suivantes :

Indication recommandée

- Doute entre adénome et hyperplasie nodulaire focale
- Doute entre adénome et métastase

Indication à discuter

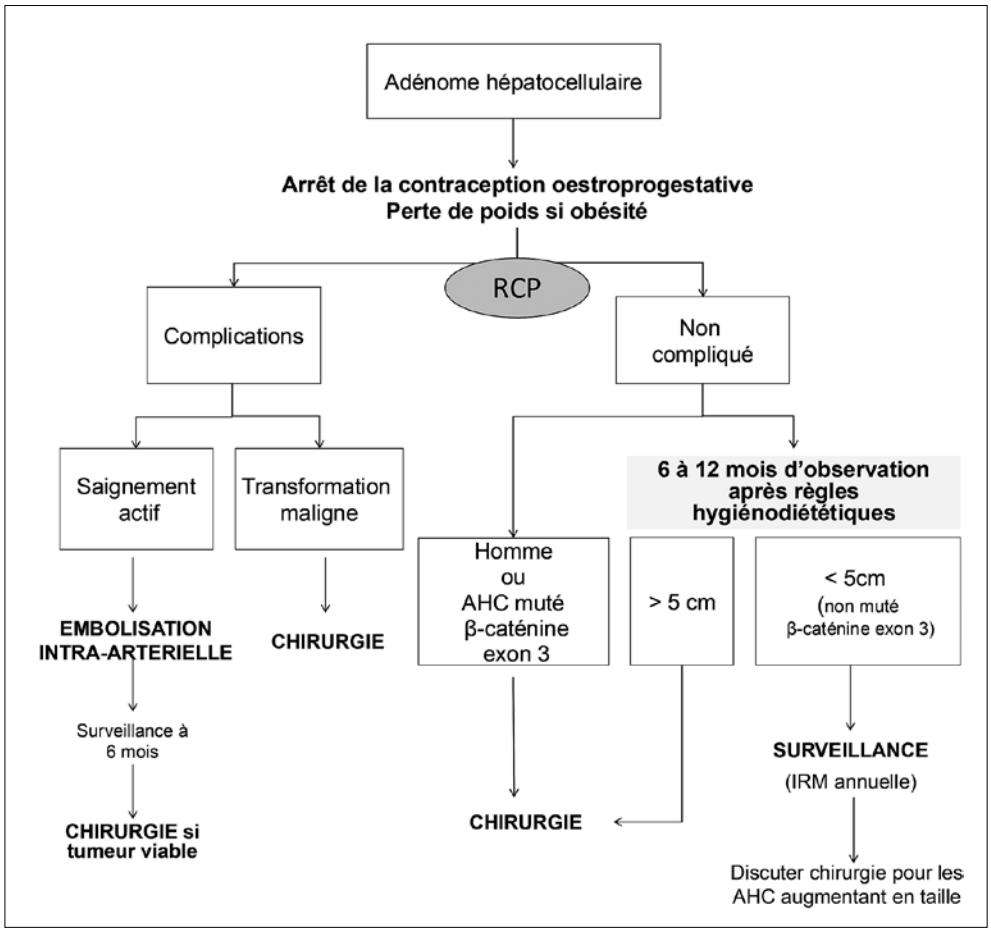
- Suspicion d'adénome pour lequel un sous-typage modifiera la prise en charge thérapeutique
- Doute entre adénome/CHC bien différencié chez une femme *(mais diagnostic parfois difficile sur biopsie)*

Un sous-typage histologique et immunohistochimique permet une adaptation thérapeutique, dans certains cas, en orientant soit vers la résection soit vers une surveillance. De plus, la réalisation d'une biopsie permettra de faire une analyse moléculaire afin de déterminer, notamment, la présence de mutation dans l'exon 3 du gène CTNNB1.

L'arrêt de la contraception à base d'œstroprogestatifs est indiqué, ainsi qu'une perte de poids, car celle-ci peut être associée à une réduction de la taille des adénomes (17) (figure 3). Les contraceptifs à base de progestatifs seuls peuvent être utiliser chez ces patientes en toute sécurité. Une résection hépatique doit être effectuée chez les patients à haut risque de complications : homme ou adénome muté *CTNNB1* dans l'exon 3 diagnostiqué à l'immunohistochimie ou par séquençage (16). Une chirurgie peut être discutée du fait du risque de saignement chez les femmes ayant un adénome de plus de 5 cm après 6 à 12 mois d'arrêt du traitement œstroprogestatif (18). Chez les patients ayant une hémorragie tumorale de l'adénome hépatocellulaire, une embolisation intra-artérielle doit être discutée suivie d'une surveillance et d'une éventuelle chirurgie s'il reste une tumeur active à distance de l'embolisation intra-artérielle (figure 3).

La grossesse est sûre chez les patientes avec adénomes de moins de 5 cm sous réserve d'une surveillance trimestrielle par échographie hépatique (19). Pour les adénomes de plus de 5 cm, l'attitude est moins consensuelle, et une chirurgie peut être discutée avant la grossesse. La transplantation hépatique doit rester exceptionnelle, même pour les adénomatoses, et être réservée à certains cas de transformation maligne non résécable.

Figure 3 : Algorithme de prise en charge des adénomes hépatocellulaires



Lésions kystiques hépatiques

Kyste biliaire simple

Les kystes biliaires simples sont des cavités bordées de cholangiocytes et remplies de bile, sans communication avec l'arbre biliaire. Ce sont des lésions fréquentes, augmentant en nombre avec l'âge, et asymptomatiques dans la grande majorité des cas. Un diagnostic non invasif est obtenu soit à l'échographie hépatique, avec la mise en évidence d'une lésion généralement homogène, anéchogène et aux contours lisses soit, dans les cas douteux à l'échographie, l'IRM hépatique avec la mise en évidence d'une lésion hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2, sans rehaussement après injection de produit de contraste (20).

L'identification à l'imagerie des caractéristiques suivantes n'est pas classique des kystes biliaires simples et doit faire évoquer un diagnostic différentiel (voir table 2) : cloisons, fenestrations, calcifications, épaississement ou nodularité de la paroi et présence de kystes filles (1).

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutiques des lésions kystiques hépatiques rares doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les kystes biliaires simples asymptomatiques ne nécessitent ni traitement ni surveillance. Rarement, des kystes biliaires simples volumineux peuvent se compliquer de douleurs abdominales, d'infection du kyste ou de saignement intrakystique. Des traitements de type fenestration chirurgicale ou aspiration/sclérothérapie peuvent être discutés (voir les recommandations de l'European Association of the Study Of the Liver EASL sur la prise en charge des kystes hépatiques) (21).

Polykystose hépatorénale et hépatique simple

La présence de plus de dix kystes hépatiques simples dans le foie, associée à la présence de kystes rénaux multiples, définit une polykystose hépato-rénale, maladie génétique autosomique dominante (mutation *PKD1* ou *PKD2*) pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Une polykystose hépatique sans lésion rénale définit une polykystose hépatique isolée, maladie génétique autosomique dominante (mutation *PRKCSH ou SEC63)* plus rare que la forme hépato-rénale. Il existe une prédominance féminine dans les polykystoses (22). L'arrêt des œstrogènes est recommandé, car il existe un effet potentiel de ces derniers sur l'augmentation de la taille des kystes (1). Le plus souvent, les polykystoses hépatiques ne sont pas symptomatiques. S'il existe des symptômes, perte de poids, douleurs abdominales, infections intrakystiques ou hémorragies kystiques, un traitement peut être discuté : médical (somatostatine), fenestration chirurgicale ou résection chirurgicale. Les objectifs du traitement doivent viser le soulagement des symptômes et la préservation de la qualité de vie (22). En deuxième ligne de traitement, une transplantation hépatique (plus ou moins associée à une transplantation rénale) peut être discutée (voir les recommandations de l'EASL sur la prise en charge des kystes hépatiques) (21).

Cancers primitifs du foie

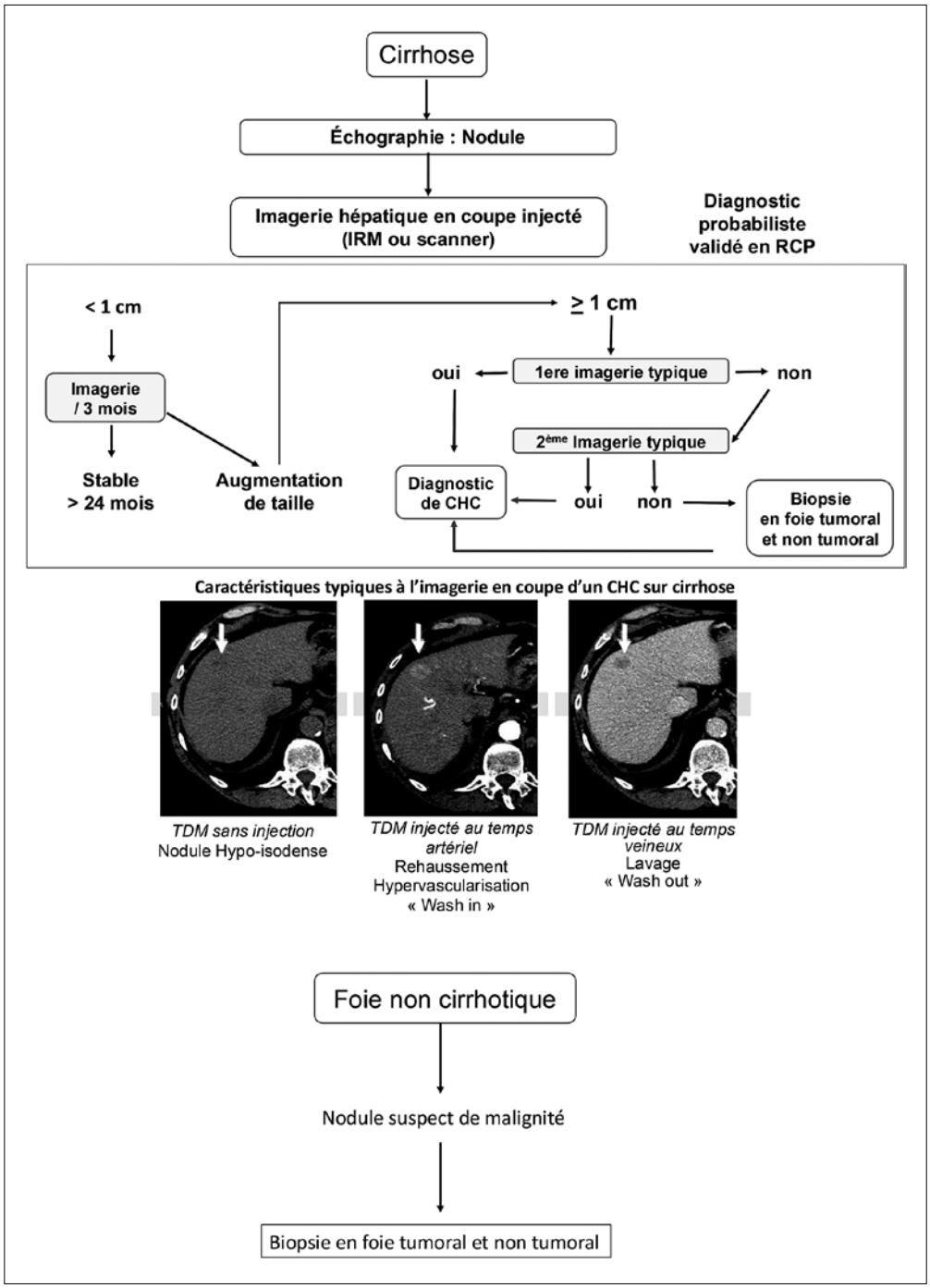
La présence d'une hépatopathie chronique sous-jacente, et *a fortiori* d'une cirrhose, doit faire évoquer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) (23). Les diagnostics différentiels sont multiples, incluant des macronodules de régénération, des nodules dysplasiques, des hémangiomes hépatiques, des zones de stéatose focale, des cholangiocarcinomes et des métastases hépatiques. Un diagnostic non invasif de CHC peut être établi sur foie cirrhotique, de manière non invasive, grâce à une imagerie en coupe avec injection (IRM ou scanner), pour un nodule de plus de 1 cm présentant une prise de contraste au temps artériel (wash in) et une hypodensité au temps portal (wash out) (24). Si le nodule est atypique sur deux examens injectés (IRM et scanner), une biopsie en foie tumoral et non tumoral est nécessaire pour faire le diagnostic de CHC (figure 4).

À l'inverse, même si la cirrhose est un facteur de risque de cholangiocarcinome, les cancers des voies biliaires se développent le plus souvent sur un foie sain sans facteurs de risque associés (25). Ces tumeurs sont le plus souvent hypovasculaires, avec parfois une rétraction capsulaire. Une biopsie tumorale et non tumorale est nécessaire pour établir un diagnostic de cholangiocarcinome, à distinguer des autres diagnostics différentiels que sont le CHC hypovasculaire ou les métastases hépatiques. Le diagnostic et la prise en charge d'autres cancers primitifs du foie, beaucoup plus rares, tels que les hémangioendothéliomes épithélioïdes, le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire et l'angiosarcome hépatique, sont décrits dans les recommandations de l'AGA ainsi que dans le position paper de l'EASL (European Association of The Study of The Liver) sur les cancers hépatiques primitifs rares (1,26).

Table 2 : lésions kystiques hépatiques rares

Types de lésions	Diagnostic	Risque de complications	Traitement
Cystadénome hépatique	Imagerie	Transformation maligne	Chirurgie
Kyste hydatique	Imagerie + sérologie	Rupture du kyste, compression des voies biliaires	Surveillance *vs.* résection (+ antiparasitaire) *vs.* aspiration avec sclerotherapie (+ antiparasitaire)
Échinococcose alvéolaire	Imagerie + sérologie +/- biopsie	Extension locale et à distance	Résection hépatique ou transplantation hépatique + albendazole
Hamartome biliaire	Imagerie	Aucun	Pas de traitements, pas de surveillance
Kyste du cholédoque	Imagerie	Transformation maligne	Chirurgie

Figure 4 : algorithme diagnostic du carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique et non cirrhotique



Conclusion

Le diagnostic des tumeurs hépatiques bénignes repose avant tout sur la corrélation entre l'imagerie et le contexte clinique, incluant les antécédents, la présence d'une hépatopathie sous-jacente et les symptômes du patient. Dans la majorité des tumeurs hépatiques bénignes, la biopsie n'est pas nécessaire, les caractéristiques radiologiques étant suffisamment spécifiques pour établir le diagnostic. À l'exception des adénomes hépatocellulaires, les tumeurs bénignes (HNF, angiome hépatique) et la majorité des kystes biliaires simples ne nécessitent ni traitement ni surveillance particulière. Dans le contexte d'un CHC sur cirrhose, le diagnostic peut être non invasif lorsque les critères radiologiques sont typiques. La biopsie hépatique conserve cependant une place importante dans certaines situations : nodules atypiques à l'imagerie sur cirrhose ou suspicion de tumeur maligne solide sur foie non cirrhotique. Enfin, la prise en charge des adénomes hépatocellulaires, des lésions malignes ou des formes kystiques atypiques doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire en réunion de concertation pluridisciplinaire, afin d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque situation.

Références

1. Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BG, Pillai A. ACG Clinical Guideline: Focal Liver Lesions. Am J Gastroenterol 2024;119:1235–71. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002857.
2. Nault J-C, Paradis V, Ronot M, Zucman-Rossi J. Benign liver tumours: understanding molecular physiology to adapt clinical management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19:703–16. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00643-5.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. Journal of Hepatology 2016;65:386–98. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001.
4. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut 1991;32:677–80. https://doi.org/10.1136/gut.32.6.677.
5. Mortele KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. AJR American Journal of Roentgenology 2000;175:687–92.
6. Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, *et al*. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI 2015;42:1249–58. https://doi.org/10.1002/jmri.24897.

7. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, *et al*. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver 2009;29:459–65. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01849.x.

8. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. The New England Journal of Medicine 1976;294:470–2. https://doi.org/10.1056/NEJM197602262940904.

9. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1997;24:276–9.

10. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, *et al.* Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? Gastroenterology 1985;89:1132–8.

11. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, *et al.* Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. Hepatology 2006;43:515–24. https://doi.org/10.1002/hep.21068.

12. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. Hepatology 2008;48:808–18. https://doi.org/10.1002/hep.22417.

13. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, *et al*. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. Gastroenterology 2003;125:1470–5.

14. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, *et al*. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. Hepatology 2007;46:740–8. https://doi.org/10.1002/hep.21743.

15. Pilati C, Letouze E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, *et al.* Genomic Profiling of Hepatocellular Adenomas Reveals Recurrent FRK-Activating Mutations and the Mechanisms of Malignant Transformation. Cancer Cell 2014;25:428–41. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.005.

16. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, *et al*. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. Gastroenterology 2017;152:880-894 e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.042.

17. Demory A, Péron J-M, Calderaro J, Selves J, Mokrane F-Z, Amaddeo G, *et al*. Body weight changes and duration of estrogen exposure modulate the evolution of hepatocellular adenomas after contraception discontinuation. Hepatology 2022. https://doi.org/10.1002/hep.32734.

18. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, *et al*. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. Gastroenterology 2009;137:1698–705. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.061.

19. Gaspersz MP, Klompenhouwer AJ, Broker MEE, Thomeer MGJ, van Aalten SM, Steegers E, *et al*. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: A prospective study. J Hepatol 2020;72:119–24. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.011.

20. Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach. AJR Am J Roentgenol 2014;203:1192–204. https://doi.org/10.2214/AJR.13.12386.

21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. J Hepatol 2022;77:1083–108. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.002.

22. Olaizola P, Rodrigues PM, Caballero-Camino FJ, Izquierdo-Sanchez L, Aspichueta P, Bujanda L, *et al.* Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19:585–604. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00617-7.

23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82:315–74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028.

24. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, *et al.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47:97–104. https://doi.org/10.1002/hep.21966.

25. 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;17:557–88. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z.

26. Wege H, Campani C, de Kleine R, Meyer T, Nault J-C, Pawlik TM, *et al.* Rare primary liver cancers: An EASL position paper. J Hepatol 2024:S0168-8278(24)02305-5. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.06.004.

5

Les cinq points forts

- L'hémangiome hépatique et l'hyperplasie nodulaire focale sont des lésions bénignes non influencées par la prise de contraceptifs œstroprogestatifs. En cas de diagnostic certain, il n'y a pas de surveillance ni de traitement recommandé.
- Les complications des adénomes hépatocellulaires sont rares et varient selon leur type et leur taille : l'hémorragie tumorale et la transformation en carcinome hépatocellulaire.
- En cas de suspicion d'adénome, la contraception à base d'œstrogènes doit être arrêtée. Les adénomes développés chez l'homme quelle que soit leur taille, ou ceux de plus de 5 cm et/ou avec mutation de la β-caténine (exon 3) chez la femme, doivent être réséqués.
- Le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose peut être diagnostiqué de manière non invasive par imagerie injectée (rehaussement artériel et lavage portal).
- Une biopsie tumorale et non tumorale est nécessaire en cas de nodules atypiques sur cirrhose ou en cas de suspicion de tumeur maligne sur foie non cirrhotique.

HÉPATOLOGIE

HÉPATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) : Au-delà de l'acide urso-desoxycholique (AUDC)

Alexandra HEURGUÉ (Reims)

Question 1 — 1 seule réponse exacte

Quel est le traitement de première intention dans la cholangite biliaire primitive ?

- ❍ A. Acide Obéticholique
- ❍ B. Acide urso-désoxycholique
- ❍ C. Bézafibrate
- ❍ D. Elafibranor
- ❍ E. Seladelpar

Question 2 — 1 seule réponse exacte

Quel score de réponse biochimique au traitement de la CBP est recommandé par l'AFEF ?

- ❍ A. Globe score
- ❍ B. Paris-1
- ❍ C. Paris-2
- ❍ D. POISE
- ❍ E. Toronto

Question 3 — 1 seule réponse fausse

Concernant le bézafibrate dans la CBP, l'une des affirmations suivantes est fausse :

- ❍ A. Il a été évalué à la dose de LP 400 mg/jour dans l'étude BEZURSO
- ❍ B. Outre l'amélioration des tests biochimiques, il améliore le prurit
- ❍ C. Il permet une normalisation des PAL chez plus de 60 % des patients après 2 ans de traitement
- ❍ D. Il dispose d'une AMM en traitement de seconde ligne de la CBP
- ❍ E. Le principal effet secondaire est la survenue de myalgies, survenant chez 20 % des patients.

→ Hépatite E : mise au point sur la première cause d'hépatite virale aiguë en France

Jean-Marie PÉRON (Toulouse)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi ces manifestations extra-hépatiques, laquelle peut être associée à l'infection par le VHE ?

- ❍ A. Syndrome de Pancoast Tobias.
- ❍ B. Syndrome de Parsonage Turner.
- ❍ C. Syndrome néphrotique.
- ❍ D. Pancréatite aiguë.

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le traitement de référence des infections chroniques à VHE chez les patients immunodéprimés ?

- ❍ A. Interféron pégylé seul.
- ❍ B. Ribavirine.
- ❍ C. Association ribavirine + interféron.
- ❍ D. Aucun traitement spécifique.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle mesure préventive est la plus efficace pour limiter la transmission zoonotique du VHE en France ?

- ❍ A. La vaccination systématique.
- ❍ B. Le dépistage sérologique des donneurs de sang.
- ❍ C. La cuisson à cœur des produits à base de porc et de gibier.
- ❍ D. L'éviction des contacts avec les animaux domestiques.

→ Maladies cholestatiques génétiques de l'adulte Quand les envisager et les rechercher ?

Sara LEMOINNE (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel traitement est indiqué pour les patients atteints de PFIC avec prurit ?

- ❍ A. Anticorps anti-TNF alpha.
- ❍ B. Inhibiteurs des transporteurs iléaux des acides biliaires (inhibiteurs d'iBAT).
- ❍ C. Anticorps anti-intégrine.
- ❍ D. Inhibiteurs de checkpoint immunitaire.
- ❍ E. Anti-calcineurines.

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez un patient de 30 ans présentant un premier épisode d'ictère avec un prurit intense, quel élément est en faveur du diagnostic de BRIC ?

- ❍ A. Anticorps anti-sp100 positifs.
- ❍ B. Élastométrie hépatique> 15 kPa.
- ❍ C. Sténoses étagées des voies biliaires intrahépatiques sur la bili-IRM.
- ❍ D. GGT normale.
- ❍ E. Ductopénie sur l'histologie hépatique.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le symptôme commun des maladies cholestatiques génétiques ?

- ❍ A. Douleurs abdominales.
- ❍ B. Hypertension portale.
- ❍ C. Prurit.
- ❍ D. Arthralgies.
- ❍ E. Diarrhée.

→ Stéatose hépatique : au-delà de l'alcool et du métabolique

Rodolphe ANTY (Nice)

Question 1

1 seule réponse exacte

Face à une stéatose hépatique de cause inconnue :

- ❍ A. Il faut rassurer le/la patient(e) et n'entreprendre aucune démarche supplémentaire.
- ❍ B. Il faut évoquer une présentation atypique de stéatose liée à l'alcool ou au dysmétabolisme.
- ❍ C. Il faut systématiquement faire une biopsie hépatique.
- ❍ D. Il faut systématiquement demander un séquençage génétique « Whole Exome ».
- ❍ E. Il est recommandé de prescrire de l'acide urso-désoxycholique.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les stéatoses hépatiques secondaires non liées à une MASLD (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) ou à une maladie du foie liée à l'alcool :

- ❍ A. Elles sont fréquentes.
- ❍ B. Elles n'évoluent pas vers une cirrhose.
- ❍ C. Elles ne se compliquent pas de carcinome hépatocellulaire.
- ❍ D. Elles n'ont pas de traitement spécifique.
- ❍ E. Elles peuvent être évoquées à l'aide d'une démarche clinique méthodique.

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant les stéatoses hépatiques secondaires de l'adulte non liées à une MASLD ou à une maladie du foie liée à l'alcool :

- ❍ A. La cause la plus fréquente de lipodystrophie est la lipodystrophie généralisée congénitale.
- ❍ B. Une hyperthyroïdie est une cause classique de stéatose hépatique.
- ❍ C. Un syndrome des ovaires polykystiques ne se voit que chez des femmes obèses avec une insulinorésistance.
- ❍ D. Certains médicaments peuvent entraîner une stéatose hépatique secondaire.
- ❍ E. Le génotype 1 du VHC est classiquement associé à une stéatose viro-induite.

→ Infections bactériennes au cours de la cirrhose

Vincent DI MARTINO (Besançon)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant la présentation clinique et biologique des infections bactériennes chez un patient atteint de cirrhose, quelle est la proposition fausse ?

- ❍ A. L'absence de fièvre rend une infection bactérienne peu probable.
- ❍ B. Une encéphalopathie hépatique aiguë peut être le seul signe d'infection.
- ❍ C. Une CRP élevée n'est pas spécifique d'infection bactérienne.
- ❍ D. Les infections urinaires sont souvent paucisymptomatiques.
- ❍ E. Toute dégradation clinique aiguë doit faire rechercher une infection.

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant le pronostic des infections bactériennes au cours de la cirrhose, quelle est l'affirmation exacte ?

- ❍ A. Chez les malades atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), les infections bactériennes ne modifient pas le pronostic.
- ❍ B. L'infection est un facteur précipitant majeur *d'acute on chronic liver failure* (ACLF).
- ❍ C. Le risque pronostique est limité aux infections nosocomiales.
- ❍ D. Les défaillances rénale et circulatoire sont peu fréquentes.
- ❍ E. Le pronostic dépend essentiellement du score MELD initial.

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est l'attitude la plus appropriée devant une hémoculture positive à* Staphylococcus epidermidis *chez un patient cirrhotique hospitalisé ?

- ❍ A. Considérer le résultat comme une contamination.
- ❍ B. Ne pas traiter en l'absence de fièvre.
- ❍ C. Répéter les hémocultures et attendre sans traitement quel que soit l'état du patient..
- ❍ D. Initier une antibiothérapie d'emblée si le patient est porteur d'un TIPS ou présente une défaillance d'organe extrahépatique.
- ❍ E. Traiter uniquement si deux flacons d'hémoculture consécutifs sont positifs.

Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) : Au-delà de l'acide urso-desoxycholique (AUDC)

Alexandra HEURGUÉ

Service d'Hépato-gastroentérologie, CHU De Reims, avenue du général-Koenig - 51100 REIMS (France)
aheurgue@chu-reims.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir prescrire l'AUDC
- Connaître les critères de non-réponse au traitement par AUDC
- Savoir choisir et prescrire un traitement de seconde ligne
- Savoir évaluer et prendre en charge les complication extra-hépatiques
- Connaître les indications de transplantation et la prise en charge spécifique post-transplantation

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead ; Ipsen.

MOTS-CLÉS

Cholangite biliaire primitive ; Acide ursodésoxycholique ; Traitement de seconde ligne.

ABRÉVIATIONS

AFEF : association française pour l'étude du foie ;
ALAT : Alanine amino-transférases ;
AMM : autorisation de mise sur le marché ;
AUDC : Acide urso-désoxycholique ;
CBP : Cholangite biliaire primitive ;
EASL : European association for the study of the liver ;
IBAT : ileal bile acid transporter ;
LSN : limite supérieure de la normale ;
OCA : acide obéticholique ;
PAL : phosphatases alcalines ;
PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ;
TH : transplantation hépatique.

Introduction

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique rare caractérisée par la destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques, conduisant à une cholestase chronique, une inflammation, et le développement d'une fibrose. La physiopathologie reste encore imparfaitement comprise, bien que des mécanismes auto-immuns interviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence et la prévalence varient selon les régions. En France, la prévalence de la CBP, selon les données du Système National des Données de Santé couvrant la période 2009-2019, est estimée à 15 cas pour 100 000 habitants (1).

La CBP affecte préférentiellement les femmes (dans 75 à 90 % des cas) d'un âge médian de 60 ans au diagnostic (1). La maladie est fréquemment asymptomatique, entraînant souvent un retard diagnostique. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes (fatigue, prurit, syndrome sec et arthralgies) altèrent la qualité de vie.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

1) une élévation persistante de plus de 6 mois de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL),
2) la présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-mitochondrie M2, anti-gp210 ou anti-Sp100),
3) des lésions histologiques compatibles avec le diagnostic tels qu'une cholangite destructrice lymphocytaire et/ou granulomateuse (2).

Ainsi, la biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de CBP mais est recommandée en cas d'absence des auto-anticorps spécifiques ou de suspicion d'une autre hépatopathie : syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, stéato-hépatite…

Le pronostic de la CBP, en l'absence de traitement, est une progression lente vers la cirrhose, la survenue de complications hépatiques (insuffisance hépatique, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) avec parfois nécessité de transplantation hépatique (TH). Le traitement médical vise à ralentir cette progression, améliorer les marqueurs biochimiques et prévenir les complications.

L'acide urso-désoxycholique (AUDC) constitue le traitement de première ligne, mais environ 30 à 40 % des patients ne répondent pas adéquatement, justifiant le recours à des thérapies de seconde ligne (3).

L'acide Urso-désoxycholique (AUDC) : Pilier du traitement de la CBP

L'AUDC est un acide biliaire tertiaire naturel dont le mode d'action repose sur plusieurs mécanismes complémentaires : il diminue la toxicité des acides biliaires en rendant la bile plus hydrophile, stimule la cholérèse par l'activation du transporteur ABCB4, et exerce des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques (4).

Depuis les années 90, l'AUDC est le traitement de première ligne de la CBP compensée. Les études princeps ont montré une amélioration histologique ainsi qu'un gain significatif de survie sans recours à la TH comparé au placebo (5-7).

Ces résultats ont été récemment confirmés par le registre du Global PBC Study Group, qui a démontré, dans cette vaste cohorte internationale, une amélioration significative de la survie sans TH à 10 ans chez les patients traités par AUDC comparativement aux patients non traités (79,7 % *vs*. 60,7 % ; p< 0,001) (8). Toutefois, d'après le score pronostique GLOBE, près de 40 % des patients sous AUDC présentent une survie sans TH significativement plus courte que celle d'individus sains appariés (9).

L'AUDC doit être instauré dès le diagnostic, indépendamment du stade de fibrose, à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour. L'administration de fortes doses d'AUDC n'apporte aucun bénéfice clinique supplémentaire (10).

Le traitement est généralement bien toléré, les principaux effets indésirables étant digestifs avec notamment survenue de diarrhée principalement en début de traitement. Afin d'éviter cet inconfort digestif, la dose d'AUDC doit être répartie en deux prises journalières et le traitement peut être débuté à doses progressivement croissante le premier mois de traitement. Par la suite, en cas de bonne tolérance, une seule prise par jour est possible et peut favoriser l'observance. Afin d'améliorer l'absorption, l'AUDC doit être pris à distance de la prise de chélateurs des sels biliaires, lorsqu'ils sont utilisés pour un prurit.

Comment évaluer la réponse au traitement ?

Réponse biochimique

Il existe de nombreux facteurs de mauvais pronostic : un âge jeune au diagnostic (< 45 ans), le sexe masculin, la positivité des anticorps antinucléaires spécifiques (anti-gp210 et anti-sp100), un prurit au diagnostic, une maladie diagnostiquée à un stade avancée avec un taux de bilirubinémie élevé, une fibrose extensive ou une ductopénie à l'histologie. Mais surtout, le principal facteur pronostic de la CBP est la réponse biologique à l'AUDC.

De nombreux critères de réponse à l'AUDC ont été proposés par différentes équipes, le plus souvent basés sur les taux de phosphatases alcalines (PAL) et/ou de bilirubine après 12 mois de traitement.

Dans la plupart des études de phase 3 évaluant les traitements de seconde ligne, la réponse biochimique était évaluée par les critères POISE après 12 mois de traitement (11).

Un patient est considéré comme répondeur si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- PAL< 1,67 × la limite supérieure de la normale (LSN) ;
- Bilirubine totale≤ LSN ;
- Réduction d'au moins 15 % des PAL par rapport au taux initial.

En France, l'AFEF recommande d'utiliser les critères Paris-2 (12). Il s'agit de critères simples, faciles à utiliser en pratique clinique, discriminants pour identifier les patients à faible risque d'évolution péjorative : PAL et AST≤ 1,5 × LSN et taux normal de bilirubine totale après 12 mois de traitement (13).

La réponse biochimique peut être évaluée plus précocement dès le 6e mois de traitement (14).

Les études les plus récentes tendent vers des critères de réponse biochimiques plus ambitieux, tels que la normalisation des PAL ou un taux de bilirubine plus bas que la normale.

Une étude rétrospective de 2024 portant sur plus de 1 000 patients a montré qu'une normalisation complète des PAL est associée à une amélioration significative de la survie sans complications à 10 ans, notamment chez les patients présentant une fibrose avancée (élastométrie≥ 10 kPa) et/ou âgés de≤ 62 ans. Dans ce sous-groupe, le gain de survie sans événement atteint 53 mois comparé aux patients en réponse partielle (PAL entre 1,1 et 1,5 × LSN). Ces données confirment que, même chez les patients considérés en réponse biologique satisfaisante, la normalisation des PAL permet un gain de survie supplémentaire (86 % *vs*. 73 % à 10 ans ; *p*< 0,001) (15).

Une autre étude du GLOBAL PBC Group montrait que les taux de survie sans TH des patients présentant une bilirubine≤ 0,6 × LSN et> 0,6 × LSN étaient respectivement de 91,3 % et 79,2 % à 10 ans (p< 0,001). Ainsi une bilirubine totale≤ 0,6 × LSN ou un taux de PAL dans les normes était associé à un plus faible risque de TH ou de décès (16).

Mesure de l'élasticité hépatique

Outre la réponse biochimique, la mesure de l'élasticité hépatique au diagnostic, ainsi que son évolution au cours du suivi, constituent un marqueur pronostique important à suivre.

Dans une étude rétrospective portant sur 150 patients traités par AUDC et ayant eu un suivi de l'élasticité hépatique par Fibroscan® pendant 5 ans, une dureté du foie au diagnostic supérieure à 9,6 kPa augmentait par 5 le risque de décompensation hépatique, de TH ou de décès (17).

Une large cohorte rétrospective internationale portant sur près de 4 000 patients suivis par Fibroscan® a permis d'établir des seuils de dureté hépatique prédictifs de la survenue d'évènements hépatiques graves (complications de la cirrhose, TH ou décès). Les patients à risque modéré (8 à 15 kPa) ou élevée (> 15 kPa), soit 40 % de la cohorte, avaient respectivement un risque multiplié par 4 et par 16 de développer des événements cliniques graves par rapport au groupe à risque faible (< 8 kPa) (18).

L'évolution de l'élasticité hépatique est un marqueur pronostique important à prendre en compte. Il a été montré qu'une aggravation de l'élasticité hépatique supérieure à 2,1 kPa/an était associée à un risque 8 fois plus élevé de survenue d'événements hépatiques graves (17).

Une autre étude a montré que toute variation relative de l'élasticité hépatique, même après ajustement sur les facteurs pronostiques initiaux (y compris l'élasticité initiale), était significativement associée au risque d'événements cliniques graves (p< 0,001). Par exemple, une augmentation annuelle de 20 % de l'élasticité hépatique était associée à un risque multiplié par 2,13 de survenue d'événements graves (HR : 2,13 ; IC95 % : 1,89-2,45), tandis que le Hazard Ratio était de 0,40 (IC95 % : 0,33-0,46) en cas de diminution de 20 % (19).

Que faire en cas de réponse insuffisante à l'AUDC ? Traitements de seconde ligne

Environ 5 % des patients présentent une intolérance à l'AUDC et presque 40 % ont une réponse insuffisante (3,20).

La première étape est de vérifier que l'AUDC est prescrite à une posologie optimale : en situation réelle, 25 à 40 % des patients ont une posologie inférieure à 12 mg/kg/j (21-22).

Outre un défaut d'observance fréquemment observé dans toute maladie chronique, il faut rechercher une association à une autre maladie : syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, stéatose métabolique, dysthyroïdie, maladie cœliaque.

En l'absence de cause expliquant cette réponse insuffisante, chez les patients tolérants l'AUDC, le traitement par AUDC doit être poursuivi et un traitement de deuxième ligne doit être instauré en association avec l'AUDC.

En effet, dans une vaste étude internationale rétrospective portant sur plus de 700 patients non répondeurs à l'AUDC, comparés à une cohorte historique de patients non traités, le traitement par AUDC était associé à un taux de survie sans transplantation hépatique significativement plus élevé (8).

Les traitements de seconde ligne reposent sur l'acide obéticholique, les agonistes des récepteurs PPAR dont le bézafibrate (tableau 1), le budésonide, et, en dernier recours, la transplantation hépatique.

Acide Obéticholique (OCA)

L'OCA est un agoniste sélectif du récepteur nucléaire farnésoïde X (FXR), avec des propriétés anti-cholestatiques, anti-inflammatoires et anti-fibrosantes. Son activation

Tableau 1 : Traitements de deuxième ligne évalués en Phase 3 dans la CBP

	Acide obéticholique	Bézafibrate	Élafibranor	Séladelpar
Essais [référence]	POISE (11)	BEZURSO (26)	ELATIVE (30)	RESPONSE (31)
Bras de traitements	Ac obéticholique 5 mg majoré à 10 mg à 6 mois selon tolérance (n= 71) Ac obéticholique 10 mg (n= 73) Placebo (n= 73)	Bézafibrate 400 mg/j (n= 50) Placebo (n= 50)	Élafibranor 80 mg (n= 108) Placebo (n= 53)	Séladelpar 10 mg (n= 128) Placebo (n= 65)
Critère de jugement principal	Critères POISE à 12 mois	Normalisation ASAT ALAT PAL bilirubine albumine INR à 24 mois	Critères POISE à 52 semaines	Critères POISE à 52 semaines
Taux de réponse biochimique	46-47 % *vs.* 10 % *(p< 0,001 pour les groupes OCA* vs. *placebo)*	31 % *vs.* 0 % Différence 31 % *(IC95 %, 10 à 50 ; p< 0,001)*	51 % *vs.* 4 % Différence 47 % (IC95 %, 32 à 57 ; p< 0,001)	61,7 % *vs.* 20 % *Différence 41,7 %* (IC95 %, 27,7 à 53,4 ; p< 0,001)
Normalisation des PAL	ND	67 % *vs.* 2 %	15 % *vs.* 0 %	25 % *vs.* 0 %

entraîne une diminution de la synthèse des acides biliaires, notamment par l'inhibition de l'enzyme CYP7A1, favorise leur transport et leur excrétion hépatique.

L'essai pivot POISE est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle contre placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'OCA chez des patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC (11). Les patients étaient randomisés pour recevoir l'OCA à la dose de 5 ou 10 mg associé à l'AUDC pour les patients tolérants. À 12 mois, une réponse biologique significative était observée (selon les critères POISE) chez 46 à 47 % des patients traités par OCA contre seulement 10 % dans le groupe placebo.

À la suite de ces résultats positifs, l'OCA a obtenu une AMM conditionnelle en 2e ligne de traitement en association à l'AUDC ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC.

Une amélioration de la survie sans TH a été démontrée chez les patients de l'étude POISE, comparativement à des cohortes contrôles issues des registres GLOBAL-PBC et UK-PBC (23).

Le principal effet indésirable de l'OCA est une aggravation du prurit, pouvant conduire à l'interruption du traitement dans 10 à 25 % des cas (11,24). Par ailleurs, plusieurs cas de décompensation hépatique ont été rapportés chez des patients atteints de cirrhose avancée (Child-Pugh B ou C) traités par OCA, contre-indiquant son utilisation dans cette population.

Les résultats positifs de l'essai POISE n'ont pas été confirmés par l'étude post commercialisation COBALT (25). En août 2024, l'Agence européenne des médicaments a procédé au retrait de l'AMM conditionnelle de l'OCA. En France, ce médicament demeure accessible uniquement *via* une autorisation d'accès compassionnel, strictement réservée à la poursuite des traitements déjà initiés, excluant toute prescription à de nouveaux patients.

Agonistes des récepteurs PPAR

Les agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) modulent l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et l'inflammation hépatique. En fonction de l'isoforme ciblée (PPAR-α, PPAR-δ ou PPAR-γ), ces agonistes modulent la néosynthèse et le transport des acides biliaires, favorisent le catabolisme des acides gras, et exercent des effets anti-inflammatoires ainsi qu'anti-fibrosants, contribuant ainsi à l'amélioration de l'homéostasie hépatobiliaire.

Bezafibrate

Le bézafibrate est un hypolipémiant, agoniste pan-PPAR (-α, -δ et -γ), ayant montré son efficacité dans l'essai BEZURSO (26). Dans cette étude française multicentrique de phase 3, les patients non répondeurs selon les critères de Paris-2 ont été randomisés pour recevoir, en association avec l'AUDC, soit un placebo, soit du bézafibrate LP à la posologie de 400 mg par jour.

Après 2 ans de traitement, une normalisation des tests hépatiques (PAL, transaminases, bilirubine) était obtenue chez 31 % des patients sous bézafibrate *versus* 0 % avec le placebo (p< 0,001). Une réduction significative des PAL était observée dès le troisième mois. À 24 mois, une normalisation des PAL était obtenue chez 67 % des patients traités par bézafibrate, contre seulement 2 % dans le groupe placebo (26).

Les données de vie réelle issues d'importantes cohortes japonaises ont confirmé le bénéfice de l'association bézafibrate-AUDC par rapport à l'AUDC seul, avec une réduction significative de la mortalité globale, de la mortalité de cause hépatique ou de la nécessité d'une transplantation hépatique avec un HR de 0,27 (95 % IC : 0,137-0,565 ; p< 0,0001) (27).

Les principaux effets indésirables du bézafibrate sont la survenue de myalgies, ainsi qu'une élévation modérée de la créatininémie ou des transaminases. Dans l'essai BEZURSO, la tolérance du bézafibrate était globalement satisfaisante et comparable à celle du placebo (26). Les myalgies, plus fréquemment rapportées sous bézafibrate (environ 20 % contre 10 % sous placebo), restaient modérées et réversibles après adaptation posologique à 200 mg. Une légère augmentation de la créatininémie (en moyenne+ 5 %), effet de classe connu et réversible, n'avait pas d'impact significatif sur la fonction rénale. Des élévations transitoires des transaminases> 5 N ont été observées chez 6 % des patients sous bézafibrate et 2 % sous placebo, sans conséquence durable après prise en charge adaptée.

Parallèlement à l'amélioration des paramètres biochimiques, le bézafibrate exerce un effet bénéfique sur le prurit. Cette observation, initialement rapportée dans l'essai BEZURSO, a été confirmée par l'essai randomisé FITCH, qui a démontré, après 21 jours de traitement, une diminution significative du prurit sous bézafibrate comparativement au placebo chez 74 patients atteints de maladies cholestatiques chroniques, dont 26 présentant une CBP (28).

En cas de réponse thérapeutique insuffisante sous bithérapie, plusieurs études rétrospectives ouvertes et non contrôlées ayant évalué une trithérapie associant AUDC, fibrate et acide obéticholique ont rapporté des résultats prometteurs, justifiant la confirmation par des essais randomisés (29).

Malgré des données robustes d'efficacité et de tolérance, le bézafibrate ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement de la CBP mais dispose désormais d'un accès autorisé dans un cadre compassionnel par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'ANSM (décision du 8 septembre 2025).

Élafibranor

L'élafibranor, agoniste des récepteurs PPAR-α et PPAR-δ, a été évalué dans la CBP au sein de l'étude ELATIVE, un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle de phase 3 (30). Les patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC étaient randomisés pour recevoir en association à l'AUDC pour les patients tolérants, l'élafibranor à la dose de 80 mg par jour ou un placebo pendant 52 semaines.

Une réponse biochimique selon les critères POISE était observée chez 51 % des patients du groupe élafibranor, contre seulement 4 % dans le groupe placebo après 52 semaines de traitement. Une normalisation des PAL était obtenue chez 15 % des patients traités par élafibranor, contre 0 % dans le groupe placebo. Les données intermédiaires de l'étude d'extension en ouvert indiquent que l'efficacité biochimique de l'élafibranor se maintient dans le temps, au-delà de trois ans de traitement.

L'amélioration du prurit n'était pas significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Les événements indésirables survenus plus fréquemment avec

élafibranor qu'avec le placebo comprenaient des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et des vomissements.

Séladelpar

Le séladelpar est un agoniste sélectif des récepteurs PPAR-δ. L'étude RESPONSE, étude de phase 3 multicentrique en double aveugle a évalué le séladelpar oral à une dose de 10 mg par jour comparé à un placebo (31).

Dans cette étude, une réponse biochimique était obtenue chez 62 % des patients traités par séladelpar contre 20 % dans le groupe placebo (p< 0,001). De plus, une normalisation des phosphatases alcalines était observée chez 25 % des patients sous séladelpar, contre aucun dans le bras placebo (p< 0,001).

Le séladelpar a également réduit de manière significative les scores de prurit chez les patients présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion (-3,2 contre -1,7 ; IC à 95 %, -2,5 à -0,5, p= 0,005). L'incidence et la gravité des événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes, principalement céphalées et troubles digestifs (31). Le séladelpar a aussi une efficacité sur la réduction de la fatigue, indépendamment du contrôle du prurit (32).

Outre ces 3 molécules, la saroglitazar un autre agoniste des récepteurs PPAR-α et PPAR-γ est en cours de développement dans la CBP (33).

Une méta-analyse en réseau, portant sur les grands essais randomisés dans le traitement de seconde ligne de la CBP a comparé l'acide obéticholique, l'élafibranor et le seladelpar (34).

Elle montre une légère supériorité de l'élafibranor sur le séladelpar en termes de réponse biochimique, tandis que le séladelpar est le seul à améliorer significativement le prurit. Selon cette métanalyse, l'acide obéticholique présente une efficacité comparable, mais est associé à une augmentation du prurit et d'événements indésirables.

Le séladelpar et l'élafibranor ont obtenu une AMM conditionnelle au niveau européen, mais ne sont actuellement pas disponibles en France. La demande d'accès précoce a été refusée, en raison de l'existence d'une alternative thérapeutique jugée suffisante, représentée par le bézafibrate.

Budésonide

Le budésonide est un corticoïde à fort premier passage hépatique, limitant l'exposition systémique et les effets secondaires des corticoïdes classiques.

Dans la CBP, des lésions histologiques communes avec l'hépatite auto-immune, comme l'hépatite d'interface, peuvent être présentes et s'accompagner d'une élévation des transaminases, suggérant une composante auto-immune concomitante.

Le budésonide pourrait représenter une option thérapeutique intéressante dans cette situation.

Un essai clinique de phase 3 a évalué l'efficacité du budésonide associé à l'AUDC chez des patients atteints de CBP non cirrhotiques, à risque de progression devant la présence d'ALAT≥ 2 N et une hépatite d'interface à l'analyse histologique (35). Quarante patients ont reçu du budésonide (9 mg/j) en association à l'AUDC (12-16 mg/kg/j) et 22 patients ont reçu un placebo associé à l'AUDC pendant 36 mois.

L'objectif principal (amélioration histologique de l'inflammation≥ 3 points selon le score d'Ishak sans progression de la fibrose) n'a pas été atteint, probablement en raison du faible effectif analysé en per protocole ayant entraîné un manque de puissance statistique. En revanche, une amélioration biochimique significative, selon les critères POISE ou la normalisation des PAL, a été observée dans le groupe budésonide, suggérant un bénéfice potentiel sur les marqueurs d'activité de la maladie.

Le budésonide, en association à l'AUDC, pourrait représenter une option thérapeutique chez les patients atteints de CBP présentant des signes d'inflammation marquée. Cependant le budésonide est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison du shunt porto-systémique qui réduit son métabolisme hépatique, augmentant le risque d'effets systémiques et de thrombose porte.

Transplantation Hépatique

Malgré les avancées en matière de traitements médicamenteux, la TH demeure le recours ultime dans les formes compliquées de CBP. Selon les recommandations de l'EASL, une TH doit être envisagée chez les patients atteints de CBP compliquée d'une cirrhose décompensée (score MELD> 15), d'un ictère avec une bilirubinémie> 50 µmol/L ou un prurit réfractaire au traitement médical (2).

Le taux de survie à 5 ans après TH pour CBP est d'environ 80 % (34). Toutefois la CBP peut récidiver sur le greffon, jusqu'à 30 % à 10 ans, avec un risque plus élevé de perte de greffon et de mortalité (37). Les principaux facteurs de risque de récidive de la CBP après TH sont un âge jeune, l'utilisation de tacrolimus et la persistance d'une cholestase post-transplantation (37,38).

L'administration préventive d'AUDC après TH pour CBP réduit significativement le risque de récidive de la CBP, de perte du greffon et de mortalité (39). L'AUDC doit donc être poursuivi après TH pour cette indication.

Prise en charge des complications extra-hépatiques

Prurit

Le prurit cholestatique est un symptôme complexe, dont la physiopathologie demeure incomplètement élucidée et est probablement multifactorielle. Au cours de l'évolution de la maladie, environ 75 % des patients atteints de CBP présenteront un prurit, avec une altération significative de la qualité de vie chez près de la moitié d'entre eux (40).

Bien qu'il puisse être difficile d'évaluer le prurit en raison de sa nature subjective, l'évaluation de la gravité des démangeaisons peut être effectuée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ou d'autres systèmes de notation, tels que l'échelle 5D-Itch et le questionnaire PBC-40.

Outre les mesures physiques telles que l'utilisation d'émollients cutanés, l'éviction des douches trop chaudes ou la

Tableau 2 : Prise en charge du prurit cholestatique - Adapté du PNDS (HAS) (41)

Prise en charge du prurit cholestatique	
Mesures	Douches ou bains tièdes avec application d'émollients, port de vêtements amples et non irritants (fibres naturelles), ongles coupés courts.
Thérapeutiques	1. Bézafibrate (400 mg/j) 2. Cholestyramine (4-16 g/j) 3. Rifampicine (150 à 600 mg/j) 4. Naltrexone (12,5 à 50 mg/j)/ Sertraline (25-100 mg/jr)/ Gabapentine (300 à 3 600 mg/j) / Prégabaline (25-600 mg/j)/ Ondansétron (16 mg/j)
	En cours d'évaluation : Agonistes PPAR (séladelpar), inhibiteurs IBAT (linirixibat, marilixibat, volixibat).

coupe régulière des ongles, et le recours ponctuel à un antihistaminique sédatif (par exemple, hydroxyzine 25 mg une à deux fois par jour), différentes options thérapeutiques peuvent être proposées (tableau 2) (41).

La cholestyramine, résine chélatrice des acides biliaires, est administrée à la dose de 4 à 16 g par jour et doit être prise à distance (au moins 4 heures) des autres traitements, afin d'éviter une diminution de leur absorption intestinale. Son efficacité reste cependant limitée et sa tolérance souvent médiocre.

Le bézafibrate, en plus de son efficacité sur les paramètres biochimiques, exerce une action antiprurigineuse, ce qui justifie son utilisation précoce dans l'escalade thérapeutique en cas de prurit persistant.

La rifampicine, inducteur enzymatique agissant sur l'hydroxylation des acides biliaires, est rapidement efficace à une dose comprise entre 150 et 600 mg par jour. Une surveillance biologique régulière est indispensable en raison du risque, rare mais potentiellement grave, d'hépatotoxicité, de cytopénies et de néphrotoxicité.

Les autres options thérapeutiques pour le prurit cholestatique réfractaire aux traitements précédemment décrits incluent la naltrexone, la sertraline et l'ondansétron (2).

Une nouvelle classe thérapeutique a émergé avec les agonistes du transporteur intestinal des sels biliaires (IBAT, ileal bile acid transporter) initialement développés pour traiter le prurit des cholestases génétiques, telles que le syndrome d'Alagille ou les cholestases familiales progressives (42). Ces derniers agissent en inhibant la réabsorption iléale des acides biliaires, interrompant ainsi le cycle entéro-hépatique.

Le linerixibat a ainsi été évalué dans une étude de phase 2a, randomisée, contrôlée, en double aveugle chez des patients atteints de CBP présentant un prurit modéré à sévère (43). Le traitement a entraîné une réduction significative de l'intensité du prurit par rapport au placebo. Ces résultats prometteurs n'ont pas été confirmés avec le maralixibat (44).

Il convient d'attendre la publication des résultats définitifs des études GLISTEN (phase 3, linirixibat) et VANTAGE (phase 2b, volixibat), dont les premières analyses suggèrent une amélioration significative des scores de prurit sous IBAT, comparativement au placebo, chez les patients atteints de CBP présentant un prurit sévère (45,46).

Les effets indésirables les plus fréquents des IBAT sont des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées, sans signal de toxicité hépatique. Ces molécules n'ont pas démontré d'effet significatif sur la réponse biochimique et ne disposent, à ce jour, d'aucune AMM dans la CBP.

En dernier recours, la photothérapie, la pose d'un drain naso-biliaire, une dialyse à l'albumine et surtout une transplantation hépatique doivent être envisagées en cas de prurit réfractaire aux traitements médicaux (41).

Fatigue

La fatigue est un symptôme fréquent de la CBP, rapporté par environ 80 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie (47]). Ce symptôme altère significativement la qualité de vie chez la moitié des patients mais il n'y a pas de corrélation évidente avec l'atteinte histologique. Il convient de rechercher et traiter les comorbidités associées pouvant être responsables de fatigue : anémie, hypothyroïdie, dépression ou troubles du sommeil.

Les mécanismes physiopathologiques de la fatigue dans le CBP restent mal compris et aucune thérapeutique spécifique efficace n'a été validée à ce jour. L'AUDC ne semble pas avoir d'action positive sur la fatigue (2).

L'élafibranor pendant 52 semaines a montré des améliorations cliniquement significatives des scores de fatigue, avec des améliorations plus importantes comparativement au placebo, possiblement liés à son effet agoniste PPAR-α sur la dysfonction mitochondriale (48).

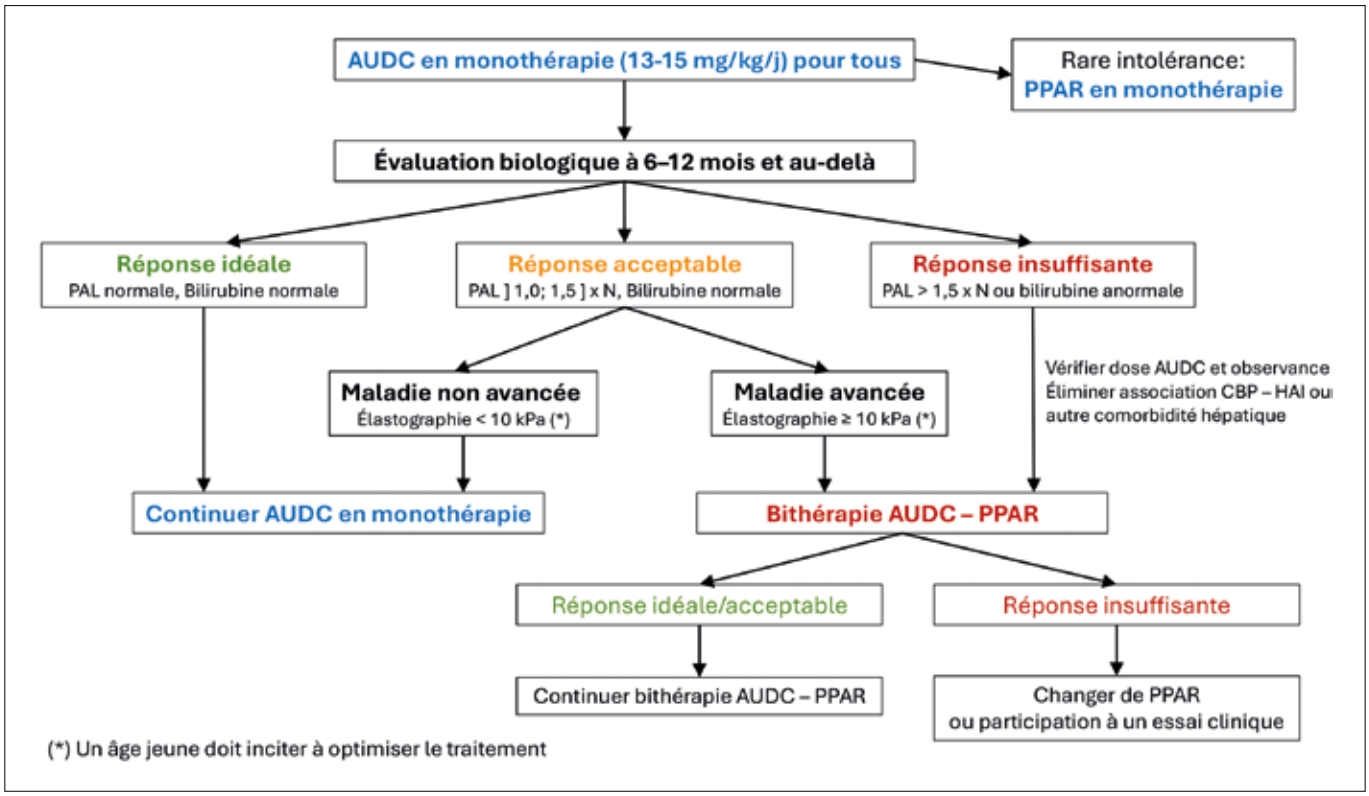
L'hypnose a été proposée par certains auteurs, avec des résultats mitigés et non concluants (49). Il convient de privilégier une approche multidisciplinaire avec soutien psychologique, activité physique adaptée, et adaptation du rythme de vie.

Ostéoporose

Comme dans toute maladie cholestatique, l'ostéoporose est fréquente au cours de la CBP. Il est recommandé d'effectuer une densitométrie osseuse lors du diagnostic et surveiller cet examen au cours de l'évolution de la maladie.

Une augmentation des apports en calcium et une supplémentation en calcium et vitamine D est recommandée. En cas d'ostéoporose, la prise en charge ne diffère pas des recommandations de la Société Française de Rhumatologie. Les biphosphonates sont des traitements sûrs et efficaces de l'ostéoporose dans la CBP mais l'EASL recommande la

Figure : Proposition d'Algorithme de prise en charge de la CBP - Selon la mise à jour 2026 du PNDS (HAS) (41)



prudence pour les patients ayant des varices œsogastriques en raison du risque d'œsophagites (2).

Dyslipidémie

L'hyperlipémie est caractéristique de la cholestase et est fréquemment observée au cours de la CBP. Il s'agit d'une augmentation du LDL cholestérol avec HDL augmentés, les taux de triglycérides étant généralement normaux ou légèrement élevés.

Il n'a pas été observé de sur-risque cardiovasculaire chez les patients atteints de CBP. Dans le sous-groupe de patients atteints de CBP et de syndrome métabolique (avec des taux élevés de cholestérol total et de LDL cholestérol et un taux faible de cholestérol HDL, l'EASL recommande d'envisager une prise en charge pharmacologique personnalisée (2).

Il convient d'éviter l'association de statine avec un traitement par fibrate en raison du risque de majoration des événements indésirables en particulier rénal et musculaire.

Références

1. Corpechot C, Hornus P, Cals M, *et al*. Epidemiology, Comorbidity, Treatment and Outcome of Autoimmune Liver Diseases: A French Nationwide Study. JHEP Report 2025, Volume 7, Issue 11, 101546.
2. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, *et al*. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017 ; 67:145-72.
3. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marzioni M, Craxi A, Muratori L, *et al*. Primary Biliary Cholangitis : advances in management and treatment of the disease. Dig Liver Dis. 2017 Aug;49(8):841-846.
4. Beuers U, Banales JM, Karpen S, Keitel V, Williamson C, Trauner M. History and prospects of bile acid therapies. J Hepatol 2025:S0168-8278(25)02277-9.
5. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1548-54.
6. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1997 Sep;113(3):884-90.
7. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000 ; 32 : 1196-99.
8. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, *et al.* Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2019; 71: 357-65.
9. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, *et al*. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 2015 ;149 : 1804-12.e4.
10. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, *et al.* Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. J Hepatol. 1999 May;30(5):830-5.
11. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine (NEJM), 2016; 375(7): 631-643.*
12. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF). 2021.
13. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol. 2011 Dec;55(6):1361-7.

14. Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, *et al*. Global PBC Study Group. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. Liver Int. 2023 Jul;43(7):1497-1506.

15. Corpechot C, Lemoinne S, Soret PA, *et al*. Adequate *versus* deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: to what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? Hepatology 2024; 79: 39–48.

16. Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, *et al*. GLOBAL PBC Study Group. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. Am J Gastroenterol. 2020 Jul;115(7):1066-1074.

17. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, *et al*. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012 ; 56 : 198-208.

18. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, *et al*. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol 2022; 77: 1545-53.

19. Lam L, Soret PA, Lemoinne S, *et al*. Dynamics of liver stiffness measurement and clinical course of primary biliary cholangitis. Clin gastroenterol hepatol 2024; 22: 2432-2441.e2.

20. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, *et al*. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008 Sep;48(3):871-7.

21. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, *et al*. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. Gastroenterol Clin Biol. 2007 Jan;31(1):17-25.

22. Wiegand J, Franke A, Müller T, Stein K, Bantel H, Günther R, *et al*. Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life stetting of the German PBC cohort. Z Gastroenterol. 2024 Nov;62(11):1931-1942. English. doi: 10.1055/a-2382-7720.

23. Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, *et al*. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls. Gastroenterology 2022; 163: 1630-42.e3.

24. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, *et al*. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2015; 148: 751-61.e8.

25. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, *et al*. COBALT: A Confirmatory Trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. Am J Gastroenterol 2025; 120: 390-400.

26. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, *et al*. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2018; 378: 2171-81.

27. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, *et al*. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2021; 75: 565-71.

28. de Vries E, Bolier R, Goet J, *et al*. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2021; 160: 734-43.

29. Soret PA, Lam L, Carrat F, *et al*. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2021; 53: 1138-46.

30. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, *et al*. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2024; 390: 795-805.

31. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, *et al*. A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2024; 390: 783-94.

32. Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, *et al*. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2022 Jan;42(1):112-123.

33. Vuppalanchi R, Caldwell SH, Pyrsopoulos N, *et al*. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022 Jan;76(1):75-85.

34. Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, *et al*. Second-line treatment for patients with primary biliary cholangitis: a systematic review with network meta-analysis. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver 2025; 45: e16222.

35. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, *et al*. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. J Hepatol 2021; 74: 321-329.

36. Liermann Garcia RF, Garcia CE, McMaster P, *et al*. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology 2001; 33: 22.

37. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, *et al*. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. Gastroenterology 2019; 156: 96-107.e1.

38. Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Hirschfield G, *et al*. Prognostic scores for ursodeoxycholic acid-treated patients predict graft loss and mortality in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation. J Hepatol 2024; 81: 679-89.

39. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, *et al*. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. J Hepatol 2020; 73: 559-65.

40. Hegade VS, Mells GF, Fisher H, Kendrick S, DiBello J, Gilchrist K, *et al*. Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;17(7):1379-1387.e3.

41. *Protocole National de Diagnostic et de Soins Cholangite Biliaire Primitive*.

Haute Autorité de Santé (HAS). Novembre 2021.

42. Trauner M, Karpen SJ, Dawson PA. Benefits and challenges to therapeutic targeting of bile acid circulation in cholestatic liver disease. Hepatology 2025 doi:10.1097/HEP.0000000000001438.

43. Hegade VS, Kendrick FW, Dobbins RL, *et al*. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. Lancet 2017; 389: 1114-23.

44. Mayo MJ, Pockros PJ, Jones D, *et al*. A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of Maralixibat in the Treatment of Itching Associated With Primary Biliary Cholangitis. Hepatol Commun 2019; 3: 365-81.

45. Hirschfield, Gideon M, *et al*. GS-011 Linerixibat significantly improves cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: results of the pivotal phase 3 GLISTEN trial. Journal of Hepatology, Volume 82, S4-S5.

46. Heneghan M, *et al*. OS-059 Volixibat for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2b trial (VANTAGE): 28-week interim results. Journal of Hepatology, Volume 82, S44-S45.

47. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, *et al*. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. Hepatology. 2013 Jul;58(1):273-83.

48. Jones, David E. *et al*. LBP-027 Elafibranor improves fatigue versus placebo in patients with primary biliary cholangitis, with limited correlation with pruritus: analyses from the phase III ELATIVE® trial. Journal of Hepatology, Volume 82, S83-S84.

49. Untas A, Goffette C, Flahault C, Vioulac C, Chazouillères O, Soret PA, *et al*. PBC-HOPE: A Randomized Controlled Trial of Hypnosis and Psychoeducation in Women With Primary Biliary Cholangitis and Fatigue. Am J Gastroenterol. 2025 Jul 14. doi: 10.14309/ajg.0000000000003639.

5

Les cinq points forts

- La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique rare dont le traitement de première ligne est l'acide urso-désoxycholique (AUDC) à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour.
- La réponse biochimique est évaluée par les critères Paris-2 (PAL et ASAT≤1,5 N et taux normal de bilirubine totale) après 6 à 12 mois de traitement.
- Les données récentes tendent vers des critères de réponse plus ambitieux : normalisation des PAL et absence d'aggravation des mesures d'élasticité hépatique.
- Actuellement, le bézafibrate est le seul traitement de seconde ligne accessible en France, en association avec l'AUDC bien qu'il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. À ce jour, l'acide obéticholique, l'élafibranor et le séladelpar ne sont pas disponibles.
- Le bézafibrate a une action antiprurigineuse pouvant justifier son utilisation précoce dans l'escalade thérapeutique en cas de prurit persistant.

NOTES

Hépatite E : mise au point sur la première cause d'hépatite virale aiguë en France

Jean-Marie PÉRON

Service d'hépatologie, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse, 1 av. J.-Poulhès - 31400 TOULOUSE et Université de Toulouse (France)
peron.jm@chu-toulouse.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les modes de transmission
- Connaître les différentes formes cliniques de l'infection
- Connaître les modalités du diagnostic sérologique et virologue
- Connaître les principes de prise en charge et les particularités chez l'immunodéprimé
- Savoir appliquer les mesures de prévention et connaître la place de la vaccination

LIENS D'INTÉRÊT

Conférences, congrès, boards, bourses : Abbvie ; AstraZeneca ; Gilead ; Roche.

MOTS-CLÉS

Hépatite aiguë ; Virus de l'hépatite E ; Hépatite chronique.

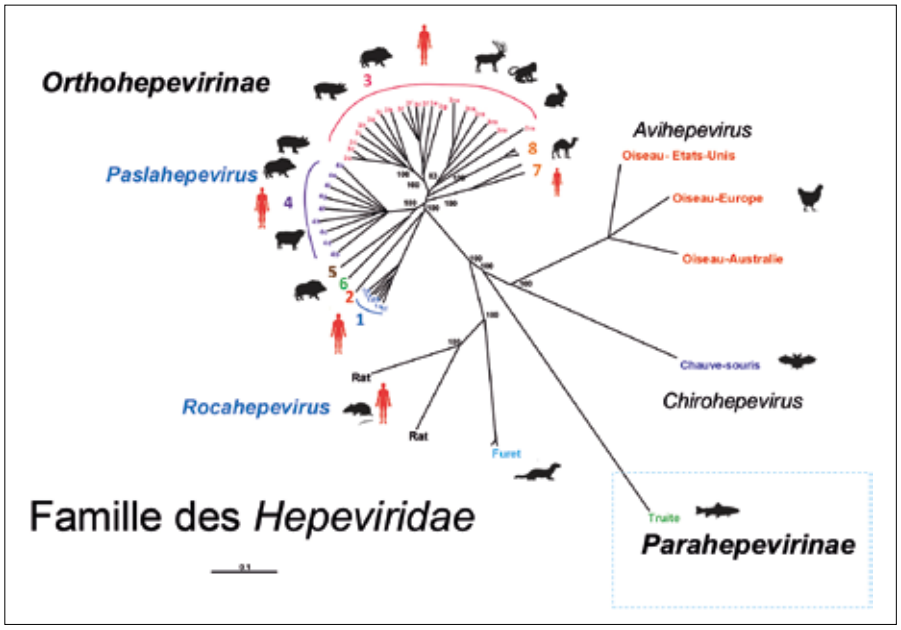
ABRÉVIATIONS

ACLF : acute on chronic liver failure ;
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire ;
ARN : acide ribonucléique ;
CNR : centre national de référence ;
DGV : diagnostic génomique viral ;
EMG : examen electromyographique ;
IgM : immunoglobuline M ;
OMS : organisation mondiale de la santé ;
ORF : cadre ouvert de lecture ;
PCR : réaction de polymérisation en chaine ;
RBV : ribavirine ;
RVS : réponse virale soutenue,
RT-PCR : réaction de polymérisation en chaine après transciption inverse,
VHE : virus de l'hépatite E.

Introduction

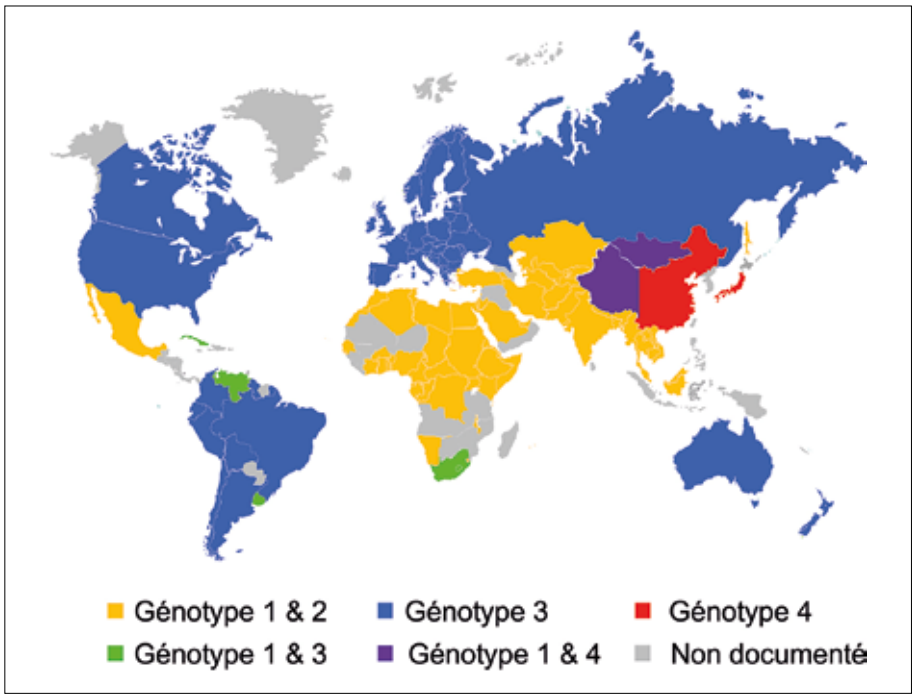
On estime qu'environ 20 millions d'infections par le virus de l'hépatite E (VHE) surviennent chaque année dans le monde, entraînant près de 3,3 millions de cas symptomatiques et une mortalité estimée à 44 000 décès en 2015, soit 3,3 % de la mortalité attribuable aux hépatites virales [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e]. En France, l'hépatite E fait l'objet d'une surveillance par le Centre national de référence (CNR). En 2024, le CNR a répertorié 3 320 cas symptomatiques, dont plus de 98 % de cas autochtones. L'incidence de l'infection en France varie de 0,5/1 000 habitants (Nord-Ouest) à plus de 2/1 000 dans plusieurs zones du Sud de la France. Le génotype majoritaire est le sous-type 3c (70 %). On observe une augmentation progressive du nombre de cas en France depuis 2006, probablement en grande partie liée à une vigilance accrue des cliniciens et à l'utilisation d'algorithmes diagnostiques conformes aux recommandations nationales.

Figure 1 : Arbre phylogénétique de l'hépatite E



La majorité des infections par le VHE en France sont asymptomatiques, mais des formes graves peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'hépatopathie chronique sous-jacente (1). Chez les patients immunodéprimés, l'infection peut évoluer vers une forme chronique, avec un risque de progression vers une cirrhose (2). Le VHE est associé à de nombreuses manifestations extra-hépatiques, notamment des atteintes neurologiques. La découverte du VHE zoonotique chez les porcs domestiques à la fin des années 1990 a permis de reconnaître le VHE comme une zoonose émergente, avec une large gamme de réservoirs incluant les cerfs, les lapins, les chameaux et les rats.

Figure 2 : Distribution géographiques des 4 principaux génotypes. Figure reproduite avec l'autorisation du Dr Abravanel.



Le VHE est largement répandu à l'échelle mondiale. Sa transmission, sa présentation clinique et sa pathogénie varient selon les génotypes et les modes de transmission.

Virologie

Le virus

Le virus de l'hépatite E appartient à la famille des *Hepeviridae* (2). Cette famille se divise en deux sous-familles : les *Parahepevirinae*, qui infectent les poissons, et les *Orthohepevirinae*, qui infectent les mammifères et les oiseaux (figure 1). Parmi ces derniers, les virus appartenant aux genres *Paslahepevirus balayani* et *Rocahepevirus* peuvent infecter les humains.

Le genre *Paslahepevirus* comprend 8 génotypes. Les génotypes 1 et 2 sont exclusivement humains et responsables d'épidémies dans les régions où l'accès à l'eau potable est limité (figure 2). Les souches de génotype 3 sont endémiques en Europe, dans les Amériques et en Australie. Les virus de génotypes 3f, 3c et 3e sont les plus fréquents dans les pays de l'Union européenne. De nombreuses espèces animales peuvent être infectées, mais le principal réservoir à risque pour l'homme est constitué par les suidés (porcs domestiques et sangliers). En France, on retrouve essentiellement les sous-types 3c et 3f. Les souches de génotype 4 sont présentes principalement en Inde, en Chine, en Asie du Sud-Est et au Japon, mais ont également été identifiées, plus rarement, chez l'homme et le porc en Europe. Les souches de génotypes 5 et 6 ont été identifiés chez les sangliers sans qu'aucun cas humain n'ait été décrit, tandis que les souches de génotypes 7 et 8 ont pour réservoir les camélidés et peuvent être responsables de rares cas humains.

Les cas d'infection humaine par *Rocahepevirus ratti, ou rat-HEV,* sont de description récente, illustrant la complexité des interactions entre réservoirs animaux et humains, et soulevant des interrogations sur de nouvelles voies de transmission.

Le génome du VHE est un ARN simple brin de polarité positive d'environ 7,2 kb. Il est protégé par une capside icosaédrique et peut exister sous deux formes : une forme non enveloppée, présente dans les selles et la bile, et une forme quasi enveloppée, entourée d'une membrane lipidique d'origine exosomale, retrouvée dans le sang (3).

Transmission et cycle de vie du virus

Le VHE est le seul virus des hépatites possédant un réservoir animal, et la transmission peut être zoonotique pour les génotypes 3, 4, 7 et rat-HEV. La transmission des génotypes 1 et 2 se fait principalement par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. La contamination des eaux par des matières fécales humaines (absence de réseau d'assainissement des eaux usées ou traitement insuffisant de l'eau potable) ou de produits contaminés par une eau souillée (coquillages, légumes, fruits) est à l'origine d'épidémies dans les pays à faible niveau d'hygiène (2).

Dans les pays industrialisés, (génotypes 3 et 4), les cas documentés rapportent une transmission associée à l'ingestion de produits de consommation contaminés : viande et abats de sanglier, de porc ou de cerf consommés crus ou insuffisamment cuits. En France, ce sont essentiellement les produits à base de foie de porc cru ou mi-sec qui sont mis en cause (saucisses sèches et fraîches de foie, foie salé séché, pâtes à quenelles de foie, Figatellu). Du fait de leur contact avec des animaux vivants ou leurs carcasses, certains professionnels sont plus exposés : vétérinaires, éleveurs de porcs, forestiers, chasseurs, personnels travaillant dans les abattoirs. Dans l'Hexagone, le risque de contamination hydrique ne peut être totalement exclu. En effet, le VHE a été détecté dans les eaux de rivière, les eaux usées ainsi que dans les fruits de mer.

La transmission peut exceptionnellement survenir par transfusion de produits sanguins labiles (4).

La voie de transmission materno-fœtale a été documentée dans les pays en développement, mais n'a jamais été observée pour les génotypes circulant dans les pays industrialisés.

Après ingestion, le virus atteint les cellules intestinales avant de rejoindre le foie par la circulation portale. Le VHE se réplique principalement dans les hépatocytes, mais d'autres tissus peuvent être impliqués (tractus intestinal, ganglions lymphatiques, neurones).

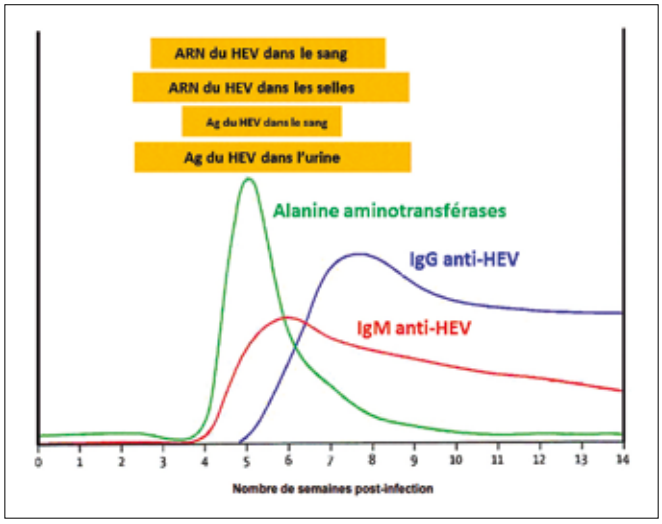
Chez les patients immunocompétents, l'infection par le VHE est généralement spontanément résolutive. Le virus n'est pas lytique. C'est la réponse immunitaire de l'hôte qui détermine l'ampleur des lésions hépatiques. Chez les patients immunodéprimés, la réponse immunitaire est altérée, ce qui favorise une réplication virale prolongée et une progression vers une infection chronique.

Manifestations cliniques de l'hépatite virale E

Patient immunocompétent

L'infection est le plus souvent asymptomatique, comme le montre la séroprévalence de 22 % chez les donneurs de sang en France (5). Les formes symptomatiques surviennent chez des personnes d'âge moyen (entre 45 et 60 ans) et sont plus fréquentes chez les hommes. Après une période d'incubation de 3 à 6 semaines, une phase pré-ictérique se manifeste par une asthénie, une anorexie, des nausées, des vomissements, des arthralgies, un prurit et parfois une fièvre. Cette phase dure environ une semaine avant l'apparition de l'ictère et des urines foncées (1).

Figure 3 : Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le virus de l'hépatite E. Ig : immunoglobuline, ALT alanine aminotransferase



Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le VHE. Les cadres ocres correspondent à la période de détection de chaque marqueur. Ag : antigène de capside ORF2 du VHE. Adapté de Izopet J. Le virus de l'hépatite E. EM-Consulte. 2015. https://www.em-consulte.com/article/961501/le-virus-de-l-hepatite-e

Les explorations fonctionnelles hépatiques révèlent alors une cytolyse marquée, une cholestase et parfois une insuffisance hépatocellulaire. Les anticorps anti-VHE de type IgM apparaissent rapidement et sont contemporains de la cytolyse, atteignant un pic en quatre à six semaines avant de diminuer progressivement, suivis par des anticorps de type IgG qui assurent une protection à plus long terme (6) (figure 3). La durée de protection des IgG n'est toutefois pas définitive, et des réinfections restent possibles (7).

Une minorité des cas symptomatiques peut évoluer vers une hépatite aiguë sévère, pouvant être fulminante. Ces formes sévères surviennent préférentiellement chez les personnes âgées, les patients atteints de maladies hépatiques chroniques et les femmes enceintes. La mortalité d'une hépatite aiguë E chez un patient immunocompétent est de l'ordre de 1 à 3 % et dépend de l'âge et des comorbidités. Les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables, avec des taux de mortalité maternelle atteignant 33 % au troisième trimestre de grossesse (décrits avec les génotypes 1 et 2) (8).

Patient avec une hépatopathie chronique

L'infection par le VHE peut être le facteur déclenchant d'une ACLF (*acute on chronic liver failure*), c'est-à-dire une décompensation aiguë de cirrhose. Ces surinfections ont été décrites sur tous les continents, avec tous les génotypes et quelle que soit l'étiologie de l'hépatopathie chronique, notamment virale ou liée à l'alcool (9,10).

Une étude franco-anglaise portant sur 343 patients atteints d'hépatopathie chronique décompensée a retrouvé une hépatite E aiguë comme cause de décompensation dans

3,2 % des cas (11). Chez ces patients, il n'existait pas de différence de mortalité entre les sujets surinfectés par le VHE et les autres, ce qui indique que le VHE est une cause d'ACLF sans constituer un facteur indépendant de mortalité.

On observe également une surinfection par le VHE chez 3 à 6 % des patients présentant un tableau d'hépatite alcoolique aiguë (12,13).

Il convient donc de rechercher systématiquement une infection par le virus de l'hépatite E comme facteur de décompensation, notamment ictérique, au cours d'une ACLF ou d'une hépatite alcoolique aiguë.

Manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques les plus fréquentes sont neurologiques et sont associées à tous les génotypes (14). Une étude française prospective menée de janvier à décembre 2015 a retrouvé des manifestations neurologiques dans 16,5 % de la population étudiée (15). Cette étude a également permis de décrire une nouvelle entité neurologique liée au VHE : la neuropathie des petites fibres, qui est une neuropathie douloureuse accompagnée d'un examen électromyographique (EMG) normal.

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les syndromes de Parsonage-Turner (névrite brachiale) et de Guillain-Barré, les encéphalites, myélites, méningo-radiculites, mono-neuropathies multiples et neuropathies des petites fibres. La particularité du syndrome de Parsonage Turner lié au VHE est qu'il est volontiers bilatéral mais asymétrique avec la possibilité d'atteinte nerveuse en dehors du plexus brachial. Le tableau neurologique est le plus souvent au premier plan, et l'élévation des transaminases reste modérée, observée chez des patients plus jeunes et généralement anictériques (14). L'association avec une infection par le VHE est retrouvée chez environ 10 % des patients présentant un syndrome de Parsonage-Turner (16) et dans 5 % des cas de syndrome de Guillain-Barré (17).

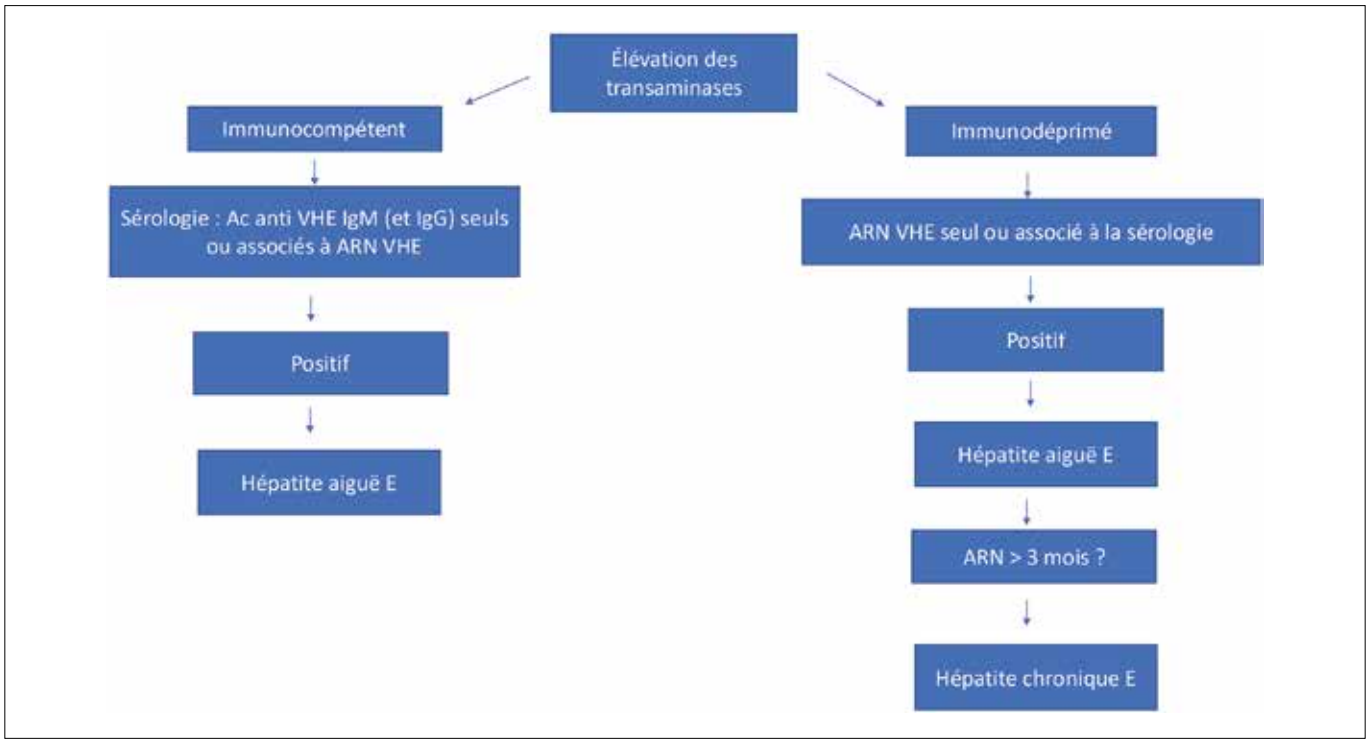
Il est donc recommandé de rechercher systématiquement une hépatite E lors de ces manifestations neurologiques, en particulier dans les syndromes de Parsonage-Turner et de Guillain-Barré.

Des cas de pancréatite aiguë et de myocardite ont également été rapportés (18). Ces manifestations extra-hépatiques semblent résulter à la fois d'une réponse immunitaire systémique exacerbée et d'une réplication virale dans des tissus non hépatiques. La présence du génome viral a en effet été détectée dans divers organes, notamment le placenta, les cellules neuronales, les urines et le sperme, suggérant un tropisme élargi du VHE au-delà du foie (19).

Patient immunodéprimé

L'infection chronique par le VHE a été décrite chez les patients immunodéprimés quelle que soit la cause de l'immunosuppression. C'est chez les transplantés d'organe solide que l'infection chronique est la mieux documentée. Dans cette population, l'infection par le VHE est paucisymptomatique et l'élévation des transaminases est modérée. L'infection devient chronique, définie par une virémie persistante au-delà de trois mois, dans environ deux tiers des cas (20). Il existe un risque de progression vers une cirrhose, et certains patients ont nécessité une seconde transplantation pour cirrhose décompensée post-hépatite E (21).

Figure 4 : Diagnostic du VHE, d'après EASL guidelines 2018



Des formes chroniques ont également été rapportées chez les patients infectés par le VIH, notamment en cas de faible taux de CD4+, et en hémato-oncologie ou rhumatologie (22).

Diagnostic biologique de l'infection par le VHE

Trois semaines après l'infection, l'ARN du VHE devient détectable dans les selles et le sang. Les IgM apparaissent environ quatre semaines après l'infection, suivies des anticorps IgG quelques jours plus tard (6). Le génome viral est présent dans le sérum pendant trois à six semaines et dans les selles pendant quatre à six semaines. Les anticorps IgM persistent généralement souvent au moins 6 mois, tandis que les IgG peuvent persister plusieurs années après l'infection primaire (figure 3).

L'infection aiguë par le VHE est diagnostiquée par la détection des anticorps IgM anti-VHE, seuls ou associés aux IgG (figure 4). Chez les patients immunodéprimés, la sérologie est souvent peu fiable en raison d'une réponse immunitaire altérée. De plus, des réactions croisées avec des anticorps dirigés contre le virus Epstein-Barr ou le cytomégalovirus peuvent fausser l'interprétation des résultats (23).

Dans ces situations, la méthode de choix est la détection du génome viral par RT-PCR, ciblant les régions ORF2 et ORF3. La présence d'ARN viral dans le sérum ou les selles indique une infection active. Les patients immunodéprimés doivent donc être préférentiellement dépistés par des tests moléculaires, car les anticorps peuvent être indétectables. Les recommandations pour le diagnostique virologique de l'infection par le VHE sont résumées figure 4.

Les tests PCR actuellement disponibles ont été développés pour les 8 génotypes du genre *Paslahepevirus* et ne détectent pas le rat-VHE *Orthohepevirus C*. Ainsi, devant une hépatite inexpliquée chronique chez un patient immunodéprimé, surtout en présence d'anticorps IgM anti-VHE mais d'une PCR VHE négative, il convient d'envisager une infection par le VHE du rat. Dans ce cas, une PCR spécifique du VHE du rat est nécessaire pour confirmer le diagnostic. À défaut, une approche métagénomique peut être envisagée pour détecter des séquences virales non identifiées par les tests classiques.

Prise en charge des infections par le VHE

Infection aiguë

L'infection aiguë par le VHE est généralement bénigne et spontanément résolutive chez les patients immunocompétents. La guérison survient habituellement en quatre à six semaines, sans séquelle hépatique. La transplantation hépatique peut être indiquée en cas d'hépatite fulminante ou de formes graves survenant au cours d'une cirrhose.

Infection chronique chez les immunodéprimés

Dans les infections chroniques par le VHE, la première étape consiste à réduire les doses d'immunosuppresseurs lorsque cela est possible. Cette réduction permet une clairance virale dans environ 30 % des cas chez les patients transplantés (20). Si l'ARN viral reste détectable après trois mois, un traitement antiviral doit être instauré.

La ribavirine (RBV) est le traitement de référence pour les infections chroniques par le VHE (24). Elle est administrée de manière empirique à la dose de 10 mg/kg/jour, répartie en deux prises quotidiennes. La durée du traitement est de trois mois, mais peut être prolongée à six mois en cas de persistance du virus dans les selles. La réponse virologique soutenue (RVS), définie par l'absence d'ARN viral détectable six mois après l'arrêt du traitement, est obtenue chez environ 80 % des patients.

Chez les patients en échec de la RBV, l'interféron pégylé constitue une alternative, mais son efficacité est moindre et son utilisation limitée en raison d'un risque élevé de rejet aigu de greffe, notamment chez les transplantés non hépatiques (20).

Cas particuliers

Un traitement par ribavirine peut être discuté au cas par cas (avis d'expert) dans les formes graves survenant sur une hépatopathie chronique sous-jacente ou au cours d'une hépatite alcoolique aiguë (25). Les manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques, peuvent également justifier un traitement spécifique par ribavirine si le patient est virémique au moment des symptômes.

Prévention

La prévention de l'infection par le VHE dans les pays en développement (génotypes 1 et 2) repose sur un accès généralisé à des sources d'eau potable et à des approvisionnements en eau salubre. Le lavage et la désinfection des fruits et légumes avant leur consommation sont également indispensables.

En France, l'ANSES a émis des recommandations de prévention du VHE. Elles reposent sur le lavage des mains avant la préparation et la prise des repas, à la sortie des toilettes, ainsi qu'après des soins prodigués à des personnes atteintes d'hépatite E. La cuisson à cœur des aliments, en particulier des produits à base de foie cru de suidés ou de cervidés, est également essentielle. Tous les aliments contenant du foie de porc cru (Figatellu, saucisses de foie de porc crues, fraîches ou sèches, quenelles de foie) sont des aliments à risque et ne doivent pas être consommés crus.

Transfusion et dépistage sanguin

Le dépistage systématique du VHE par diagnostic génomique viral (DGV) est devenu effectif en France depuis mars 2023 pour tous les dons du sang. Ce dépistage constitue une mesure essentielle pour prévenir la transmission du VHE par transfusion et a démontré son efficacité dans la réduction des cas d'infection liés au sang contaminé.

Vaccination contre le VHE

Le vaccin HEV 239, autorisé en Chine depuis 2012, contient les acides aminés 368 à 606 de la protéine de capside. Bien qu'il ait été conçu à partir d'une souche de génotype 1, il confère une protection croisée contre les génotypes 1 à 4 (26).

En Chine, il est recommandé aux adultes de plus de 16 ans, notamment aux professionnels du secteur animalier et alimentaire, aux militaires, aux étudiants, aux femmes en âge de procréer et aux voyageurs en zones endémiques.

Un essai de phase III mené sur plus de 112 000 participants en Chine a montré une efficacité vaccinale de 100 % à un an et de 83 % à dix ans (27). Les études ultérieures confirment sa bonne tolérance, y compris chez les sujets âgés, et démontrent qu'un schéma vaccinal accéléré (jours 0, 7 et 21) induit une réponse rapide en anticorps (26).

Les données restent limitées chez les femmes enceintes, les immunodéprimés et les patients atteints de pathologies chroniques. L'OMS n'a donc pas encore recommandé son utilisation systématique, en attendant les résultats d'essais cliniques complémentaires, notamment au Bangladesh.

Conclusion

L'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) est aujourd'hui la première cause d'hépatite virale aiguë en France et représente un enjeu croissant de santé publique. Son caractère zoonotique, lié principalement au porc domestique et au sanglier, explique la majorité des cas autochtones observés dans les pays industrialisés.

Le diagnostic repose sur la sérologie chez les patients immunocompétents et sur la RT-PCR chez les immunodéprimés, chez qui une infection chronique peut survenir et nécessiter un traitement par ribavirine.

Le VHE peut également provoquer des manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques, comme les syndromes de Parsonage-Turner et de Guillain-Barré.

La prévention repose sur des mesures simples : lavage des mains, cuisson à cœur des viandes de porc et de gibier, et vigilance face aux produits à base de foie cru, essentielles pour limiter la transmission zoonotique.

Références

1. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. J Clin Med. 2020 Jan 24;9(2):331.
2. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, *et al*. Hepatitis E virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017 Nov 16;3:17086.
3. Nagashima S, Takahashi M, Kobayashi T, Nishizawa T, Nishiyama T, Primadharsini PP, *et al.* Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. J Virol. 2017;91(22).
4. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, *et al.* Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1766-73.
5. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, *et al*. Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. Emerging Infectious Diseases. 2011 Dec;17(12):2309-2312.
6. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moecklii R, Jameel S. Hepatitis E, *et al*. Lancet. 1993;341(8856):1355.
7. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. Am J Med. 1980;68(6):818-24.
8. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. Am J Med. 1981;70(2):252-5.
9. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, *et al*. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease.Hepatology. 2002 Aug;36(2):474-8.
10. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, *et al.* Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. J Viral Hepat. 2007 May;14(5):298-303.
11. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, *et al*. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Sep;42(5):574-81.
12. Haim-Boukobza S, Coilly A, Sebagh M, Bouamoud M, Antonini T, Roche B, *et al*. Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Liver Int. 2015 Mar;35(3):870-5.
13. Rudler M, Thibault V, Mouri S, Akhavan S, Mallet M, Charlotte F, *et al.* Hepatitis E infection in patients with severe alcoholic hepatitis: is there a place for systematic screening? Eur J Gastroenterol Hepatol 2015 Dec;27(12):1367-71.
14. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, *et al*. Hepatitis E virus and neurological injury. Nat Rev Neurol. 2016 Feb;12(2):77-85.
15. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, *et al*. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. HEV study group.J Infect. 2018 Sep;77(3):220-226.
16. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, *et al*. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy..Neurology. 2017 Aug 29;89(9):909-917.
17. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, *et al.* Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology. 2014 Feb 11;82(6):491-7.
18. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? J Hepatol. 2017;66(5):1082-95.
19. Horvatits T, Wißmann JE, Johne R, Groschup MH, Gadicherla AK, Schulze Zur Wiesch J, *et al*. Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men. J Hepatol. 2021;75(1):55-63.
20. Abravanel F, Lhomme S, Marion O, Péron JM, Kamar N, Izopet J. Diagnostic and management strategies for chronic hepatitis E infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023 Feb;21(2):143-148.
21. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Puthenpura MM, Boonpheng B, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, *et al*. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2021;27(12):1240-54.
22. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. N Engl J Med. 2009;361(10):1025-7.
23. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, *et al*. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. J Med Virol. 2014;86(3):478-83.
24. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, *et al*. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med. 2014;370(12):1111-20.
25. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, *et al.* Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. Liver Int. 2016 Mar;36(3):328-33.

26. Peron JM, Larrue H, Izopet J, Buti M. The pressing need for a global HEV vaccine. j Hepatol. 2023 Sep;79(3):876-880.

27. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, *et al*. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):895-902.

Remerciements :

Dr Florence Abravanel, Laboratoire de virologie et Centre National de Référence VHA VHE CHU Toulouse et Université de Toulouse.

Dr Hélène Larrue, service d'hépatologie hôpital Rangueil CHU Toulouse, et université de Toulouse.

5

Les cinq points forts

- Le VHE est un virus à transmission zoonotique, principalement lié, en France, à la consommation de viande ou de foie de porc cru ou insuffisamment cuit.
- L'infection par le VHE est le plus souvent asymptomatique, mais peut provoquer une hépatite sévère chez certains patients, notamment les personnes âgées ou celles atteintes d'une hépatopathie chronique.
- Le VHE peut entraîner des manifestations extra-hépatiques, en particulier neurologiques.
- Le diagnostic repose sur la sérologie (anticorps IgM anti-VHE) chez l'immunocompétent ou sur la détection du génome viral par RT-PCR (obligatoire chez l'immunodéprimé).
- La ribavirine est le traitement antiviral de première intention de la forme chronique de l'immunodéprimé.

NOTES

Maladies cholestatiques génétiques de l'adulte - Quand les envisager et les rechercher ?

Sara LEMOINNE

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) Sorbonne Université, Service d'Hépatologie,
Centre de Référence Maladies Rares Maladies Inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes,
CRMR MIVB-H, Hôpital Saint-Antoine- 75012 PARIS (France)

sara.lemoinne@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer une cause génétique devant une cholestase
- Connaître les modalités diagnostiques et les indications des tests génétiques
- Connaître les modalités thérapeutiques et les récentes innovations pharmacologiques
- Savoir gérer la transition des cas pédiatriques en médecine adulte

LIENS D'INTÉRÊT

Consultante pour Ipsen ; Mirum ; Servier ; Amgen ; Gilead.
Oratrice pour Ipsen ; Mirum ; Gilead.

MOTS-CLÉS

Cholestases intrahépatiques familiales progressives/ *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC ; Cholestases intrahépatiques récurrentes bénignes/ *benign recurrent intrahepatic cholestasis*, BRIC ; Transporteurs biliaires.

ABRÉVIATIONS

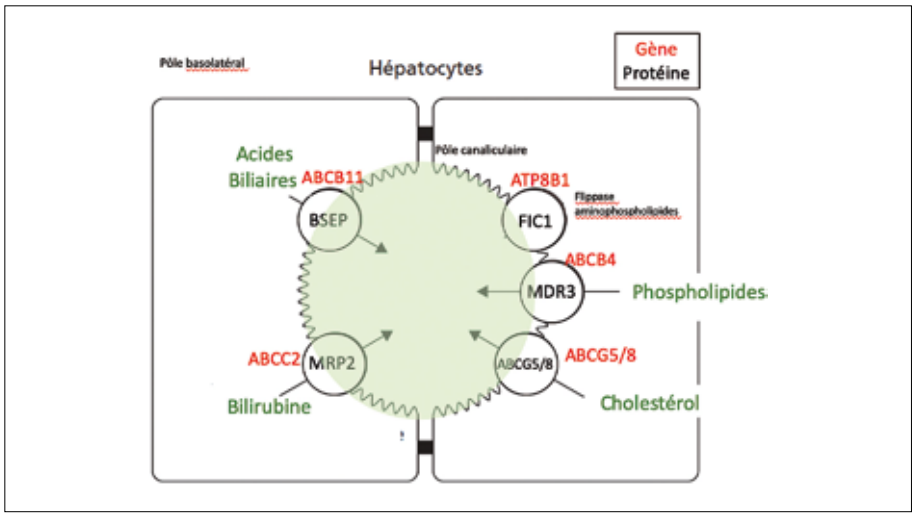
AUDC acide ursodésoxycholique
BRIC *benign recurrent intrahepatic cholestasis* Cholestases intrahépatiques récurrentes bénignes
CBP cholangite biliaire primitive
CSP cholangite sclérosante primitive
iBAT *Ileal Bile Acid Transporter* Transporteur iléal des acides biliaires
PFIC *progressive familial intrahepatic cholestasis*, Cholestases intrahépatiques familiales progressives

Introduction

La sécrétion de la bile est une fonction essentielle du foie qui permet la digestion des graisses, l'absorption intestinale des lipides et l'élimination de l'organisme de substances toxiques, endogènes et exogènes. La bile, sécrétée par les hépatocytes, est composée de plusieurs éléments : les acides biliaires, le cholestérol, les phospholipides et la bilirubine. L'excrétion de ces différents éléments par les hépatocytes se fait sous la dépendance de transporteurs situés au pôle canaliculaire des hépatocytes. Les principaux transporteurs sont : le transporteur de la phosphatidylsérine FIC1 (flippase qui assure l'asymétrie de la membrane plasmique lipidique, indispensable au maintien du pôle canaliculaire) codé par le gène ATP8B1 (*ATPase Phospholipid Transporting 8B1*), le transporteur des acides biliaires BSEP (*Bile Salt Export Pump*) codé par le gène ABCB11 (*ATP-binding cassette subfamilyB member 11*) et le transporteur des phospholipides MDR3 (*Multidrug Resistance Protein 3*) codé par le gène ABCB4 (*ATP-binding cassette subfamily B member 4*) (figure 1) (1).

La bile une fois sécrétée au pôle canaliculaire des hépatocytes chemine dans les canalicules biliaires, puis dans les canaux biliaires de petite taille, ensuite dans les gros canaux biliaires avant de rejoindre la lumière intestinale après avoir franchi la papille duodénale. C'est dans la lumière intestinale que les acides biliaires pourront exercer leur fonction de digestion des graisses. La majorité des acides biliaires sont ensuite réabsorbés par les entérocytes sous l'action d'un transporteur spécifique, appelé iBAT (*ileal bile acid trans-*

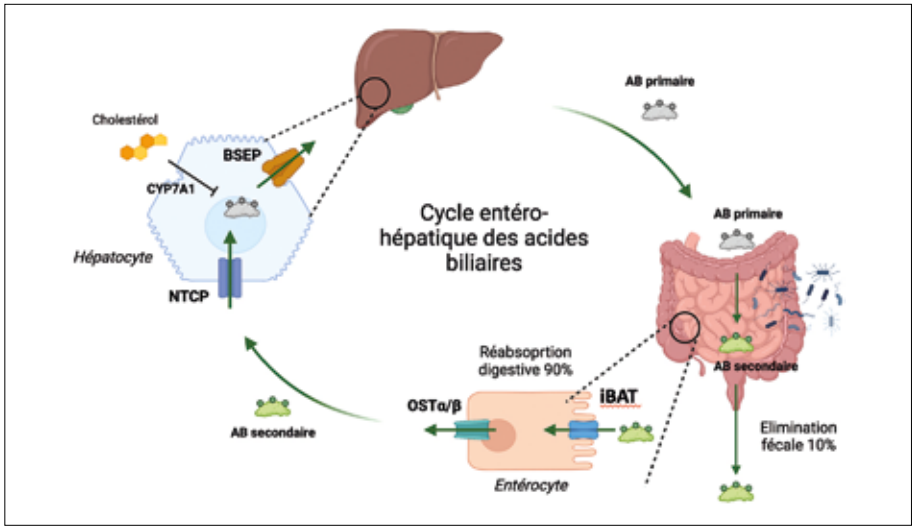
Figure 1 : Transporteurs biliaires assurant l'excrétion des différents composants de la bile



porteur) pour être réacheminés vers le foie *via* la circulation portale. Ce cycle entéro-hépatique permet le recyclage des acides biliaires (figure 2).

La cholestase se définit par une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire avec pour conséquence une augmentation de la concentration des acides biliaires dans le tissu hépatique. Or ces acides biliaires, de par leurs propriétés détergentes, vont entraîner des lésions des hépatocytes et des cholangiocytes, aboutissant à une inflammation chronique puis à la fibrose hépatique. On distingue les cholestases de cause extra-hépatiques (s'il existe un obstacle sur les gros canaux biliaires, notamment la voie biliaire principale) des cholestases de cause intrahépatique (si la bile n'est pas correctement sécrétée par le tissu hépatique). Parmi les cholestases d'origine intrahépatique se trouvent les cholestases génétiques. Les gènes ATP8B1, ABCB11 et ABCB4 peuvent être le siège de mutations constitutives (germinales ou de novo) entraînant une diminution, voire une perte de fonction du transporteur correspondant (respectivement FIC1, BSEP et MDR3), ce qui va altérer la sécrétion de la bile et entraîner une cholestase intrahépatique. Ces mutations génétiques sont à l'origine d'un groupe de maladies appelées cholestases intrahépatiques familiales. Les cholestases intrahépatiques familiales regroupent des maladies bénignes comme la cholestase récurrente bénigne (*Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis*, BRIC), le syndrome LPAC (*Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis*), les cholestases d'origine médicamenteuse ou la cholestase gravidique, et des maladies hépatiques plus sévères que sont les cholestases intrahépatiques familiales progressives (*Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*, PFIC). Cette mise au point sur les cholestases génétiques de l'adulte se focalisera sur les PFIC et les BRIC.

Figure 2 : Cycle entéro-hépatique des acides biliaires (AB)

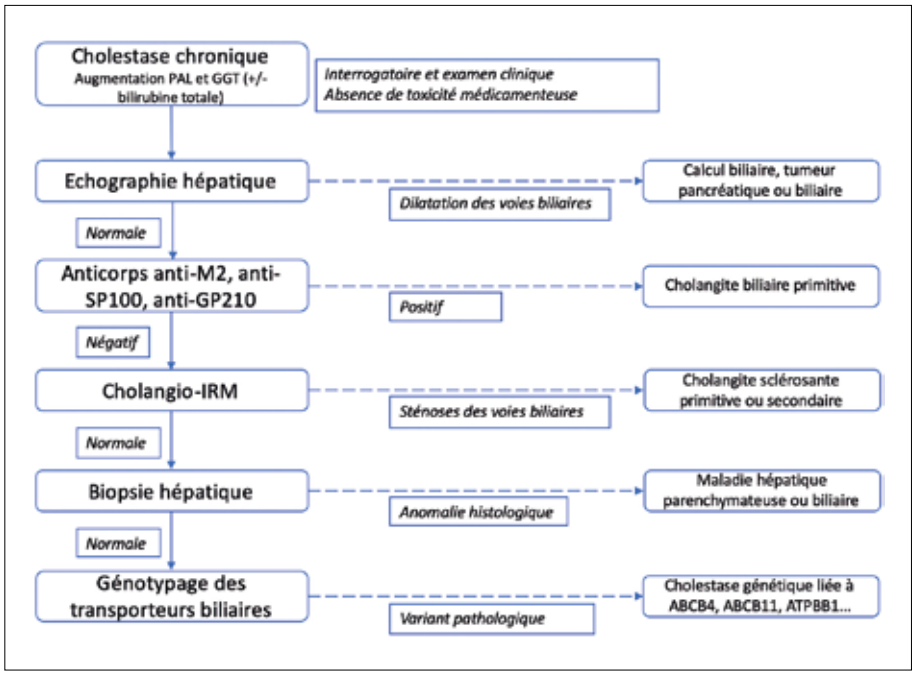


Les acides biliaires (AB) primaires sont synthétisés dans les hépatocytes à partir du cholestérol, par l'action de l'enzyme cholestérol 7 alpha-hydroxylase ou cytochrome P450 7A1 (CYP7A1). Les AB primaires sont ensuite secrétés par les hépatocytes, exportés à leur pôle canaliculaire par le transporteur Bile Salt Export Pump (BSEP). Ils circulent dans les voies biliaires et arrivent dans le duodénum. Dans l'intestin, les AB primaires sont transformés en AB secondaires par les bactéries du microbiote intestinal. Dans l'intestin, 90% des AB sont réabsorbés par le transporteur iléal des acides biliaires (iBAT) situé au pôle apical des entérocytes Les AB sont ensuite exportés dans le sang par le transporteur Organic solute transporter a/b (OSTa/b) situé au pôle basal des entérocytes et regagnent le foie par le système porte. Ils sont recaptés par les hépatocytes par le transporteur Na+-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). Ce cycle entéro-hépatique permet de recycler les AB. Seulement 10 % des AB synthétisés sont éliminés dans les selles.

Démarche diagnostique devant une cholestase chez l'adulte

La société européenne d'hépatologie a émis des recommandations sur la démarche diagnostique à adopter devant une cholestase en réalisant les examens complémentaires par étapes de l'examen le moins invasif au plus invasif (figure 3) (2). Devant toute cholestase, il convient en premier lieu de mener un interrogatoire minutieux et un examen clinique afin de collecter des éléments d'orientation, notamment la prise de médicaments. Après avoir éliminé une hépatite virale par la réalisation de sérologies, il convient de faire une échographie hépatique, comme imagerie de première intention à la recherche d'une dilatation des voies biliaires qui serait le témoin d'un obstacle sur les voies biliaires. Si l'échographie ne retrouve pas de dilatation des voies biliaires, il s'agit alors d'une cholestase intrahépatique.

Figure 3 : Démarche diagnostique devant une cholestase de l'adulte (schéma tiré des recommandations EASL 2022) (2)



Dans cette situation, l'examen complémentaire à réaliser en première intention sera la recherche des anticorps de la cholangite biliaire primitive (CBP) : anti-mitochondrie, anti-sp100, anti-gp210. Leur positivité associée à une cholestase permet de poser le diagnostic de CBP. Si ces anticorps sont négatifs, il faudra ensuite faire une bili-IRM à la recherche de signes de cholangite sclérosante (sténoses et dilatations des voies biliaires intra et extra-hépatiques) primitive ou secondaire. Si la bili-IRM ne permet pas d'aboutir à un diagnostic, alors la biopsie hépatique sera indiquée notamment pour rechercher une CBP séronégative ou une cholangite sclérosante primitive (CSP) des petits canaux. Si la biopsie hépatique ne permet pas d'aboutir à un diagnostic, il est alors indiqué de faire un génotypage des transporteurs biliaires (ATP8B1, ABCB11 et ABCB4) à la recherche d'une cholestase génétique. La recherche d'une cause génétique est donc recommandée à la toute fin des explorations incluant la biopsie hépatique, quand toutes celles-ci se sont révélées négatives. Néanmoins, dès le départ, certains éléments doivent faire évoquer une origine génétique à la cholestase : un prurit intense, un début des symptômes à un âge jeune, une consanguinité, la présence d'antécédents familiaux de maladie chronique du foie (notamment des cirrhoses de cause indéterminée ou des cancers primitifs du foie), des antécédents personnels et familiaux de pathologies du même spectre (cholestase gravidique, lithiase biliaire intrahépatique) (3). D'autre part, si un diagnostic a été établi pour expliquer la cholestase (par exemple une une CSP des petits canaux) mais que le phénotype initial ou l'évolution sous traitement est inhabituel(le), il est alors recommandé de remettre en cause le diagnostic initial et de s'interroger sur la possibilité d'une cholestase d'origine génétique comme diagnostic différentiel (3). Le génotypage des gènes des transporteurs biliaires se fait désormais par la technique *next generation sequencing* (NGS) d'un panel de gènes. Il est important de noter que si ce génotypage met en évidence la présence de variants (terme devant désormais être utilisé pour désigner les mutations génétiques), il sera ensuite indispensable de déterminer le caractère pathogène ou non de ces variants, ce qui doit être fait par un généticien expert de ces maladies rares. Il arrive que les variants génétiques retrouvés soient de signification inconnue, ne permettant pas de conclure à un diagnostic de façon formelle. Dans ce cas, il sera nécessaire de ré-analyser les résultats génétiques tous les trois ans, à la lumière des nouvelles connaissances médicales, voire de refaire un nouveau génotypage par une technique plus large comme le *whole exome sequencing* (WES) qui permet non pas de séquencer un panel de gènes mais l'ensemble de l'exome (3). Dans tous les cas, la discussion entre le clinicien et le généticien est cruciale pour pouvoir conclure ou non à un lien entre le phénotype et le génotype.

PFIC de l'adulte

Les PFIC sont des maladies cholestatiques chroniques rares (prévalence de 1 pour 100 000 habitants), débutant le plus souvent dans les premiers mois de vie et évoluant généralement rapidement vers la cirrhose biliaire secondaire nécessitant le recours à la transplantation hépatique dans l'enfance (4,5). La majorité de ces patients une fois adulte seront donc greffés du foie. Néanmoins, le médecin hépato-gastroentérologue d'adultes doit connaître ces maladies car

1) il existe des formes atténuées de PFIC, notamment la PFIC 3, dont la progression est plus lente et pour lesquelles le diagnostic peut se faire à l'âge adulte
2) l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patients va permettre d'améliorer leur survie sans transplantation, ce qui rend probable le fait que ces patients atteindront maintenant l'âge adulte avant d'être greffés du foie.

Génétique et physiopathologie

Les PFIC sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. De façon historique, il a été décrit 3 grands types de PFIC selon le gène affecté : la PFIC de type 1, associée à un défaut du gène ATP8B1, la PFIC de type 2 due à un défaut du gène ABCB11 et la PFIC de type 3 liée à un défaut du gène ABCB4. La PFIC 2 est la plus fréquente chez l'enfant. Chez 60 % des patients atteints de PFIC, le génotypage retrouve un variant d'un de ces 3 gènes, principalement des variants faux-sens ou non-sens à l'état homozygote ou hétérozygote composite, ainsi qu'une large proportion de variants aboutissant à un décalage du cadre de lecture. Ces variants sont associés à une perte de fonction plus ou moins complète du transporteur biliaire correspondant (6). Plus récemment, des variants impliquant d'autres

Tableau 1 : Les différents types de PFIC

Type	Gène	Protéine
PFIC 1	ATP8B1	FIC 1
PFIC 2	ABCB11	BSEP
PFIC 3	ABCB4	MDR3
PFIC 4	TJP2	TJP2
PFIC 5	NR1H4	FXR
PFIC 6	SLC51A	OSTa
PFIC 7	USP53	USP53
PFIC 8	KIF12	KIF12
PFIC 9	ZFYVE19	ZFYVE19
PFIC 10	MYO5B	MYO5B
PFIC 11	SEMA7A	SEMA7A
PFIC 12	VPS33B	VPS33B

gènes ont été identifiés chez des patients atteints de PFIC : il s'agit de gènes codant pour des protéines de jonctions intercellulaire (comme TJP2) ou des protéines du cytosquelette (comme MYO5B) nécessaires à l'adressage et au maintien des transporteurs biliaires au pôle canaliculaire des hépatocytes ou encore de gènes codant pour des protéines régulant l'expression des transporteurs biliaires et/ou la synthèse des acides biliaires (comme FXR) (5). À ce jour, il existe désormais 12 types différents de PFIC (tableau 1) (5).

Présentation clinique et démarche diagnostique

Les PFIC se manifestent par une cholestase chronique évoluant vers la fibrose. Le prurit est très souvent présent et invalidant. Dans les PFIC 1 et 2, malgré la cholestase, la GGT reste normale ou subnormale, car la cholestase est d'origine hépatocytaire sans lésion des cholangiocytes (qui sont les principales cellules productrices de GGT) (4,5).

Les PFIC sont pratiquement toujours des maladies à début pédiatrique, d'évolution rapidement progressive vers une cirrhose biliaire secondaire. Seule la PFIC 3 peut se révéler à l'adolescence ou à l'âge adulte. La présentation clinique des PFIC 3 est variable, allant de la cholestase chronique asymptomatique à la cirrhose décompensée (7).

Contrairement aux PFIC 1 et 2, la PFIC de type 3 se présente sous la forme d'une cholestase classique à GGT élevée. En effet, le défaut du transporteur MDR3 entraîne une bile appauvrie en phospholipides, ceci a deux conséquences :

1) la formation de micelles autour des acides biliaires n'est plus possible et les acides biliaires libres dans la bile vont entraîner des lésions des cellules bordant les canaux biliaires (les cholangiocytes) aboutissant à une cholangite,

2) cette faible concentration en phospholipides va entraîner une lithogenèse avec l'apparition de calculs de cholestérol.

C'est pourquoi les patients avec une PFIC 3 ont souvent des calculs biliaires intrahépatiques (physiopathologie identique à celle du syndrome LPAC) et ces calculs vont aggraver la cholestase et les lésions de cholangite. En cas de PFIC 3, la biopsie hépatique montre des lésions de cholangite associées à une réaction ductulaire, une ductopénie et une fibrose biliaire d'intensité variable (8). L'analyse immuno-histochimique de MDR3 sur la biopsie hépatique permet parfois de confirmer le déficit d'expression du transporteur sur la membrane des hépatocytes mais il est important de noter que la présence de la protéine ne permet pas d'attester de sa fonction. Toute ductopénie inexpliquée chez l'adulte doit donner lieu à une recherche de variants pathogènes de ABCB4 (2). Ainsi, le diagnostic de la PFIC 3 repose sur un faisceau d'arguments en faveur, incluant les résultats de l'histologie hépatique, l'élimination des diagnostics différentiels et le génotypage du gène ABCB4.

Pronostic

L'évolution de la PFIC 3 est très variable et dépend du génotype des patients. Une étude française incluant 38 patients atteints de PFIC 3 a montré que la présence d'au moins un variant faux-sens était associée à une meilleure survie sans transplantation et à une meilleure réponse au traitement (9). Les patients atteints de PFIC 3 sont exposés au risque de cirrhose et à ses complications (insuffisance hépatique, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire), ainsi qu'au risque de cholangiocarcinome.

Traitement

Pour les patients atteints de PFIC, le traitement de première intention est l'acide ursodésoxycholique (AUDC) qui permet d'améliorer la cholestase mais son efficacité sur la survie sans transplantation n'a pas été démontrée (10).

Le prurit est le plus souvent un symptôme invalidant pour ces patients et doit être pris en charge de façon adaptée. Les traitements du prurit comprennent : la rifampicine, la cholestyramine et le bézafibrate (3). Récemment, de nouvelles molécules ont été démontrées comme efficaces pour diminuer le prurit des patients atteints de PFIC. Il s'agit des inhibiteurs des iBAT, qui empêchent la réabsorption iléale des acides biliaires et donc interrompent le cycle entéro-hépatique des acides biliaires (figure 2). Ces médicaments agissent de la même façon que la dérivation biliaire chirurgicale, traitement qui a longtemps été utilisé pour traiter le prurit des patients avec PFIC. Actuellement, deux inhibiteurs d'iBAT ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour traiter les patients atteints de PFIC : l'odévixibat et le maralixibat. Des essais randomisés contrôlés ont montré que ces deux molécules amélioraient le prurit ainsi que la concentration sérique des acides biliaires (qui est un marqueur pronostique des PFIC chez les enfants) (11,12,13). Cependant, l'efficacité des inhibiteurs d'iBAT sur le prurit est variable d'un patient à l'autre et dépend du génotype. L'effet secondaire principal de ces nouveaux traitements est la diarrhée, qui affecte 30 à 60% des patients et s'explique par une augmentation de la concentration des acides biliaires dans le colon, entraînant un effet laxatif. Cette diarrhée peut être améliorée par une réduction de la posologie des inhibiteurs des iBAT. L'effet des inhibiteurs d'iBAT sur l'évolution de la maladie et la fibrose hépatique n'a pas encore été évalué.

Aujourd'hui, la transplantation hépatique reste le seul traitement curatif des PFIC. Comme dans les autres causes d'hépatopathies chroniques, elle est indiquée en cas d'ictère

persistant, de cirrhose décompensée ou de carcinome hépatocellulaire, mais dans un contexte de PFIC, elle est également indiquée en cas de prurit réfractaire au traitement médical.

BRIC de l'adulte

Les cholestases intrahépatiques récurrentes bénignes (*benign recurrent intrahepatic cholestasis* ou BRIC) font partie du même groupe de maladies génétiques rares que les PFIC. Contrairement aux PFIC, les BRIC sont caractérisées par des épisodes récurrents de cholestase ictérique avec régression complète des symptômes entre les épisodes (14). La prévalence de BRIC est inconnue.

Génétique et physiopathologie

Il existe deux types de BRIC : le type 1, associé aux variants d'ATP8B1, et le type 2 associé aux variants de ABCB11. La BRIC se transmet sur un mode autosomique récessif avec une pénétrance incomplète. Le génotypage permet de retrouver un variant pathogène d'ATP8B1 et d'ABCB11 dans, respectivement, 50 % et 25 % des cas (15). Des études plus récentes ont montré que la présence d'un variant d'ATP8B1 ou de ABCB11 à l'état hétérozygote pouvait entraîner un phénotype de BRIC (3). Chez un quart des patients avec un phénotype de BRIC, aucun variant des gènes ATP8B1 ni ABCB11 n'est retrouvé, suggérant qu'il existe d'autres gènes impliqués dans la physiopathologie de ces maladies, comme ce qui a été démontré pour les PFIC. Les variants présents chez les patients atteints de BRIC sont souvent moins sévères que les variants retrouvés chez les patients atteints PFIC 1 et 2 (16), ceci explique que l'évolution des BRIC soit « bénigne », sans évolution vers la cirrhose.

Présentation clinique et démarche diagnostique

L'âge de survenue du premier épisode d'ictère est variable, souvent entre la 2e et la 3e décennie (14). Les épisodes de BRIC peuvent être déclenchés par des facteurs exogènes entraînant une diminution de la fonction des transporteurs biliaires comme une infection bactérienne ou virale, la prise de médicaments (œstro-progestatifs, tétracycline et amoxicilline-acide clavulanique), ou encore une grossesse ou une intervention chirurgicale (17). Au cours des épisodes de BRIC, le prurit qui précède généralement l'ictère est intense et invalidant, retentissant de façon significative sur la qualité de vie du patient. Il existe fréquemment des signes associés, notamment une diarrhée par stéatorrhée secondaire à la cholestase et un amaigrissement important. Les examens biologiques montrent une cholestase ictérique avec élévation de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines avec une GGT normale ou subnormale, comme dans les PFIC 1 et 2 (cf. *supra*). L'élévation des transaminases est variable. La durée moyenne des épisodes de cholestase est d'environ 3 mois, mais elle peut varier de 2 à 24 mois (14). L'intervalle libre entre les crises est aussi très variable, avec une moyenne de 2 ans entre chaque crise. Du fait de l'expression extra-hépatique de la protéine FIC1, les patients atteints de BRIC 1 peuvent présenter des signes extra-hépatiques pendant la poussée de BRIC comme une surdité, une diarrhée, une pneumopathie ou une pancréatite.

La confirmation diagnostique de BRIC nécessite d'exclure les autres causes de cholestase, selon les recommandations européennes (figure 3). En cas de BRIC, la biopsie hépatique montre une cholestase hépatocytaire le plus souvent centrolobulaire isolée, sans fibrose sans cholangite (canaux biliaires normaux) et avec une inflammation absente ou minime et limitée à l'espace porte (18).

La confirmation diagnostique repose sur le génotypage des transporteurs biliaires mais un quart des patients ayant un phénotype de BRIC n'ont pas de variant pathogène identifié d'ATP8B1 et d'ABCB11. Avant l'avènement des tests génétiques, le diagnostic de BRIC devait reposer sur au moins 2 épisodes typiques de cholestase avec régression complète après les épisodes. Aujourd'hui, le diagnostic peut être posé dès le premier épisode si le tableau est typique et si un variant pathogènes des gènes ATP8B1 ou ABCB11 est identifié.

Traitement

Le traitement des épisodes de BRIC repose sur le traitement du prurit. Le traitement médicamenteux comprend la rifampicine (150 à 600 mg/j) (19), la cholestyramine (20) et le bézafibrate (3). Le traitement par AUDC n'a pas fait preuve de son efficacité, ni pour réduire le prurit, ni pour réduire la durée de la poussée de BRIC, ni pour prévenir le risque de récidive.

Le traitement médicamenteux du prurit est souvent insuffisant pour améliorer les patients en poussée de BRIC. Dans ce cas, les traitements invasifs sont indiqués tels que la pose d'un drain nasobiliaire par voie endoscopique (qui permet un drainage externe de la bile et interrompt le cycle entéro-hépatique des acides biliaires). Le drainage nasobiliaire est souvent très efficace pour diminuer rapidement le prurit et réduire la durée de la poussée (21) mais il expose à un risque de 30 % de pancréatite iatrogène lors de sa pose (22).

Les inhibiteurs d'iBAT, en interrompant eux aussi le cycle entéro-hépatique, pourraient avoir un intérêt pour traiter les poussées de BRIC, comme récemment rapporté dans une série de cas cliniques (23). Les autres traitements invasifs du prurit sont les échanges plasmatiques ou la dialyse sur colonne d'albumine (système MARS®) (3).

Pronostic

Contrairement aux PFIC, les BRIC sont de bon pronostic sans évolution vers la fibrose ni la cirrhose. Entre les épisodes, les patients sont asymptomatiques et leurs tests hépatiques sont normaux ou peu perturbés (14). Chez l'enfant, de rares cas de BRIC évoluant vers un phénotype de PFIC ont été rapportés (24). Seules des poussées fréquentes ou prolongées, avec un prurit invalidant non contrôlables, ayant un retentissement majeur sur la qualité de vie peuvent faire discuter l'indication de transplantation hépatique chez ces patients. De tels cas sont exceptionnels dans cette pathologie déjà rare.

Conclusion

Les BRIC et PFIC sont des maladies cholestatiques rares liées à un déficit de fonction des transporteurs biliaires. Les PFIC évoluent vers la cirrhose, le plus souvent à l'âge pédiatrique.

La PFIC 3 est la seule PFIC pouvant se révéler à l'âge adulte. Les BRIC se caractérisent par des épisodes de cholestase ictérique à GGT normale avec un prurit invalidant. Leur évolution est bénigne, sans progression vers la fibrose hépatique. En l'absence de traitement médical curatif, le traitement des PFIC et des BRIC repose largement sur l'acide ursodésoxycholique et sur le traitement du prurit qui a été amélioré par l'arrivée de nouvelles molécules : les inhibiteurs des iBAT.

Le diagnostic de ces maladies rares doit s'appuyer sur l'expertise des centres de référence et centres de compétence des réseaux nationaux Atrésie des Voies biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG) et Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) de la filière des maladies rares du foie de l'enfant et de l'adulte FILFOIE (https://www.filfoie.com).

Remerciements

À Pierre-Antoine Soret pour ses conseils et la réalisation des figures 2 et 3.

À Christophe Corpechot et Olivier Chazouillères pour la transmission de leur expertise.

Références

1. Boyer JL *et al*. Bile formation and secretion. Compr Physiol. 2013 July ; 3(3): 1035–107
2. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol 2022;77(3):761-806.
3. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2024 Aug;81(2):303-325.
4. Baker A *et al*. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019;43(1):20-36.
5. Vitale *et al*. Genotypes and different clinical variants between children and adults in progressive familial intrahepatic cholestasis: a state-of-the-art review. Orphanet J Rare Dis 2025. 20(1):80.
6. Delaunay J *et al*. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. Hepatology 2016;63(5):1620-31.
7. Stättermayer AF *et al*. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. J Hepatol 2020;73(3):651-63.
8. Ziol M *et al*. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. Gastroenterology 2008;135(1):131-41.
9. Gonzales E *et al*. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP Rep 2023;5(10):100844.
10. Jacquemin E *et al*. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997;25(3):519-23.
11. Van Wessel DBE *et al*. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020;73(1):84-93.
12. Thompson RJ *et al*. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7(9):830-842
13. Miethke AG *et al*. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9(7):620-631.
14. Luketic VA *et al*. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 2004;8(1):133-49.
15. Van Mil SWC *et al*. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 2004;127(2):379-84.
16. Folmer DE *et al*. Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of ATP8B1. Hepatology 2009;50(5):1597-605.
17. Halawi A *et al*. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. Acta Gastroenterol Belg 2021;84(3):477-86.
18. Brenard R *et al*. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases. J Clin Gastroenterol 1989;11(5):546-51.
19. Helgadottir H *et al*. Improvement of cholestatic episodes in patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) treated with rifampicin. A long-term follow-up. Scand. J Gastroenterol 2023;58(5):512-20.
20. Uegaki S *et al*. Successful treatment with colestimide for a bout of cholestasis in a Japanese patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis caused by ATP8B1 mutation.Intern Med 2008;47(7):599-602.
21. Stapelbroek JM *et al*. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006;43(1):51-3.
22. Hegade VS *et al*. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus:a multicentre European study. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(2):294-302.
23. Di Giorgio *et al*. Odevixibat for Episodic Intrahepatic Cholestasis due to Biallelic Mutations in ATP8B1: A Case Series. Liver Int 2025;45(8):e70216.
24. Van Ooteghem NAM *et al*. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. J Hepatol 2002;36(3):439-43.

5

Les cinq points forts

- Les PFIC (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) sont des maladies chroniques sévères évoluant le plus souvent vers la cirrhose dès l'enfance et nécessitant le recours à la transplantation hépatique.
- La PFIC de type 3 peut être d'évolution plus progressive et se révéler à l'âge adulte.
- Les BRIC (Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis) se caractérisent par des épisodes récurrents de cholestase ictérique régressive sans évolution vers la cirrhose.
- Le diagnostic des PFIC et des BRIC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et la mise en évidence de variants pathogènes des gènes des transporteurs biliaires.
- Le traitement des cholestases génétiques repose principalement sur l'acide ursodésoxycholique et celui du prurit a été récemment amélioré par l'arrivée des inhibiteurs des transporteurs iléaux des acides biliaires (iBAT).

NOTES

Stéatose hépatique : au-delà de l'alcool et du métabolique

Rodolphe ANTY

151 route Saint Antoine de Ginestière - 06202 NICE (France)
anty.r@chu-nice.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer devant une stéatose une autre cause que l'alcool et le dysmétabolisme (MetAld)
- Connaître les causes des stéatoses non MetAld
- Savoir confirmer le diagnostic d'une stéatose non MetAld
- Connaître les modalités thérapeutiques

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt déclaré.

MOTS-CLÉS

Examen clinique ; Médicaments ; Séquençage génétique.

ABRÉVIATIONS

ABHD5 : Alpha/Beta Hydrolase Domain-Containing 5 (gène, CGI-58) ; ADRA2A : Adrenergic receptor, Alpha-2A subtype (gène) ; AGPAT2 : 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2 (gène) ; AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AKT2 : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2 (gène) ; ALD : Alcohol-related Liver Disease (maladie du foie liée à l'alcool) ; ALDOB : Aldolase B (gène) ; ANGPTL3 : Angiopoietin-like 3 (gène) ; ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; ApoA : Apolipoprotéine A ; ApoB / APOB : Apolipoprotéine B (APOB = gène) ; ATP7B : ATPase transportant le cuivre (gène de la maladie de Wilson), BPA : Bisphénol A ; BSCL2 : Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (gène) ; CAP : (Continuous) Controlled Attenuation Parameter (paramètre d'atténuation contrôlée du FibroScan) ; CASH : Chemotherapy-Associated Steatohepatitis ; CAV1 : Caveolin-1 (gène) ; CAVIN1 : Caveolae-Associated Protein 1 (gène) ; CGI-58 : Comparative Gene Identification-58 (cofacteur, associé à ABHD5) ; CHC : Carcinome hépatocellulaire ; CIDEC : Cell Death-Inducing DFFA-Like Effector C (gène) ; CPK : Créatine phosphokinase (créatine kinase) ; CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ; CTLN2 : Citrullinémie de type 2 ; dB/m : Décibel par mètre (unité utilisée pour le CAP) ; DIS : Drug-Induced Steatosis ; DISH : Drug-Induced Steatohepatitis ; ELF : Enhanced Liver Fibrosis (test sanguin ELF®) ; F : Femme ; FIB-4 : Fibrosis-4 index ; H : Homme ; HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy (multithérapie antirétrovirale) ; HDL : High-Density Lipoprotein (cholestérol HDL) ; HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count (syndrome HELLP) ; HFE : Gène HFE (hémochromatose) ; HSD17B13 : Hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13 (gène) ; IFALD : Intestinal Failure-Associated Liver Disease ; IMC : Indice de masse corporelle ; LAL / LAL-D : Lysosomal Acid Lipase / déficit en lipase acide lysosomale ; LDL : Low-Density Lipoprotein (cholestérol LDL) ; LIPE : Hormone-Sensitive Lipase (gène) ; LIPA : Lipase A (gène ; déficit en LAL) ; LMNA : Lamin A/C (gène) ; MAF : Minor Allele Frequency (fréquence allélique mineure) ; MASLD : Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease ; MASH : Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis ; MBOAT7 : Membrane Bound O-Acyltransferase Domain-Containing 7 (gène) ; MetALD : Entité "mixte" : MASLD + consommation d'alcool ; MTTP : Microsomal Triglyceride Transfer Protein (gène) ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey (cohorte américaine) ; NICCD : Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency ; NNRTI : Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (inhibiteur non nucléosidique) ; NRTI : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (inhibiteur nucléosidique) ; OR : Odds Ratio ; PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (gène) ; PCB : Polychlorobiphényles ; PDFF : Proton Density Fat Fraction (séquence IRM de quantification de la graisse) ; PFAS : Substances per- et polyfluoroalkylées ; Pi*Z : Variant "Z" de l'alpha-1 antitrypsine ; PLIN1 : Perilipin-1 (gène) ; PPARG : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (gène) ; RUCAM : Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (imputabilité médicamenteuse) ; SERPINA1 : gène de l'alpha-1 antitrypsine ; SHAG : Stéatose hépatique aiguë gravidique ; SLC25A13 : Solute Carrier Family 25 Member 13 (gène, citrine) ; SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques ; TASH : Toxicant-Associated Steatosis or Steatohepatitis ; TM6SF2 : Transmembrane 6 Superfamily Member 2 (gène) ; TSH : Thyroid-Stimulating Hormone (thyréostimuline) ; VHB : Virus de l'hépatite B ; VHC : Virus de l'hépatite C ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Résumé

Des stéatoses hépatiques non liées à l'alcool et non liées au dysmétabolisme se verraient dans 0,03 à 0,6 % de la population générale. Les données de l'interrogatoire et le contexte clinique global peuvent orienter vers les causes les plus fréquentes de ces stéatoses hépatiques secondaires, notamment médicamenteuses. Certaines anomalies du bilan lipidique, présentes en dehors d'un contexte dysmétabolique ou lié à l'alcool, doivent faire rechercher des causes génétiques perturbant le métabolisme lipidique. Lorsqu'une cause est trouvée, un traitement spécifique, s'il existe, doit être mis en place. En cas de stéatose de cause inconnue, l'évaluation initiale de la fibrose hépatique et un suivi régulier sont utiles.

Introduction

Les stéatoses hépatiques correspondent à une surcharge lipidique dans les hépatocytes. Classiquement, l'histologie hépatique permet de distinguer les stéatoses macrovacuolaires (grosse gouttelette de triglycérides refoulant le noyau de l'hépatocyte), des stéatoses micro vésiculaires (petites gouttelettes de triglycérides ne refoulant pas le noyau de l'hépatocyte). Les mécanismes physiopathologiques altérant le métabolisme lipidique hépatocytaire responsables de ces 2 types de stéatose peuvent être soit communs, soit spécifiques (dysfonctions mitochondriales rencontrées dans certaines stéatoses micro vésiculaires).

Lorsque la stéatose macrovacuolaire touche plus de 20 à 30 % des hépatocytes sur une biopsie hépatique, elle est généralement visible à l'analyse du parenchyme hépatique lors d'une échographie abdominale ou d'une imagerie en coupes scanographique ou par résonance magnétique nucléaire. À l'inverse, les stéatoses hépatiques débutantes et souvent les stéatoses purement microvésiculaires sont non visibles. De nouveaux examens permettent désormais une détection et une quantification beaucoup plus précises. L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire en séquence PDFF (au seuil de 5 à 10 % pour diagnostiquer la stéatose histologique S1 ; 11 à 18 % pour la stéatose S2 ; 16 à 23 % pour la stéatose S3), et dans une moindre mesure, mais beaucoup plus facilement accessible et répétable, le (continuous) Controlled Attenuation Parameter (CAP) donné par le FibroScan (Echosens), avec des seuils d'environ 250 à 268 dB/m pour la stéatose S1, 268 à 280 dB/m pour la stéatose S2, et supérieur à 280 dB/m pour la stéatose S3 (1-3).

Chez l'adulte, la démarche diagnostique devant une stéatose hépatique, découverte lors d'un examen d'imagerie abdominale, est fréquente et souvent rapide, compte tenu de la relative facilité de diagnostiquer les trois causes largement majoritaires : la maladie du foie liée à l'alcool [Alcohol-related Liver Disease (ALD)], la stéatose hépatique dysmétabolique [Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)], et l'entité MetALD définie depuis 2023 (MASLD et consommation d'alcool allant de 4 à 6 verres/j chez l'homme et de 3 à 5 verres/j chez la femme) (4). Ces 3 entités correspondent chacune à un continuum de lésions histologiques allant de la stéatose hépatique simple, à la stéatohépatite, la stéatohépatite avec fibrose, la cirrhose et les complications de la cirrhose. Si ces causes principales sont absentes, commence alors une démarche diagnostique, parfois difficile, à la recherche d'une cause de stéatose hépatique secondaire (5). En population générale américaine (cohorte NHANES étudiée de 2017 à 2020), ces stéatoses étaient rares (0,03 à 0,6 % de la population générale selon le seuil de CAP utilisé pour la détection de la stéatose) (6). La fréquence de ces atteintes peut probablement être plus élevée lors d'une consultation d'hépatologie en centre de recours.

Une enquête clinique minutieuse basée sur un interrogatoire détaillé et un examen physique général, ainsi que l'analyse du bilan lipidique donné par une « exploration d'une anomalie lipidique » peuvent orienter vers une cause. En cas de négativité, des examens de 2e ligne peuvent être proposés. La prise en charge optimale de certaines maladies ainsi diagnostiquées peut nécessiter l'aide d'autres spécialistes.

Quelques situations très particulières sont associées à un cortège d'anomalies cliniques et paracliniques touchant le foie et parfois d'autres organes. Les anomalies hépatiques peuvent être associées à une stéatose hépatique aiguë micro vésiculaire, généralement uniquement diagnostiquée lors d'une éventuelle biopsie hépatique. Certaines de ces situations sont des urgences thérapeutiques (5).

Éliminer une présentation atypique d'une MASLD, d'une MetALD ou d'une maladie du foie liée à l'alcool

Chez un adulte, avant d'entamer une démarche à la recherche d'une cause rare d'une stéatose hépatique secondaire, il est important d'éliminer une présentation atypique d'une MASLD, d'une MetALD ou d'une maladie du foie liée à l'alcool.

La plupart des personnes ayant une MASLD sont faciles à reconnaître parfois à la simple inspection, du fait d'un fort surpoids ou d'une obésité androïde marquée. Cependant, 10 à 15 % des personnes avec une MASLD ont un phénotype atypique marqué par un discret surpoids, voire un tour de taille normal. Cette entité, bien décrite depuis 15 ans, peut être difficile à diagnostiquer (7). Elle présente autant, voire plus de risque évolutif vers une fibrose hépatique avancée et des complications hépatiques, ainsi qu'un risque accru d'évènements cardio-vasculaires et de cancers extra-hépatiques (8). La définition actuelle de la MASLD (présence d'une stéatose hépatique et au moins un élément de risque cardio-métabolique parmi les éléments du syndrome métabolique : augmentation du tour de taille, élévation de la pression artérielle ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur, élévation de la glycémie à jeun ou la prise d'un médicament anti-diabétique, élévation de la triglycéridémie ou la prise d'un médicament hypolipémiant spécifique, ou la baisse du HDL-cholestérol ou la prise d'un médicament hypolipémiant spécifique) permet de diagnostiquer ces patients (4). L'interrogatoire sur l'histoire pondérale retrouve souvent une prise de poids d'au moins une dizaine de kilos entre l'âge de 20 ans et le moment de la consultation pour la stéatose hépatique. La prise de

poids s'est alors généralement faite au niveau abdominal, même si le tour de taille reste inférieur ou proche des seuils définis selon les origines ethniques [Européens : ≥ 94 cm chez l'homme (H), 80 cm chez la femme (F) ; Américains : ≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (F) ; Asie du Sud et Chine ≥ 90 cm (H), 80 cm (F), Japon ≥ 85 cm (H), 90 cm (F)]. La prise en charge de ces patients est globalement identique à celle proposée pour les patients ayant une MASLD classique. La perte de poids peut être bénéfique chez eux et est recommandée, même si les données de la littérature sont encore limitées (3,9).

Plus rarement, une maladie du foie liée à l'alcool peut avoir une présentation trompeuse. Le piège le plus fréquent est le fait d'un interrogatoire trop succinct ou basé sur des questions imprécises ou trop fermées, auxquelles, de bonne foi le patient répond en induisant en erreur le clinicien. Ainsi, la question « Buvez-vous de l'alcool ? » est souvent comprise comme une interrogation sur la prise d'alcool fort (spiritueux). Ainsi, l'interrogatoire doit être méthodique et notamment explorer les différents types de boissons alcoolisées (vin, bière, spiritueux) ainsi que les quantités et les rythmes d'alcoolisation. Il s'agit par exemple de reconnaître les alcoolisations intermittentes mais massives [alcoolisation ponctuelle importante (≥ 6 verres en une occasion chez l'adulte et ≥ 5 verres en une occasion chez l'adolescent)] des soirées de week-end qui peuvent être « oubliées » ou minimisées par certains patients par ailleurs totalement sobres en semaine. Les américains distinguent le « binge drinking » (≥ 4 verres chez la femme et ≥ 5 verres chez l'homme en une occasion, au moins une fois par mois), le « heavy use » (binge drinking au moins 5 fois dans le mois) et le « high intensity drinking » (≥ 10 verres en une occasion dans les 15 derniers jours).

Un autre piège est la situation, rare, d'un patient avec une maladie du foie liée à l'alcool qui présente un déni farouche de toute consommation d'alcool. Ce déni du patient est parfois confirmé par une personne accompagnante (dite « de confiance »). Celle-ci peut, de bonne foi, ignorer une consommation cachée par l'accompagné(e) ou plus rarement être complice du déni. La présence d'anomalies biologiques (hépatiques ou à l'hémogramme) notables est classique au cours de l'intoxication chronique. La sévérité de l'évolution hépatique lorsque le patient est suivi, ou une histologie hépatique compatible lorsqu'une biopsie est faite, et surtout les nouveaux marqueurs de la consommation d'alcool (phosphatidyléthanol sérique, éthylglucuronide capillaire) peuvent redresser le diagnostic. Ces tests ont globalement une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour diagnostiquer une consommation en alcool, notamment « à risque » [> 3 verres/j (H), > 2 verres/j (F)] et d'excellentes valeurs prédictives négatives. Si ces outils peuvent offrir une opportunité d'ouvrir un dialogue sur la consommation d'alcool en population de soins primaires, la confrontation d'un patient cachant une consommation d'alcool avec le résultat de l'un de ses tests positifs ou une alcoolémie « surprise » positive peut déstabiliser le patient alors « démasqué » (10). La relation médecin/patient peut alors être délicate, avec des réactions de colère ou de déni persistante et un risque de perte de vue. Une approche multidisciplinaire avec une équipe d'un centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) est adéquate si l'adhésion du patient est finalement obtenue.

Faire une enquête médicamenteuse exhaustive

De nombreux médicaments prescrits par un médecin ou parfois achetés sans ordonnance sont classiquement associés à la présence d'une stéatose hépatique (tableau 1) (11,12). Les maladies hépatiques stéatosiques liées aux médicaments sont actuellement nommées en anglais drug-induced steatosis (DIS) ou drug-induced steatohepatitis (DISH). Les maladies hépatiques stéatosiques liées à des agents de chimiothérapies anti-cancéreuses sont nommées chemotherapy-associated steatohepatitis (CASH) (13). L'enquête médicamenteuse fait partie de l'examen clinique de base de tout médecin prenant en charge une personne avec une stéatose hépatique accompagnée ou non d'une anomalie du bilan hépatique. La prise chronique de corticoïdes, médicaments très classiquement associés à une stéatose hépatique, est souvent retrouvée chez des personnes ayant aussi eu une histoire de prise pondérale parfois associée à une MASLD (11,12). L'archétype sont les personnes avec des maladies rhumatologiques articulaires inflammatoires (maladie rhumatoïde et spondylarthropathie ankylosante) qui ont des douleurs polyarticulaires limitant durablement l'activité physique et nécessitant parfois des prises régulières de corticoïdes. Certaines personnes avec des douleurs chroniques peuvent également présenter un syndrome dépressif qui participe à limiter durablement le niveau d'activité physique régulière. À côté des médicaments classiquement associés à une stéatose hépatique (tableau 1), certains médicaments neuroleptiques ont des effets orexigènes et sont parfois associés à un état d'apathie limitant l'activité physique. L'effet conjugué d'une augmentation de la prise alimentaire et d'une faible dépense énergétique participe à une prise de poids et à l'apparition d'une stéatose hépatique.

Le méthotrexate était classiquement associé à l'apparition d'une stéatose, d'une stéatohépatite, d'une fibrose et d'une cirrhose. Cependant l'analyse actualisée et attentive de la littérature suggère une fréquente coexistence d'une MASLD parfois au stade de MASH fibrosante ou de cirrhose MASH avec une toxicité propre du méthotrexate nulle ou modérée (14).

La démarche diagnostique peut se baser sur le RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method) avec une étude de l'imputabilité médicamenteuse intrinsèque et extrinsèque. Cela implique d'éliminer les autres causes classiques de stéatose hépatique (MASLD, MetALD, maladie du foie liée à l'alcool, et les autres causes de stéatose hépatique secondaire), d'évaluer la chronologie d'usage du médicament et la date supposée d'apparition de la stéatose hépatique (généralement impossible à connaître avec précision), et d'effectuer une recherche bibliographique. L'aide d'un service de pharmacovigilance peut être utile (15).

Dans la situation de stéatose hépatique liée ou favorisée par un médicament, la question de l'arrêt de celui-ci se pose. Cependant, certains médicaments seront indispensables au patient et ne pourront pas être arrêtés. L'avis du médecin spécialiste prescripteur du médicament en question sera utile pour évaluer les possibilités de réduction de dose, d'arrêt ou de substitution.

Tableau 1 : Principaux médicaments associés à la présence d'une stéatose hépatique [adapté d'après (11,12,16,24)]

	Mécanismes	Type de stéatose à la biopsie hépatique	Possibilité d'une aggravation d'une MASLD coexistence	Remarque
Glucocorticoïdes	1, 2	MicroS, macroS	Oui	
Tamoxifène	1, 2, 3	MacroS, stéatohépatite	Oui	
Chimiothérapie (5-Fluorouracil, irinotécan, cisplatine)	2	MacroS		Foie « jaune » post chimiothérapie.
Amiodarone	1, 2, 3, 4	MicroS, macro S stéatohépatite		
Bisoprolol		stéatohépatite		
Oestrogènes		MacroS		
AINS : ibuprofène, indométhacine, naproxène, aspirine		MicroS, macroS		
Traitements du VIH : NRTIs (didanosine, stavudine, zidovudine) NNRTI (efavirenz)	1, 2, 3	MicroS, macroS	Oui	Médicaments du VIH de première génération, actuellement inusités.
Traitements du VIH : anti-protéase boostée au ritonavir				Dans le cadre d'un syndrome lipodystrophique
Méthotrexate	2	MacroS, stéatohépatite	Oui	Imputabilité finalement faible. Terrain de MASLD très souvent présent
Tétracycline	2, 3	MicroS		
Méfloquine		MacroS		
Acide valproïque	2	MicroS		
Cocaïne	2	MicroS		
Vitamine A		MicroS		

1 : augmentation de la synthèse des acides gras
2 : diminution de la béta-oxydation des acides gras
3 : Diminution de l'export des lipoprotéines
4 : augmentation de la mobilisation et de la capture des acides gras
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens, HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy ; MicroS : Stéatose microvésiculaire, macroS : stéatose macrovacuolaire, NRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, NNRTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

En l'absence de possibilité d'arrêt du médicament en question, l'évaluation initiale puis une surveillance, tous les 1 à 3 ans, avec des tests de fibrose hépatique non-invasifs (FibroScan), sont pertinentes.

Une enquête doit être faite également à la recherche de la prise d'éventuels compléments alimentaires, ou d'herbes médicinales ou de produits de naturopathie. L'aide de la nutrivigilance organisée par l'ANSES peut être utile (nutrivigilance@anses.fr). Une déclaration en ligne est facilement réalisée (https://www.nutrivigilance-anses.fr/nutri/teledeclarer#!).

La recherche d'une infection par le VIH et des traitements pris actuellement et dans le passé est importante. En effet, l'infection par le VIH elle-même, mais surtout les premiers inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine, stavudine, didanoside), et, de façon moins documentée, l'efavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ont été associés à la présence d'une stéatose hépatique (16). Ces effets toxiques seraient en partie liés à une toxicité mitochondriale et en partie à une altération hépatocytaire du métabolisme des lipides. De plus, certaines anti-protéases ont été associées à la présence d'une lipodystrophie du VIH. Cette lipodystrophie est très fréquemment associée à des dépôts graisseux viscéraux ectopiques dont une stéatose hépatique. Le syndrome de lipodystrophie du VIH peut comporter une lipoatrophie (du visage et des membres), une lipohypertrophie abdominale (augmentation de la graisse viscérale) et une lipomatose de la région cervico-dorsale (bosse de bison). Vingt-trois à 70 % des personnes vivant avec le VIH présenteraient une lipodystrophie (17). Si les molécules les plus inductrices de stéatose hépatique et/ou de lipodystrophies ne sont plus utilisées, beaucoup des patients traités depuis 30 ans les ont reçues (12). Les traitements plus récents du VIH (ténofovir, inhibiteurs d'entrée (maraviroc) ou les inhibiteurs d'intégrase (raltegravir, dolutegravir)) induisent moins d'effets secondaires (16).

Des arguments sont présents dans la littérature pour souligner que la présence concomitante d'une MASLD peut être observée et favoriserait la toxicité de certains de ces médicaments (18). Une surveillance de la fibrose hépatique à l'aide des tests non invasifs (FibroScan) est utile.

À l'interrogatoire, évaluer le contexte global et évoquer certaines causes classiques de stéatose hépatique

Comme toujours, un interrogatoire détaillé et la prise en compte du contexte global du patient peut permettre d'évoquer des causes rares mais classiques de stéatose hépatique secondaire.

Stéatose hépatique et infection par le VHC de génotype 3

La coexistence d'une MASLD et d'une infection par le virus de l'Hépatite C (VHC) est possible. Cependant le VHC de génotype 3 a été rapporté comme spécifiquement associé à la présence d'une stéatose hépatique virale qui disparaît lors de la guérison après un traitement anti viral spécifique (5). Cela participe à justifier l'intérêt de toujours effectuer une recherche sérologique des virus ayant des modes de contamination communs (VHC, VHB et VIH) chez une personne consultant pour une stéatose hépatique et/ou une perturbation du bilan hépatique.

Stéatose hépatique et malnutritions

Une situation vue en service de nutrition est la stéatose hépatique liée à une nutrition parentérale composée d'apports lipidiques excessifs ou mal équilibrés chez des patients ayant une insuffisance intestinale. La stéatose hépatique (micro ou micro et macrovacuolaire) se voit alors dans 65 % des présentations de cet effet secondaire appelé « intestinal failure-associated liver disease (IFALD) ». L'autre forme d'IFALD, est une maladie cholestatique hépatique. En cas d'IFALD, une fibrose puis une cirrhose et une décompensation peuvent survenir (19). Une transplantation hépatique peut alors se discuter. Les médecins nutritionnistes sont bien formés à ces complications et essayent toujours d'adapter de façon curative ou mieux préventive, la composition et la quantité de la nutrition parentérale aux besoins du patient. Dans le cadre de la stéatose hépatique post-nutrition parentérale, le changement de la composition du mélange nutritif avec un apport diminué et qualitativement modifié en lipides, voire un sevrage de la nutrition parentérale, quand cela est possible, permet de diminuer, voire corriger, les anomalies hépatiques (5).

Dans certaines situations de grande dénutrition – notamment l'anorexie mentale sévère, la pauvreté extrême avec marasme ou kwashiorkor – une stéatose hépatique peut survenir (5). Une prise en charge spécifique est alors nécessaire (réalimentation progressive, prévention du syndrome de renutrition inappropriée, et surveillance hépatique et nutritionnelle).

Une autre situation archétypale est la stéatose apparaissant ou s'aggravant dans les suites d'une perte de poids majeure et brutale liée à la réalisation récente d'une chirurgie bariatrique/métabolique (5). Plusieurs séries anciennes de cas rapportent des stéatoses et des stéatohépatites, voire des insuffisances hépatocellulaires, ayant parfois mené à d'exceptionnelles transplantations hépatiques, dans les suites de chirurgie bariatrique. Cela concernait principalement des techniques historiques de dérivation extrême du flux intestinal (bypass jéjuno-iléal). Cette complication est devenue très rare à une époque où les chirurgiens digestifs ont développé depuis 30 ans des techniques fiables (gastric-by-pass et sleeve gastrectomy) (20). Dans l'éventualité de cette situation, une nutrition entérale doit être débutée avec une prévention soigneuse d'un syndrome de renutrition inappropriée (supplémentation en polyvitamines, phosphore, magnésium et oligo-éléments).

La pancréatectomie totale peut également se compliquer d'une stéatose hépatique chez 37 à 50 % des patients. Celle-ci est favorisée par une dénutrition et une supplémentation en enzymes pancréatiques insuffisante. Un support nutritionnel et une supplémentation en enzymes pancréatiques adéquats constituent les traitements de cette situation (5).

Stéatose hépatique et endocrinopathies

De nombreuses endocrinopathies peuvent aggraver une MASLD ou participer à une stéatose hépatique secondaire (5).

Dans une série de 879 patients avec un panhypopituitarisme, une obésité hypothalamique ou un craniopharyngiome, 2,3 % des patients avaient une stéatose hépatique secondaire. Certains patients avaient une progression en environ 6 ans vers une cirrhose. Une majorité de patients avec un hypopituitarisme développait une obésité, une intolérance au glucose ou un diabète, une hypertrigycéridémie, voire une hypercholestérolémie. Ces anomalies seraient la conséquence d'une carence en hormone de croissance (21).

Une hypothyroïdie franche ou minime a été liée à une MASLD et est souvent associée à des éléments du syndrome métabolique. Le développement de la stéatose hépatique serait lié à un effet direct de la TSH sur le métabolisme des triglycérides, ainsi qu'à une diminution de la production d'insuline par les cellules béta pancréatiques et à une dérépression de la lipolyse du tissu adipeux qui augmente le flux d'acides gras libres vers le foie (5). L'efficacité du resmetirom, qui est un agoniste des récepteurs béta des hormones thyroïdiennes, présents surtout au niveau hépatique, testé chez des patients avec une MASH fibrosante sans cirrhose, pour la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose (groupe 100 mg : 30 % *versus* 10 % pour le placebo, p< 0,001) et l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH (groupe 100 mg : 26 % *versus* 14 % pour le placebo, p< 0,001) illustre l'importance de cette voie, au moins chez une partie des patients, au niveau du métabolisme lipidique et énergétique des hépatocytes (22).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est fortement associé à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Il n'est donc pas étonnant que la MASLD soit fréquemment retrouvée chez des patientes atteintes d'un SOPK. La prévalence augmentée de la stéatose hépatique chez des jeunes patientes atteintes, même en l'absence d'obésité ou de syndrome métabolique, illustre l'impact d'autres facteurs dans cette maladie, comme l'hyperandrogénie. En effet, l'hyperandrogénie et l'élévation de la testostéronémie étaient significativement associées à la stéatose hépatique indépendamment de la présence d'une insulino-résistance. Le SOPK serait donc associé à la fois à une MASLD dans un contexte

d'insulinorésistance et à une stéatose hépatique secondaire en cas d'hyperandrogénie (5).

Chez l'homme, de faibles concentrations de testostérone sont associées à une prévalence accrue de stéatose hépatique, une relation qui persiste après ajustement sur l'IMC et certains facteurs métaboliques, bien que l'indépendance vis-à-vis de l'insulinorésistance reste débattue (5).

Ainsi, l'excès d'hormones androgènes chez la femme au cours d'un SOPK ou la carence d'hormones androgènes chez l'homme seraient associés à la fois à des situations de MASLD et à des stéatoses hépatiques secondaires.

La suspicion d'une endocrinopathie et sa prise en charge nécessitent l'implication d'un spécialiste endocrinologue.

Le syndrome de Cushing (hypercorticisme endogène) est associé à une fréquence accrue de MASLD, avec des études radiologiques/biologiques rapportant de 20 à 34 % de stéatose chez ces patients, en particulier en présence d'obésité, de diabète et de dyslipidémie (23-25). La correction de l'hypercortisolisme s'accompagne habituellement d'une amélioration des anomalies hépatiques.

Une maladie de Wilson débutante peut être associée à une stéatose hépatique micro et/ou macro vacuolaire, au moins visible à la biopsie hépatique. Sa prévalence est de 1/30 000. Plus de 300 variants sont connus sur le gène ATP7B qui expliquent la maladie. La réalisation des marqueurs diagnostiques de la maladie de Wilson est utile à faire en cas de doute (cuprurie des 24 heures, céruléoplasminémie, rapport cuivre échangeable sur cuivre total). En cas de confirmation diagnostique, un traitement spécifique sera initié (5).

Une maladie cœliaque est à rechercher en cas de perturbations inexpliquées du bilan hépatique. De plus, une association entre une maladie cœliaque et une MASLD a été rapportée dans la littérature. Ainsi, une maladie cœliaque serait présente chez 3,4 à 7 % des adultes avec une MASLD. Les mécanismes expliquant cette association serait la fréquence, au cours de la maladie cœliaque, d'une pullulation bactérienne intestinale, d'une malabsorption des nutriments et d'un syndrome hyperperméabilité intestinal (5). En cas de confirmation diagnostique un régime sans gluten et un suivi spécifique seront initiés.

Stéatose hépatique et psoriasis

Une association entre MASLD, syndrome métabolique et psoriasis a été faite. Le risque serait plus grand chez les patients avec une atteinte articulaire. Le facteur commun entre la MASLD et le psoriasis serait l'inflammation systémique de bas grade. Le méthotrexate, qui est souvent utilisé au cours du psoriasis, n'aurait qu'un rôle mineur dans la survenue des éventuelles lésions hépatiques (5). .

L'exposition à certains polluants ou perturbateurs endocriniens pourrait aggraver une MASLD ou participer à une stéatose hépatique secondaire [substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), polychlorobiphényles (PCB), perchloroéthylène, chlorure de vinyle, dioxines, triflumizole, fludioxonil, tributylétain, bisphénol A (BPA), métaux lourds (plomb, arsenic, mercure, cadmium)] (5). Les stéatoses hépatiques secondaires liées à ces éléments toxiques sont nommées dans la littérature anglosaxonne *toxicant-associated steatosis or steatohepatitis* (TASH). Leur diagnostic formel est actuellement très difficile. La notion de profession exposée à ce type de substances peut orienter (26). Il n'existe pas de test utilisable en routine pour facilement diagnostiquer les personnes exposées. La fréquence et la sévérité des expositions à ces substances ne sont pas non plus clairement connues. Cela pourrait représenter un problème de santé publique qui concernerait l'ensemble de la population, y compris les femmes enceintes. Les mesures préventives incluant le respect des mesures de protection collectives et individuelles des travailleurs exposés, le choix de lieux de vie privée loin de zones industrielles contaminées et une alimentation d'origine biologique pourraient limiter les contaminations.

Certaines situations cliniques très particulières sont associées à une stéatose hépatique aiguë micro vésiculaire et présentent une gravité.

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est un diagnostic rare mais gravissime qui doit être évoqué de façon systématique lors de l'apparition, généralement brutale, d'une perturbation importante du bilan hépatique (hépatite aiguë sévère, voire hépatite fulminante), généralement associé à d'autres anomalies cliniques ou biologiques (troubles de la coagulation) peu spécifiques, en fin de troisième trimestre de grossesse. Le diagnostic peut être suspecté, par élimination, en l'absence des signes cardinaux faisant évoquer un foie toxémique ((pré)éclampsie ou syndrome HELLP). La stéatose est microvacuolaire et donc habituellement non visible à l'échographie. Une biopsie hépatique est rarement réalisée, compte tenu d'un rapport bénéfique-risque limite. En effet, la suspicion d'une SHAG nécessite un traitement qui est une grande urgence obstétricale. La patiente parturiente doit être transférée en maternité de niveau 3 et avoir, au plus tôt, un accouchement généralement par césarienne. Les anomalies hépatiques et extra hépatiques s'améliorent rapidement après la réalisation de l'accouchement, comme généralement dans les hépatopathies gravidiques (5).

Le syndrome de Reye favorisé par une infection et une prise d'aspirine à forte dose notamment chez l'enfant, est associé à une stéatose aiguë micro vésiculaire. Il est devenu très rare, grâce à la limitation de l'usage de l'aspirine à visée antipyrétique.

Lors de l'examen physique, rechercher une lipodystrophie

La présence d'une lipodystrophie peut être un élément-clef pour expliquer une stéatose hépatique. Les lipodystrophies sont classées selon leur présentation clinique (généralisée ou locale) et selon leur contexte de survenue (congénital ou acquis) (tableau 2) (27-31). Le plus souvent, l'hépato-gastro-entérologue, prenant en charge des adultes, sera confronté à une lipodystrophie généralisée acquise liée à une multithérapie du VIH (cf. paragraphe ci-dessus). Les autres causes sont beaucoup plus rares (prévalence $1/10^6$) et sont liées principalement à une mutation d'un gène impliqué dans la croissance, la maturation ou la sénescence des cellules adipocytaires. Des causes auto-immunes/auto-inflammatoires peuvent également être présentes et se manifester par des panniculites (inflammation locale du tissu adipeux sous-cutané) puis une atrophie du tissu adipeux sous-cutané (27,28).

Tableau 2 : Principales lipodystrophies avec les causes, l'âge de survenue et les traitements recommandés, [adapté d'après (27,28,31)]

		Causes	Âge de survenue	Traitement
Lipodystrophies congénitales	Lipodystrophie généralisée congénitale	Gène muté : AGPAT2, BSCL2, CAV1, CAVIN1.	Enfance	Mesures hygiéno-diététiques, fibrate, insulinothérapie si diabète, Metrleptine.
	Lipodystrophie familiale partielle	Gène muté : CIDEC, LIPE, PCYT1A, LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1, ADRA2A.	Enfance/adulte	Mesures hygiéno-diététiques, fibrate, thiazolidinedione*, insulinothérapie si diabète, Metrleptine ?
Lipodystrophies acquises	Lipodystrophie acquise généralisée	Exposition à une HAART du VIH.	Adulte	Mesures hygiéno-diététiques, fibrate, thiazolidinedione*, insulinothérapie si diabète. Modification du traitement HAART.
		Maladie auto-immune.		Mesures hygiéno-diététiques, fibrate, insulinothérapie si diabète. Metrleptine Traitement de la maladie auto-immune. Minimalisation des corticostéroïdes.
	Lipodystrophie acquise partielle	Maladie auto-immune.	Enfance	Mesures hygiéno-diététiques, fibrate, thiazolidinedione*, insulinothérapie si diabète, Traitement de la maladie auto-immune. Minimalisation des corticostéroïdes, Metrleptine ?

Abréviations et sigles : * : non disponible en France.

ADRA2A : Adrenergic receptor, Alpha-2A subtype, AGPAT2 : 1-acyglycerol-3-phosphate O-acyltranferase, AKT2 : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, BSCL2 : Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, CAV1 : caveolin 1, CAVIN1 : Caveolae associated protein 1, CIDEC : cell death-inducing DFFA-like effector C, HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy, LIPE : hormone sensitive lipase, LMNA : Lamin A/C, PCYT1A : Phosphate Cytidylyltransferase 1, Choline, Alpha, PLIN1 : perilipin 1, PPARG : peroxisome proliferator-activated receptor Gamma,

Beaucoup des lipodystrophies héréditaires se manifestent durant l'enfance. Certains adultes peuvent néanmoins avoir une présentation tardive. Une hypertriglycéridémie peut être présente au-delà de 5 g/L, avec parfois des épisodes antérieurs de pancréatite aiguës hypertriglycéridémiques.

Les associations entre ces maladies et les mutations génétiques présentes sont relativement bien connues (tableau 2). Compte tenu de la diminution du coût des tests génétiques, ceux-ci (génotypage ciblé, panels spécifiques ou séquençage « Whole Exome ») doivent être prescrits afin de diagnostiquer précisément la maladie présente.

Le diagnostic précis est en effet important car certaines lipodystrophies, en particulier les généralisées et certaines partielles, peuvent être traitées par la mise en place d'un analogue recombinant de la leptine (metreleptine). Ce traitement permet une amélioration des différentes complications dysmétaboliques. Les autres mesures comportent une diététique équilibrée, la prescription de metformine et d'hypolipémiant (fénofibrate, oméga 3) (27,28).

(re)Analyser le bilan lipidique sanguin

Un examen méthodique du bilan lipidique donné par « l'exploration d'une anomalie lipidique » doit être fait. Un niveau indosable de LDL cholestérol et un niveau effondré de triglycérides sont évocateurs d'une abétalipoprotéinémie. Un niveau très bas de LDL cholestérol et un niveau très bas de triglycérides sont évocateurs d'une hypobétalipoprotéinémie familiale biallélique. Un niveau légèrement abaissé de LDL cholestérol et de triglycérides peut être évocateur d'une hypobétalipoprotéinémie familiale mono allélique ou d'une maladie de rétention des chylomicrons. Dans la maladie de rétention des chylomicrons, une élévation de la CPK peut être observée. Tableau 3 (32,33).

Dans le cas d'une abétalipoproténiémie et dans certaines formes d'hypobétalipoprotéinémie familiale, des signes cliniques associés à différentes atteintes d'organes peuvent orienter le diagnostic comme un retard de croissance au cours de l'enfance, une ataxie cérébelleuse, une rétinite pigmentaire, une neuropathie périphérique axonale, un acanthosis nigricans, une dysfonction cardiaque, des signes liées à une malabsorption des lipides et à une carence en vitamine liposolubles A, D, E, K (33).

Les atteintes hépatiques peuvent être variées (stéatose, stéatohépatite) et parfois sévères avec la description de cirrhoses « cryptogéniques » et de carcinomes hépatocellulaires.

Dans la maladie de rétention des chylomicrons, une hépatomégalie et une stéatose sont rapportés chez 20 % des patients, sans cas de cirrhose décrite jusqu'à présent. L'endoscopie digestive retrouve une muqueuse entérocytaire blanche et des entérocytes chargés de lipides à l'examen anatomopathologique (33).

L'incidence de l'abétalipoprotéinémie est très faible, inférieure à 1 pour 10^6. L'incidence peut être plus fréquente chez certaines populations (juifs ashkénazes). La prévalence de l'hypobétalipoprotéinémie est de 1 sur 700 à 3 000.

Tableau 3 : Principales maladies monogéniques (hors lipodystrophie) associées à une stéatose hépatique [adapté d'après (5)]

	Cause et fréquence	Principales anomalies	Risque évolutif	Traitement
Abétalipoprotéinémie	Gène muté : MTTP. Prévalence <1/10^6	Stéatose (100 %)	CHC	Régime pauvre en lipides, supplémentation en vitamines liposolubles
Hypobétalipoprotéinémie familiale	Gène muté : APOB, ANGPTL3, (PCSK9). Prévalence 1/1000 à 1/3000	Stéatose (50 %)	CHC	Régime pauvre en lipides, supplémentation en vitamines liposolubles
Déficit en LAL	Gène muté : LIPA. Prévalence 1/40 000 à 1/300 000 selon l'ethnie.	Stéatose micro vésiculaire, parfois micro+macro vacuolaire	Cirrhose, CHC	Régime très pauvre en lipides, enzyme de substitution : sébélipase alfa
Glycogénoses	Type I, III, IV, VI, IX, XI 1/25000 à 1/40000		Fibrose, cirrhose, CHC	Diététique, enzyme de substitution.
Intolérance héréditaire au fructose	Gène muté : ALDOB. 1,3 % des nouveau-nés aurait une copie mutée.	Stéatose macro vacuolaire	Cirrhose	Réduction du fructose alimentaire (<2 à 2,5 g/j), du sucrose et du sorbitol dans le régime. Limiter les fruits, remplacer le fructose par du glucose, du maltose, amidon. Supplémentation en vitamine C et acide folique.
Maladies du cycle de l'urée	Mutation liée au chromosome X. Déficit en ornithine transcarbamylase, Déficit en carbamoylphosphate synthetase, Intolérance à la protéine Lysinurique.	Possible hépatite fulminante néonatale. Stéatose micro vésiculaire, gros hépatocytes glycogen-positive. Signes neurologiques, hyperammoniémie.	Fibrose hépatique, cirrhose et CHC	
Déficit en citrine	Gène muté : SLC25A13 Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), prévalence 1/17 000 Forme de l'adulte : citrullinémie de type 2 (CTLN2), prévalence 1/100 000 à 1/200 000.	NICCD : Cholestase néonatale. CTLN2 : chez l'adulte, altérations psychiques, hyperammoniémie, stéatose hépatique macro et micro vésiculaire.	Fibrose hépatique, CHC	

ALDOB : Aldolase B, ANGPTL3 : angiopoietin-like 3, APOB : Apolipoprotein B, CHC : carcinome hépatocellulaire, LIPA : Lipase A, MTTP : microsomal triglyceride transfer protein, PCSK9 : proprotein convertase subtilisin kexin 9, SLC25A13 : Solute Carrier Family 25 Member 13.

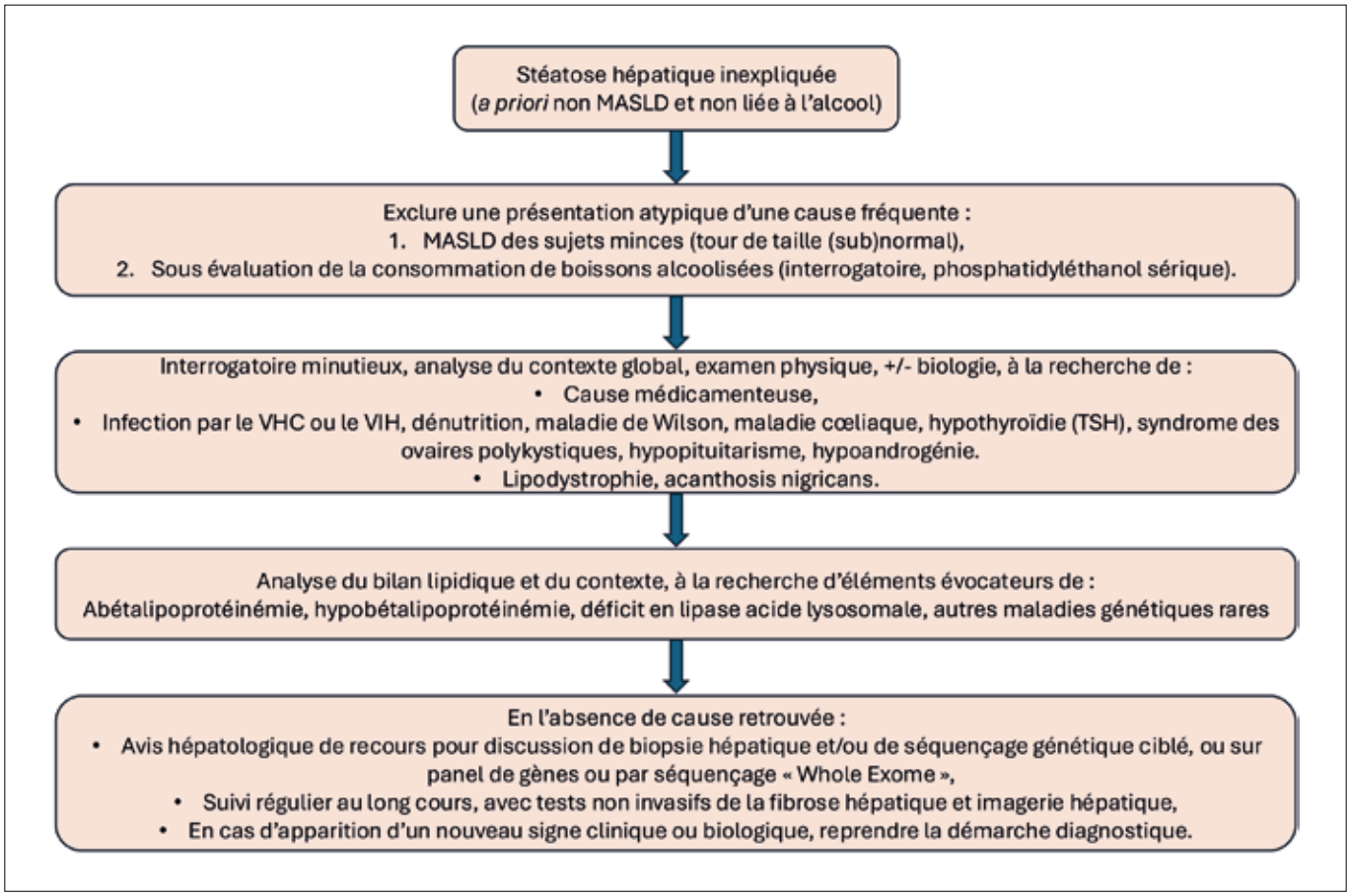
Le diagnostic de certitude sera obtenu par le génotypage des gènes suspectés (génotypage ciblé, panel de gènes ou whole exome sequencing).

La prise en charge thérapeutique consiste en régime pauvre en lipides, une supplémentation en vitamines liposolubles A, D, E, K (33).

Les perturbations du bilan lipidique au cours du rarissime déficit en lipase acide lysosomal (LAL-D) ne sont pas spécifiques. Une augmentation du LDL cholestérol (souvent> 1,6 g/L, parfois> 2 g/L), avec un HDL cholestérol bas, et des triglycérides élevés ou modérément élevés, une ApoB augmentée, une ApoA diminuée, dans un contexte de perturbation du bilan hépatique et d'hépatomégalie (généralement micro vésiculaire, donc avec une stéatose non visible en imagerie) avec une splénomégalie peut évoquer cette maladie. La forme classique est une maladie génétique autosomique récessive, néonatale, grave, appelée déficit en lipase acide lysosomal rapidement progressive. Sa prévalence est d'environ 0,3 à 1,1 cas par million chez les personnes issues d'ancêtres européens. Des rares formes atténuées, dite à début tardif, liées à des mutations particulières, peuvent être diagnostiquées dans l'enfance, à l'adolescence, voire chez des adultes. Ces manifestations sont très rares avec environ 3,5 à 6 cas par million chez des personnes issues d'ancêtres européens (24,34,35).

En cas de suspicion diagnostique, la collecte de sang capillaire sur buvard peut être réalisée afin de rechercher une baisse d'activité enzymatique de la lipase acide lysosomal. En cas de baisse de l'activité, un génotypage spécifique du gène LIPA sera réalisé. La mutation entraîne une accumulation de lipides dans les lysosomes et est associée à une stéatose microvésiculaire à la biopsie hépatique.

Figure 1 : Proposition d'algorithme diagnostique devant une stéatose hépatique inexpliquée



La reconnaissance de cette maladie dans sa forme rapidement progressive permet d'initier une enzymothérapie substitutive (sebelipase alfa) et un régime pauvre en lipides (34,35).

Que faire quand aucune cause n'est trouvée ?

Si à l'issue de l'enquête, aucune cause n'est retrouvée, il semble raisonnable d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique à l'aide de tests non invasifs et de proposer au patient un suivi tous les 1 à 2 ans. Une reprise de l'enquête étiologique pourra être faite dans le futur lors de l'apparition d'un nouveau signe clinique ou biologique ou lors de l'apparition d'une fibrose hépatique avancée. L'apparition d'une fibrose avancée devra faire rechercher et traiter d'éventuelles comorbidités hépatiques surajoutées.

Un avis spécialisé auprès d'un centre de recours hépatologique et/ou auprès d'un endocrinologue est pertinent.

La réalisation d'une biopsie hépatique peut être proposée. Elle peut permettre d'orienter le diagnostic.

Il peut se discuter l'intérêt d'un séquençage génétique (ciblé ou sur un panel de gènes ou un séquençage « Whole Exome »). Cela peut permettre de trouver des mutations de gènes impliqués dans des maladies monogéniques du métabolisme les lipides ou autres (comme lors des lipodystrophies congénitales généralisées ou partielles, ou de l'a(hypo) béta lipoprotéinémie, d'un déficit en lipase acide lysosomal ou d'autres maladies métaboliques généralement révélées dans l'enfance), tableau 3 (5).

Cela peut également permettre de reconnaître la présence de polymorphismes génétiques fréquemment présents dans la population (en particulier celui de PNPLA3, mais également de TM6SF2, MBOAT7, HSD17B13) qui pourraient participer à la l'apparition d'une MASLD à composante principalement « génétique » (5).

La recherche de mutations liées à certaines maladies du foie bien connues pourrait également être intéressante. Ainsi, la mutation du gène HFE C282Y à l'état homozygote a été rapportée comme pouvant augmenter la MASLD d'un facteur 10. La co-présence des polymorphismes PNPLA3 et TM6SF2 augmenterait alors le risque de développement d'une cirrhose (5).

Les variants pathologiques dans le gène SERPINA1 peuvent conduire au déficit en alpha1 anti-trypsine caractérisé par un emphysème pulmonaire et/ou une maladie hépatique. La présence du variant c.1096G>A (p.E366K= p.E342K, rs28929474, MAF= 0,0184) qui encode la protéine Pi*Z est trouvée chez 2 à 4 % des Européens mais jusque 20 % des patients avec une MASLD. Les personnes homozygotes Pi*Z ont plus de stéatose et plus de fibrose hépatique sur les tests non invasifs, par rapport aux sujets normaux. L'hétérozygotie Pi*Z augmenterait le risque de progression vers une cirrhose MASH et l'apparition d'un CHC chez des patients présentant une MASLD (5).

Une forme particulière de MASLD familiale souvent accompagnée d'une dyslipidémie, à transition autosomique dominante, apparaissant après 40 ans, a été attachée à des mutations dans le gène ABHD5 qui code pour CGI-58 (comparative gene identification-58), qui est un co-facteur de ATGL (adipose triglyceride lipase). CGI-58 est impliqué dans la mécanique limitant l'hydrolyse des triglycérides en présence du variant pathologique PNPLA3 p.I148M (5).

En conclusion, en l'absence de cause dysmétabolique ou alcoolique, la recherche des causes rares de stéatose hépatique secondaire doit être faite. Certaines de ces causes rares peuvent coexister avec une MASLD, une MetALD ou une ALD. La démarche initiale est clinique basée sur un interrogatoire, un examen physique et l'analyse du bilan lipidique. Une biopsie hépatique, voire un séquençage génétique, pourront compléter l'enquête et confirmer ou infirmer une suspicion diagnostique. Plusieurs causes rares de stéatose hépatique secondaire ont un traitement spécifique. En cas de stéatose restant de cause inconnue, la poursuite d'une surveillance régulière de la fibrose hépatique par un/des test(s) non invasif(s) est probablement utile.

Références

1. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, *et al.* Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:22-29.
2. Caussy C, Alquiraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, *et al.* Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. Hepatology 2018;67:1348-1359.
3. European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O, European Association for the Study of the L. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023;79:1542-1556.
5. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, *et al.* Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. J Hepatol 2021;74:1455-1471.
6. Lee BP, Dodge JL, Terrault NA. National prevalence estimates for steatotic liver disease and subclassifications using consensus nomenclature. Hepatology 2024;79:666-673.
7. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Vanni E, Grieco A, Miele L, *et al.* Risk of non alcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. J Hepatol 2010;11:11.
8. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, Mishra A, *et al.* Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. Medicine (Baltimore) 2018;97:e11518.
9. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. Gastroenterology 2022;163:764-774 e761.
10. Thurfjell A, Sandlund C, Adami J, Hasselstrom J, Hagstromer M, Lundh L. GPs' experiences of phosphatidylethanol in treatment of hypertension: a qualitative study. BJGP Open 2023;7.
11. Dash A, Figler RA, Sanyal AJ, Wamhoff BR. Drug-induced steatohepatitis. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13:193-204.
12. Lopez-Pascual E, Rienda I, Perez-Rojas J, Rapisarda A, Garcia-Llorens G, Jover R, *et al.* Drug-Induced Fatty Liver Disease (DIFLD): A Comprehensive Analysis of Clinical, Biochemical, and Histopathological Data for Mechanisms Identification and Consistency with Current Adverse Outcome Pathways. Int J Mol Sci 2024;25.
13. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. Ann Hepatol 2020;19:597-601.
14. Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, Vuitton L, *et al.* Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. Nat Rev Rheumatol 2023;19:96-110.
15. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. Therap Adv Gastroenterol 2023;16:17562848231163410.
16. Gervasoni C, Cattaneo D, Filice C, Galli M, Gruppo Italiano Studio Nimi. Drug-induced liver steatosis in patients with HIV infection. Pharmacol Res 2019;145:104267.
17. Giralt M, Domingo P, Quesada-Lopez T, Cereijo R, Villarroya F. Lipodystrophy in HIV: Evolving Challenges and Unresolved Questions. Int J Mol Sci 2025;26.
18. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:892-913.
19. Zafirovska M, Zafirovski A, Rotovnik Kozjek N. Current Insights Regarding Intestinal Failure-Associated Liver Disease (IFALD): A Narrative Review. Nutrients 2023;15.
20. Addeo P, Cesaretti M, Anty R, Iannelli A. Liver transplantation for bariatric surgery-related liver failure: a systematic review of a rare condition. Surg Obes Relat Dis 2019;15:1394-1401.
21. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. Hepatology 2004;39:909-914.
22. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, *et al.* A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509.
23. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, *et al.* Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. Eur J Endocrinol 2003;149:543-548.
24. Chen K, Chen L, Dai J, Ye H. MAFLD in Patients with Cushing's Disease Is Negatively Associated with Low Free Thyroxine Levels Rather than with Cortisol or TSH Levels. Int J Endocrinol 2023;2023:6637396.
25. Marengo M, Briet C, Munier M, Boursier J, Rodien P, Suteau V. Fatty Liver Disease Along Cushing Syndrome Evolution. J Clin Endocrinol Metab 2025;110:e2037-e2044.
26. European Association for the Study of the L, Clinical Practice Guideline Panel C, Panel m, representative EGB. EASL Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases. J Hepatol 2019;71:1022-1037.
27. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 2016;45:783-797.
28. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist-What to Look For. Curr Diab Rep 2022;22:461-470.
29. Knebel B, Muller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies-Disorders of the Fatty Tissue. Int J Mol Sci 2020;21.
30. Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, *et al.* Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:803189.
31. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. Metabolism 2019;96:66-82.
32. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol 2014;25:161-168.

33. Bredefeld C, Hussain MM, Averna M, Black DD, Brin MF, Burnett JR, *et al.* Guidance for the diagnosis and treatment of hypolipidemia disorders. J Clin Lipidol 2022;16:797-812.

34. Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F, *et al.* Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. Liver Int 2023;43:1537-1547.

35. de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro Lopez MJ, *et al.* Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. Nutrients 2024;16.

5

Les cinq points forts

- Face à une stéatose « inexpliquée », il convient en premier lieu d'éliminer une consommation d'alcool mal évaluée et une présentation atypique d'une stéatose liée au dysmétabolisme (MASLD du sujet mince).
- La démarche est ensuite guidée par un interrogatoire détaillé et l'analyse du contexte global (dénutrition, perte de poids très rapide post chirurgie bariatrique, nutrition parentérale, endocrinopathie...).
- L'analyse du bilan lipidique sanguin peut orienter vers des causes métaboliques génétiques rares (hypobétalipoprotéinémie, déficit en lipase acide lysosomale...).
- La prise de certains médicaments (tamoxifène, corticothérapie chronique, certaines chimiothérapies, antirétroviraux de première génération), peut favoriser une stéatose hépatique, macro et/ou microvésiculaire.
- Le diagnostic précis de ces causes secondaires de stéatose hépatique doit être fait pour permettre d'initier un traitement spécifique. En l'absence de diagnostic étiologique, le suivi par des tests non invasifs de la fibrose hépatique est utile.

NOTES

Infections bactériennes au cours de la cirrhose

Vincent DI MARTINO

Service d'hépatologie et de soins intensifs digestifs, CHU J Minjoz - 25000 BESANÇON (France)
vdimartino@chu-besancon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un sur-risque infectieux
- Connaître les principales infections et les agents pathogènes impliqués
- Savoir identifier les facteurs favorisants des infections communautaires et nosocomiales
- Connaître la démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique, de l'antibioprophylaxie à l'antibiothérapie

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Infections bactériennes ; Cirrhose ; Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) ; Résistances bactériennes ; Antibiothérapie ; Translocation bactérienne.

ABRÉVIATIONS

ACLF : Acute-on-chronic liver failure ; BHRE : Bactéries hautement résistantes émergentes ; BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu ; BMR : Bactérie multirésistante ; CRP : C-reactive protein ; EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu ; ECBU : Examen cytobactériologique des urines ; ETO : Échographie transœsophagienne ; FXR : Farnesoid X receptor ; HLA-DR : Human leukocyte antigen – DR ; HR : Hazard ratio ; IL : Interleukine ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; ISLA : Infection spontanée du liquide d'ascite ; LR : Likelihood ratio ; MAIT : Mucosal-associated invariant T cells ; MDR : Multidrug-resistant ; MELD : Model for End-Stage Liver Disease ; NK : Natural killer (cells) ; NOD2 : Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 ; PCT : Procalcitonine ; PDR : Pan-drug-resistant ; qSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessment ; SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline ; SIRS : Systemic inflammatory response syndrome ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; TLR : Toll-like receptor ; TNF : Tumor necrosis factor ; XDR : Extensively drug-resistant.

Introduction

Les patients atteints de cirrhose présentent une vulnérabilité accrue aux infections bactériennes, qui constituent aujourd'hui l'une des principales causes de défaillance d'organe et de mortalité, en particulier lorsqu'elles impliquent des germes multirésistants. Les infections bactériennes occupent une place fondamentale dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Alors que le pronostic des autres complications majeures de la cirrhose s'est nettement amélioré, la charge liée aux infections continue de croître malgré plusieurs décennies de stratégies prophylactiques. Dans un contexte d'augmentation constante des infections à bactéries multirésistantes, la prévention, le dépistage précoce et une prise en charge optimisée demeurent des priorités absolues. Ces évolutions, survenues depuis la précédente mise au point de la FMC consacrée à ce thème, rendent nécessaire une actualisation des données épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.

Épidemiologie

Prévalence

Une récente méta-analyse, qui a regroupé 59 études (1 191 421 patients) publiées entre 1988 et 2022, a estimé la prévalence mondiale des infections bactériennes à 35,1 % chez les patients atteints de cirrhose. Cette prévalence a tendance à croître modérément au fil des dernières décennies et est variable selon les régions (1). Elle s'élève à 38,2 % en Europe, 37,5 % en Amérique du Sud, 22,8 % en Asie, 17,0 % en Amérique du Nord et 16,4 % en Afrique. Les écarts observés semblent refléter la diversité des pratiques diagnostiques, des profils étiologiques et des contextes de soins.

La prévalence des infections bactériennes diffère également selon les populations étudiées. Elle atteint 44,2 % dans l'ACLF et 29,8 % en réanimation, contre 21,7 % dans les cohortes hospitalières non sélectionnées. Les données issues des patients ambulatoires, rarement disponibles dans la littérature scientifique, ont rapporté une prévalence de 34,3 %, un chiffre probablement influencé par un biais de sélection ou de diagnostic. Dans la cohorte prospective ANRS CO12 CirVir, qui incluait des malades présentant une cirrhose compensée, l'incidence cumulée d'un premier épisode infectieux sur une période de cinq ans s'élevait à environ 20 %, ce qui corrobore l'hypothèse d'une expression du risque d'infection dès les stades précoces de la maladie (2).

Les infections bactériennes s'observent ainsi à tous les stades de l'histoire naturelle de la cirrhose, et ne constituent pas uniquement un événement tardif spécifique aux stades avancés de la maladie. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée ou d'ACLF, l'incidence des infections est toutefois nettement plus élevée, en lien avec l'augmentation de la translocation bactérienne, la dysfonction immunitaire et l'exposition répétée au système de soins.

Sites infectieux

Dans l'étude internationale GLOBAL, Piano *et al.* ont documenté la distribution des infections identifiées à l'admission ou survenues durant l'hospitalisation parmi 1 302 épisodes hospitalisés entre 2015 et 2016 (3). Dans cette cohorte, l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) représentait 27 % des infections, les infections urinaires 22 %, les pneumonies (première localisation des infections bactériennes contractées au cours de l'hospitalisation) 19 %, les bactériémies sans foyer identifié 8 %, et les infections cutanées ou des tissus mous 8 %. Cette répartition des sites infectieux était remarquablement stable entre les différentes régions incluses dans l'étude, ce qui suggère l'existence de mécanismes physiopathologiques communs, reposant à la fois sur la translocation de bactéries digestives et sur l'acquisition d'agents infectieux dans un contexte de soins. Des chiffres comparables ont récemment été publiés dans l'étude du consortium CLEARED, qui a analysé une cohorte prospective de 4 238 patients hospitalisés à travers le monde entre novembre 2021 et octobre 2022 (4). La seule différence tangible concernait la proportion d'infections urinaires (14,5 %), qui utilisait une définition plus stringente.

Mode d'acquisition

Le mode d'acquisition distingue les infections communautaires, liées aux soins et nosocomiales. Une infection communautaire est diagnostiquée dans les quarante-huit heures suivant l'hospitalisation chez un patient sans exposition récente au système de soins. Une infection associée aux soins survient dans ce même délai, mais chez un patient ayant été hospitalisé, dialysé, traité par chimiothérapie ou porteur d'un dispositif invasif au cours des trois mois précédents. Une infection nosocomiale est définie par sa survenue au-delà de quarante-huit heures d'hospitalisation ou dans les suites immédiates d'un acte invasif.

Cette classification permet d'identifier l'environnement bactériologique dans lequel l'infection est acquise, et constitue un marqueur indirect de l'exposition antérieure aux bactéries hospitalières et aux antibiotiques, deux déterminants majeurs du risque de résistance. Elle permet d'évaluer la probabilité de résistance, conditionne le choix de l'antibiothérapie probabiliste, dont l'adéquation initiale influence directement la mortalité (5) Dans l'étude GLOBAL, les infections se répartissaient de façon équivalente entre formes communautaires, liées aux soins et nosocomiales. En revanche, les profils bactériologiques et les niveaux de résistance variaient fortement selon les régions du monde. Ces différences ne peuvent être expliquées uniquement par la sévérité de la cirrhose ou la fréquence des hospitalisations, mais traduisent surtout l'effet combiné de l'environnement de soins et des politiques locales d'utilisation des antibiotiques, en particulier des stratégies d'antibioprophylaxie et du recours aux fluoroquinolones, qui modulent différemment la pression de sélection bactérienne selon les pays. En Inde, par exemple, l'intensité de ces expositions dépasse largement celle observée en Europe (6).

Écologie bactérienne

L'écologie bactérienne des infections survenant au cours de la cirrhose est marquée par la progression des résistances, une forte hétérogénéité géographique et une variabilité importante selon le site infectieux. Elle résulte à la fois de la translocation bactérienne d'origine digestive et de l'exposition répétée aux soins et aux antibiotiques.

Principales bactéries impliquées

Dans l'étude GLOBAL, qui a analysé 959 diagnostics bactériologiques correspondant à 1 302 infections documentées, les bacilles à Gram négatif représentaient 59 % des isolats, avec une prédominance *d'Escherichia coli* (28 %) et de *Klebsiella pneumoniae* (39 %). Les cocci à Gram positif constituaient 32,7 % des isolats, notamment *Staphylococcus aureus* (8 %) et plusieurs espèces d'entérocoques. Les bacilles non fermentants tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* représentaient un peu plus de 10 % des agents identifiés (3).

Résistances

Selon la classification de Magiorakos, les profils de résistance sont classés en multirésistance (MDR, Multidrug resistant : résistance à au moins un agent antimicrobien au sein de trois classes ou plus de trois classes d'antibiotiques), résistance étendue (XDR, extensively resistant : résistance à au moins un agent dans toutes les classes d'antibiotiques sauf une ou deux) et résistance complète (PDR, Pandrug resistant : résistance à tous les agents antimicrobiens dans toutes les classes d'antibiotiques) (7). Les bactéries multirésistantes (BMR) incluent principalement les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM), ainsi que les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE), en particulier les entérobactéries productrices de carbapénémases et *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine.

En pratique clinique, chez le patient cirrhotique, la résistance aux céphalosporines de troisième génération constitue un marqueur pragmatique de multirésistance, en raison des résistances croisées fréquemment associées.

Évolution temporelle et prévalence des résistances à travers le monde

Dans l'étude de Piano, 34 % des infections documentées étaient dues à des BMR, dont 25 % MDR, 8 % XDR et 1 % compatibles avec une résistance complète. En Europe, l'évolution temporelle montre une augmentation régulière des résistances : moins de 10 % dans les années 1990, environ 20 % en 2010 et près de 30 % après 2015 (8). En France, l'étude RESIST menée en 2016 a révélé un taux de 14 % de bactéries multirésistantes, principalement des entérobactéries productrices de BLSE, des souches résistantes aux fluoroquinolones et des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (9). Dans l'étude de Piano, les taux de bactéries multirésistantes en Europe et en Amérique du Nord se situaient dans une fourchette comprise entre 15 et 25 %. Les disparités géographiques étaient particulièrement marquées (tableau 1), avec une proportion de bactéries multirésistantes qui dépassait 70 % en Inde (3), probablement liée à une consommation importante de fluoroquinolones et d'antibiotiques à large spectre en dehors des indications validées, favorisant une pression de sélection intense. Une étude récente menée en Inde chez des patients hospitalisés pour cirrhose décompensée a rapporté des taux de résistance aux carbapénèmes supérieurs à 40 % parmi les entérobactéries isolées (10).

Distribution des résistances selon le site infectieux (tableau 1)

Les infections urinaires se caractérisent par une forte prévalence d'entérobactéries productrices de BLSE. Dans une étude incluant 277 épisodes chez 233 patients cirrhotiques, 51,6 % des isolats étaient MDR, 11,6 % XDR, et près de 30 % des infections nosocomiales impliquaient des entérobactéries productrices de carbapénémases (11).

Dans l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération occupent une place croissante dans les régions à forte pression antibiotique. Dans la cohorte de Piano, les proportions de MDR, XDR et PDR dans les infections du liquide d'ascite étaient identiques à celles observées pour l'ensemble des infections documentées (34 %, 8 % et 1 %).

Les pneumonies associées aux soins ou nosocomiales incluent fréquemment des bacilles non fermentants résistants ; certaines séries de réanimation rapportent des taux de résistance aux carbapénèmes de 50 à 60 % pour *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (12).

Les infections cutanées et des tissus mous, bien que moins fréquentes (8 % des épisodes dans l'étude GLOBAL), sont souvent liées à des SARM, avec des taux dépassant 40 % dans plusieurs séries hospitalières (13).

Enfin, les bactériémies sans foyer identifié présentent des profils de résistance proches de ceux des infections profondes, avec une proportion élevée d'entérobactéries productrices de BLSE et de cocci à Gram positif résistants.

Facteurs favorisants et physiopathologie

La cirrhose s'accompagne d'une altération profonde et multifactorielle des mécanismes de défense contre les agents infectieux, associant une défaillance des fonctions immunitaires hépatiques, des perturbations majeures du microbiote intestinal, une altération de la barrière intestinale et une dysrégulation des réponses immunitaires systémiques.

Altération des défenses antimicrobiennes hépatiques

Le foie normal joue un rôle central dans la clairance des bactéries drainées par la veine porte, grâce à l'action coordonnée des cellules de Küpffer et à la synthèse de protéines impliquées dans l'immunité innée. Dans la cirrhose, la destruction du parenchyme hépatique et la fibrose réduisent la synthèse de nombreuses protéines immunitaires, notamment les composants du complément, certaines protéines de

Tableau 1 : Prévalence des infections à bactéries multirésistantes en fonction de la zone géographique et du site infectieux

	MDR (%)	XDR (%)	PDR (%)	Références
Site infectieux				
Infection du liquide d'ascite	34	8	1	(3)
Infections urinaires	52	12	1–2	(11)
Pneumopathies	40–60	10–20	5	(12)
Infections cutanées et des tissus mous	43	5–10	<1	(3)
Bactériémies sans foyer	30–40	5–10	1	(3);(8)
Zone géographique (Tous sites confondus)				
Europe occidentale	15–25	3–6	<1	(3);(8)
France	14	NC	NC	(9)
Amérique du Nord	15–20	2–5	<1	(3)
Inde	73	10–20	2–5	(3);(10)

MDR : bactérie multirésistante ; XDR : résistance étendue ; PDR : résistance totale.

la phase aiguë, des récepteurs de reconnaissance des motifs microbiens et des lectines telles que la mannose-binding lectin (14). Cette altération compromet l'opsonisation et la clairance des bactéries.

Par ailleurs, la perte de la fonction de filtre mécanique du foie cirrhotique, liée à la capillarisation des sinusoïdes et au développement de shunts porto-systémiques, permet le passage de bactéries intestinales ou de leurs composants vers la circulation systémique (15). L'ascite constitue un déterminant supplémentaire de susceptibilité infectieuse, en particulier lorsque sa concentration en protéines est inférieure à 15 g/L, seuil en dessous duquel les propriétés opsonisantes du liquide ascitique sont fortement réduites. Les procédures invasives, l'hémorragie digestive et l'encéphalopathie hépatique créent également des conditions favorables à l'infection, en augmentant la translocation bactérienne ou le risque d'inhalation.

Dysbiose intestinale et prolifération bactérienne

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la limitation de la colonisation bactérienne et du passage des germes à travers la muqueuse. Dans la cirrhose, sa composition est profondément remaniée, avec une diminution marquée des bactéries anaérobies strictes des familles Lachnospiraceae et Ruminococcaceae, indispensables à la production d'acides gras à chaîne courte et au maintien de l'intégrité épithéliale, et une expansion concomitante de bactéries potentiellement pathogènes telles que les Enterobacteriaceae, Enterococcaceae et Streptococcaceae. La baisse du ratio entre bactéries protectrices et bactéries opportunistes s'accentue avec la progression de la maladie et constitue un marqueur pronostique indépendant (16).

Cette dysbiose résulte de plusieurs mécanismes spécifiques à la cirrhose. L'hypochlorhydrie favorise la survie de bactéries orales et coliques dans l'estomac et le duodénum, phénomène majoré par l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (17,18). La diminution intraluminale des acides biliaires réduit leur effet bactéricide et la pression sélective qu'ils exercent normalement sur certaines entérobactéries. L'hypertension portale, en altérant la motilité intestinale, prolonge le temps de transit et favorise une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, mécanisme bien documenté de malabsorption et de surcharge en produits bactériens capables de franchir une muqueuse fragilisée (19). Cette prolifération s'accompagne d'une exposition chronique aux lipopolysaccharides et autres composants bactériens, qui entretiennent une activation continue des récepteurs de reconnaissance du microbiote et amplifient l'inflammation systémique. Certaines bactéries opportunistes, mieux adaptées à un environnement inflammatoire, produisent elles-mêmes des métabolites pro-inflammatoires, renforçant ce cercle vicieux. Les modifications du microbiote sont en partie réversibles : l'introduction ou l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons peut modifier la composition microbienne et influencer le risque de décompensation (18). Enfin, la dysbiose ne se limite pas à l'intestin : le microbiote buccal est également profondément altéré dans la cirrhose, avec une colonisation accrue par des bactéries potentiellement pathogènes. Cette dysbiose orale contribue au déséquilibre intestinal par ingestion répétée de bactéries buccales (20) et est associée à une augmentation des décompensations, suggérant qu'une prise en charge parodontale pourrait participer à la prévention des complications (21).

Altération de la barrière intestinale

La barrière intestinale repose sur l'intégrité de l'épithélium, la cohésion des jonctions serrées, la couche de mucus, les peptides antimicrobiens et l'immunité muqueuse. Dans la cirrhose, l'ensemble de ces composantes est altéré. Les anomalies morphologiques incluent une atrophie villositaire, un œdème muqueux, une dilatation capillaire, un élargissement des jonctions intercellulaires et une augmentation de l'apoptose entérocytaire, autant de modifications qui fragilisent l'épithélium et facilitent le passage de lipopolysaccharides, d'ADN bactériens et parfois de bactéries viables vers la circulation portale (22).

Sur le plan fonctionnel, la diminution de la cholérèse et l'inflammation chronique propres à la cirrhose convergent pour réduire l'activation du récepteur FXR intestinal : la première en diminuant la disponibilité des acides biliaires agonistes, la seconde en inhibant directement sa signalisation. Cette inhibition entraîne une baisse transcriptionnelle de l'expression des protéines de jonctions serrées, une altération de la production de mucines par les cellules caliciformes et une diminution des peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules de Paneth, notamment les alpha-défensines (23,24). Il en résulte une augmentation de la perméabilité intestinale et une perte du contrôle local de la colonisation bactérienne, favorisant l'adhésion et la persistance de bactéries opportunistes à la surface de l'épithélium. Ces altérations liées à FXR sont indépendantes de l'hypertension portale, laquelle constitue un mécanisme complémentaire majeur. L'hyperpression vasculaire intestinale induit une hypoxie muqueuse intermittente qui désorganise les jonctions serrées et favorise la translocation bactérienne, phénomène attesté par l'élévation des lipopolysaccharides circulants et la détection d'ADN bactériens dans le sang des patients décompensés (14). Les cytokines dérivées de l'inflammasome, en particulier l'IL-1β et l'IL-18, participent à l'inflammation intestinale, à la progression de la fibrose hépatique et aux manifestations systémiques associées (25).

Ainsi, la translocation bactérienne n'est pas un événement ponctuel mais la conséquence directe d'une altération globale et coordonnée de la structure et de la fonction intestinales, au carrefour de la dysbiose, de la perte de signalisation FXR et des effets de l'hypertension portale.

Inflammation chronique et immunodépression fonctionnelle

La cirrhose se caractérise par un état paradoxal associant une activation inflammatoire persistante et une inefficacité des réponses anti-infectieuses, regroupé sous le terme de cirrhosis-associated immune dysfunction (14). Les lésions hépatiques et la translocation bactérienne entraînent une stimulation chronique des récepteurs de reconnaissance de l'immunité innée et de l'inflammasome, avec production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6, l'IL-1β et l'IL-18 (25).

Malgré cette activation, les cellules immunitaires présentent des déficits fonctionnels majeurs : diminution de l'expression d'HLA-DR et de la phagocytose des monocytes, altération de la migration et de l'activité bactéricide des neutrophiles, réduction des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules MAIT, et baisse de la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B mémoire. Cette immunodépression fonction-

nelle explique la fréquence élevée des infections sévères, leur présentation souvent atypique et leur évolution rapide vers la défaillance multiviscérale.

Immunités locales

La cavité péritonéale illustre de manière exemplaire la dysrégulation immunitaire. Les macrophages péritonéaux sont exposés de façon chronique aux endotoxines et adoptent un état d'activation pro-inflammatoire. Dans ce contexte, une charge bactérienne faible peut déclencher une réponse inflammatoire disproportionnée, expliquant les ACLF lors des infections du liquide d'ascite (26). Des mécanismes analogues sont observés dans d'autres compartiments normalement stériles, en particulier la circulation systémique et le compartiment pulmonaire. L'exposition chronique à de faibles quantités de produits bactériens y induit une activation immunitaire de bas grade, qui abaisse le seuil de déclenchement d'une réponse inflammatoire disproportionnée lors d'une infection, contribuant à la sévérité des sepsis et à la survenue rapide de défaillances d'organe chez les patients cirrhotiques (14).

Prédispositions génétiques

Certains déterminants génétiques de l'immunité innée modulent la réponse individuelle aux infections. Les variants de NOD2, les polymorphismes de récepteurs Toll-like, notamment TLR4, et le déficit en mannose-binding lectin sont associés à un risque accru d'infections bactériennes, de décompensation et de mortalité (27). Ces facteurs n'agissent pas isolément mais amplifient la vulnérabilité infectieuse lorsqu'ils s'associent aux altérations acquises de la cirrhose.

Diagnostic

Clinique

Les critères diagnostiques usuels des infections bactériennes n'ont pas été développés pour la cirrhose et se révèlent souvent peu adaptés. Dans les séries prospectives de patients hospitalisés pour décompensation, près de la moitié des infections sont cliniquement silencieuses ou peu spécifiques, avec une proportion d'infections asymptomatiques pouvant atteindre environ 46 % (28). L'absence de fièvre, de douleur localisée ou de signes fonctionnels francs ne permet donc pas d'exclure une infection chez le cirrhotique. En pratique, toute dégradation aiguë de l'état clinique (encéphalopathie, insuffisance rénale, aggravation de l'ictère ou de l'ascite, hypotension, détresse respiratoire) doit être considérée comme une possible manifestation d'infection jusqu'à preuve du contraire (5).

Marqueurs biologiques de l'inflammation

Les anomalies biologiques habituelles du sepsis sont également d'interprétation limitée dans la cirrhose. L'hyperleucocytose peut manquer en raison de l'hypersplénisme, tandis qu'une leucocytose peut survenir en l'absence d'infection, notamment en cas d'hépatite alcoolique aiguë. Dans ce contexte, les critères de réponse inflammatoire systémique (SIRS) perdent une grande partie de leur spécificité (29).

La protéine C-réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) ont été spécifiquement étudiés dans la cirrhose. La CRP est un peptide de phase aiguë synthétisé par le foie en réponse à l'IL-6. En cas de cirrhose avancée, sa synthèse peut être réduite, ce qui limite sa sensibilité. Parallèlement, la translocation bactérienne et l'hyperperméabilité intestinale peuvent entraîner une élévation modérée de base. La CRP augmente en cas d'infection bactérienne mais aussi dans des contextes non infectieux comme l'hépatite alcoolique aiguë. Elle reflète l'inflammation systémique associée à la cirrhose avancée et son élévation prolongée est un marqueur pronostique indépendant du MELD (29).

La PCT est un précurseur de la calcitonine produit en situation de stimulation inflammatoire systémique, avec une expression particulièrement marquée en cas d'infection bactérienne. Elle est moins influencée que la CRP par certaines inflammations non infectieuses, mais sa valeur seuil et sa cinétique sont modifiées par l'insuffisance hépatique et les troubles hémodynamiques. Une méta-analyse portant sur 1 144 patients atteints d'hépatopathie avancée, dont 435 épisodes infectieux (32,1 %), rapporte des sensibilités poolées de 79 % pour la PCT et 77 % pour la CRP, ainsi que des spécificités de 89 % et 85 %, respectivement (30).

Le rapport de vraisemblance positif de la PCT (LR+ 7,38) renforce la suspicion d'infection, tandis que le rapport de vraisemblance négatif de la CRP (LR– 0,23) aide à l'exclure en l'absence d'autres signes évocateurs. Ces performances traduisent un apport diagnostique réel, mais insuffisant pour fonder une décision isolée. Une élévation franche de la PCT renforce la probabilité d'infection, tandis que des valeurs normales ne permettent pas d'exclure un foyer profond ni un sepsis débutant. Leur spécificité diminue en présence d'autres causes d'inflammation, notamment l'hépatite alcoolique aiguë.

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic étiologique repose essentiellement sur les cultures microbiologiques, en particulier les hémocultures, la culture du liquide d'ascite, l'ECBU, et les prélèvements ciblés selon la présentation clinique. La sensibilité des cultures peut cependant être réduite par l'exposition préalable aux antibiotiques, la faible concentration de bactéries dans le liquide d'ascite, ou par une bactériémie d'inoculum faible, fréquente dans la cirrhose avancée.

Diagnostic de gravité

L'évaluation de la gravité repose sur les définitions du consensus international Sepsis-3, qui définit le sepsis comme une dysfonction d'organe aiguë mettant en jeu le pronostic vital, induite par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Cette dysfonction est opérationnellement définie par une augmentation aiguë d'au moins deux points du score SOFA par rapport à l'état basal (31). Le choc septique correspond à un sous-ensemble caractérisé par la nécessité d'un vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne≥ 65 mmHg et un taux de lactates> 2 mmol/L malgré un remplissage adéquat. Le score qSOFA peut être utilisé comme outil de repérage rapide au lit du patient, mais ne doit pas se substituer à une évaluation clinique complète.

Chez les patients cirrhotiques, l'interprétation de ces critères nécessite une analyse critique et doit tenir compte d'ano-

malies préexistantes (hypotension chronique, tachypnée, encéphalopathie chronique, hyperbilirubinémie ou insuffisance rénale chronique), susceptibles de majorer artificiellement le score SOFA ou le qSOFA en l'absence d'infection. À l'inverse, une infection peut se manifester par une aggravation isolée de la fonction hépatique ou rénale sans signe infectieux franc.

En pratique, chez le cirrhotique, le diagnostic de sepsis doit être envisagé devant toute infection associée à l'*apparition* ou à *l'aggravation aiguë* d'au moins une défaillance d'organe extrahépatique (rénale, neurologique, circulatoire ou respiratoire), indépendamment du score SOFA absolu. Les critères Sepsis-3 doivent être interprétés de manière dynamique, en comparant la situation aiguë à l'état clinique et biologique habituel du patient. Le diagnostic repose sur une évaluation conjointe de l'évolution clinique, des biomarqueurs (CRP, procalcitonine, leucocytes, lactates, fonction rénale et hépatique) et de la recherche systématique d'un foyer infectieux par des examens microbiologiques appropriés.

Conséquences pronostiques

Mortalité

L'infection bactérienne a un impact pronostique majeur tout au long de l'histoire naturelle de la cirrhose. Dans la méta-analyse d'Arvaniti portant sur 11 987 patients, elle multipliait par 3,76 le risque de décès, avec une mortalité d'environ 30 % à un mois et 63 % à un an (32). La méta-analyse plus récente de Tian (1), intégrant des populations hospitalières et ambulatoires, retrouve toujours un excès de risque significatif mais moins marqué (HR 2,22), probablement en lien avec l'amélioration des prises en charge. Chez les patients encore compensés, l'étude CirVir a montré que l'infection précédait la première décompensation dans 82 % des cas et réduisait la survie à cinq ans de 90 % à 60 % (2).

L'impact péjoratif de l'infection est encore plus net en cas d'ACLF. Dans l'étude CANONIC, l'infection était le facteur précipitant le plus fréquent, avec une prévalence croissante selon le stade (35 à 40 % pour l'ACLF de stade 1, 50 % pour l'ACLF de stade 2 et 60 % pour l'ACLF de stade 3). Elle aggravait également le pronostic : la mortalité à 28 jours passait d'environ 20 % en l'absence d'infection à 30 % en présence d'infection pour l'ACLF 1, de 30 % à plus de 40 % pour l'ACLF 2, et de 70 % à plus de 80 % pour l'ACLF 3 (33). Dans la méta-analyse de Weil portant sur 3 647 patients cirrhotiques admis en réanimation, les paramètres infectieux figuraient parmi les prédicteurs les plus puissants de décès précoces (34).

Complications

L'infection bactérienne constitue un déclencheur majeur des complications de la cirrhose. Dans un organisme déjà marqué par une vasodilatation splanchnique, une hyperperméabilité intestinale, une faible réserve hémodynamique et une inflammation de bas grade, l'irruption d'un foyer infectieux entraîne une amplification brutale des dérèglements physiologiques préexistants. La réponse inflammatoire systémique modifie l'équilibre vasculaire, altère la fonction cérébrale, aggrave la rétention hydrosodée et peut précipiter une insuffisance rénale fonctionnelle.

Rupture de varices œsophagiennes

L'endotoxinémie induite par l'infection stimule la production intra-hépatique d'endothéline-1 et de thromboxane A2, deux puissants vasoconstricteurs responsables de la contraction des cellules étoilées du foie (35). Cette contraction augmente la résistance au flux portal et élève rapidement le gradient de pression porto-systémique. Parallèlement, la libération systémique de monoxyde d'azote et de prostacyclines majore la vasodilatation splanchnique, accroît le débit portal et accentue l'hypertension portale. Cette double action explique que l'infection puisse provoquer ou aggraver une hémorragie par rupture de varices. Les données cliniques concordent : le contrôle initial de l'hémorragie digestive est moins fréquent en présence d'une infection et l'antibioprophylaxie systématique réduit significativement la récidive précoce (36).

Encéphalopathie hépatique

Les effets neurologiques de l'infection découlent d'une interaction directe entre inflammation et hyperammoniémie. Chez les patients cirrhotiques, la barrière hémato-encéphalique devient plus perméable à la suite de l'activation des cellules endothéliales par les cytokines (TNF-α, IL-6). Les astrocytes, déjà surchargés en glutamine, répondent à l'ammoniaque et à l'inflammation par un œdème cellulaire accru, ce qui altère les fonctions cérébrales. L'étude de Shawcross a montré qu'une même charge ammoniacale entraînait des troubles cognitifs nettement plus sévères en phase d'infection que lorsque l'infection était résolue, alors que les valeurs d'ammoniaque restaient similaires (37). Ce résultat suggère que l'infection abaisse le seuil de tolérance cérébrale aux toxines déjà présentes, au-delà de la seule augmentation de leur concentration.

Ascite et syndrome hépatorénal

Les mécanismes par lesquels l'infection entraîne une aggravation de l'ascite et la survenue d'un syndrome hépatorénal reposent sur un même déséquilibre circulatoire. L'infection accentue la vasodilatation splanchnique par la libération de médiateurs inflammatoires, ce qui réduit encore le volume artériel efficace, déjà diminué dans la cirrhose. Cette baisse perçue du volume circulant déclenche une activation compensatrice du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système nerveux sympathique et de la vasopressine, entraînant une rétention accrue de sodium et d'eau et favorisant l'aggravation de l'ascite.

Tant que cette activation neuro-hormonale reste modérée, la perfusion rénale est maintenue. Lorsque l'infection est plus sévère ou prolongée, l'activation devient excessive et persistante. La vasoconstriction systémique nécessaire au maintien de la pression artérielle prédomine alors au niveau rénal, réduisant la perfusion glomérulaire sans lésion rénale structurelle, correspondant au syndrome hépatorénal. L'ascite et le syndrome hépatorénal relèvent ainsi d'un même continuum physiopathologique, la différence tenant principalement à l'intensité et à la durée du déséquilibre circulatoire induit par l'infection (38).

Particularités des principales infections

Infections spontanées du liquide d'ascite

Les infections spontanées du liquide d'ascite (ISLA) constituent l'exemple le plus typique de présentation clinique trompeuse chez les patients atteints de cirrhose. Si les descriptions traditionnelles évoquent volontiers une triade associant douleur abdominale, fièvre et diarrhée, cet ensemble symptomatique n'est observé que dans une minorité de cas. Une méta-analyse récente estime la proportion des ISLA asymptomatiques comprise entre 10 et 30 % des cas, particulièrement chez les patients suivis en ambulatoire et présentant une ascite stable (39). Sur le plan clinique, les manifestations d'une ISLA se confondent fréquemment avec celles d'une décompensation de la cirrhose : majoration de l'ascite, altération de la fonction rénale, aggravation de l'encéphalopathie, hypotension modérée ou simple asthénie. Ces signes non spécifiques peuvent être interprétés à tort comme l'évolution naturelle de la maladie et conduire à des retards diagnostiques préjudiciables (5). Cette fréquence élevée de formes paucisymptomatiques justifie la recommandation de pratiquer une ponction d'ascite systématique chez tout patient cirrhotique ascitique admis à l'hôpital, ainsi que chez tout patient présentant une aggravation clinique ou biologique, indépendamment de la présence de douleur ou de fièvre. Le diagnostic repose avant tout sur la cytologie du liquide, avec un seuil de 250 PNN/mm^3 pour affirmer l'infection. La culture, bien que fortement recommandée, est souvent négative.

Même en cas d'ensemencement direct du liquide d'ascite dans des flacons d'hémoculture, la concentration bactérienne est souvent trop faible pour permettre l'identification de l'agent infectieux. Les séries contemporaines montrent que le rendement bactériologique ne dépasse pas 50 % (40). Cette faible sensibilité impose de fonder le diagnostic avant tout sur l'élévation des PNN et justifie le recours immédiat à une antibiothérapie probabiliste en cas d'ISLA documentée par la cytologie.

Sur le plan pronostique, l'ISLA reste associée à une mortalité élevée malgré les progrès de la prise en charge. Elle constitue l'un des principaux facteurs déclenchants d'ACLF, avec une défaillance rénale et circulatoire prédominante, entraînant une mortalité hospitalière comprise entre 20 et 40 %. Dans une grande cohorte rétrospective, les taux de mortalité après un premier épisode d'ISLA étaient de 10,8 % à 30 jours, 23 % à 90 jours, 44 % à 1 an et 60,9 % à 3 ans (41). Dans le contexte actuel de forte prévalence de BMR, une large cohorte américaine incluant 52 392 patients atteints de cirrhose décompensée suivis pendant 7,5 ans, a montré que la survenue d'une ISLA constituait un facteur majeur et indépendant de mauvais pronostic, avec une mortalité cumulée globale de 77 % au cours du suivi. Le risque de décès était significativement augmenté dès le premier épisode d'ISLA (HR ajusté= 1,47), plus encore lorsque l'infection survenait malgré une prophylaxie primaire (HR ajusté= 1,83), augmentait en cas de récidive (HR ajusté= 2,06 lors de la première récidive), et atteignait un maximum en cas de récidives multiples sous prophylaxie secondaire (HR ajusté= 3,26) (42). Cette gravité explique pourquoi l'ISLA doit à elle seule faire discuter une transplantation hépatique, indépendamment des scores pronostiques habituels.

Infections urinaires

Les infections urinaires, qui représentent 20 à 25 % des infections bactériennes observées lors d'une décompensation de cirrhose, ont une présentation clinique souvent atypique (43). Historiquement, la définition de l'infection urinaire nécessitait la détection d'une leucocyturie. Toutefois, depuis les années 1990, les recommandations internationales ont abandonné ce critère au profit d'une définition fondée sur l'association d'une bactériurie significative et de symptômes urinaires, la leucocyturie ne permettant ni de confirmer ni d'exclure une infection urinaire. Cette définition pose problème chez les patients cirrhotiques, chez lesquels la symptomatologie urinaire est fréquemment absente. La dysurie franche, les brûlures mictionnelles ou les douleurs pelviennes sont rarement au premier plan, et de nombreux épisodes sont découverts lors d'un examen systématique des urines. Cette réalité avait été mise en évidence dès l'étude de Cadranel *et al*., qui rapportait une prévalence de 15,6 % de bactériurie chez des cirrhotiques hospitalisés, soit deux fois plus que dans la population témoin non cirrhotique, sur des prélèvements réalisés systématiquement à l'admission alors que les patients étaient majoritairement asymptomatiques (44). En ambulatoire, plusieurs travaux ont montré que la fréquence des infections urinaires totalement asymptomatiques est de l'ordre de 5 %. L'étude de Ye *et al*. souligne que la bactériurie asymptomatique peut non seulement précéder une infection urinaire symptomatique, mais également annoncer une décompensation tout en restant silencieuse (45).

Cette présentation peu expressive s'explique par plusieurs mécanismes propres à la cirrhose. Une dysfonction du système nerveux autonome, dont la prévalence augmente avec la sévérité de la maladie, altère la perception des sensations vésicales et la transmission des signaux sensitifs (46). Par ailleurs, l'encéphalopathie hépatique, l'hypotension fréquente et l'effet des bêtabloquants peuvent atténuer encore davantage l'expression ou la verbalisation des symptômes.

En milieu hospitalier, la situation est encore plus complexe. Plusieurs séries montrent qu'une proportion significative de patients présentant une encéphalopathie, un ictère ou une ascite ont une bactériurie significative malgré l'absence totale de symptômes urinaires. Une infection urinaire est retrouvée dans 8 à 15 % des épisodes d'ACLF identifiés comme infectieux, avec un risque accru de défaillance rénale et cérébrale (5). Ces données soulignent qu'il est dangereux d'attendre des symptômes urinaires typiques pour prescrire un ECBU.

Les recommandations de l'EASL préconisent de rechercher systématiquement un foyer infectieux chez tout patient décompensé ou en ACLF (47,48), sans expliciter la place de l'ECBU systématique. En population générale, les recommandations de l'IDSA indiquent que les bactériuries asymptomatiques ne justifient pas de traitement hors situations spécifiques (49). Il est toutefois essentiel de souligner que ces recommandations, établies en population non cirrhotique, ne sont pas transposables aux patients atteints de cirrhose, chez lesquels l'expression clinique des infections est atypique et les conséquences pronostiques potentiellement sévères.

En l'absence d'études prospectives dédiées, la découverte d'une bactériurie chez un patient cirrhotique décompensé, en particulier en présence d'une défaillance d'organe, doit être considérée comme cliniquement significative et traitée sans délai (43). En résumé, l'absence de brûlures mictionnelles ou de pollakiurie n'a aucune valeur prédictive négative pour exclure une infection urinaire chez le cirrhotique.

Pneumopathies

Les pneumonies bactériennes constituent une localisation infectieuse majeure chez le patient cirrhotique et représentent un facteur précipitant important d'ACLF (5).

La présentation clinique est souvent atténuée et l'absence d'hyperleucocytose est fréquente, ce qui contribue aux retards diagnostiques. La fièvre est absente dans 30 à 50 % des pneumonies sévères. La toux est fréquemment discrète ou absente, en particulier chez les patients encéphalopathes ou sédatés. La douleur thoracique est rare. La dyspnée peut être attribuée à d'autres causes fréquentes au cours de la cirrhose décompensée : ascite volumineuse, hydrothorax, anémie ou insuffisance cardiaque en lien avec une cardiomyopathie cirrhotique ou une comorbidité cardiaque.

Cette combinaison de signes frustes impose une vigilance accrue. Une fatigue inhabituelle, une aggravation de l'encéphalopathie ou une dégradation globale – en particulier en cours d'hospitalisation – peuvent constituer les seuls marqueurs d'une pneumonie. Dans ce contexte, l'indication d'une imagerie thoracique doit être large, compte tenu de l'association étroite entre pneumonie, survenue d'une ACLF et mortalité précoce (43).

Bactériémies isolées

Chez les patients cirrhotiques, les bactériémies constituent une complication fréquente et grave, avec une incidence comprise entre 4 et 20 % selon les cohortes, et une mortalité à 30 jours qui dépasse souvent 30 % (5). Dans les études consacrées à l'ACLF, les bactériémies – en particulier dites « spontanées », c'est-à-dire sans foyer infectieux clairement identifié – figurent, aux côtés de l'ISLA, des infections urinaires et des pneumonies, parmi les principaux événements précipitants (8). Les recommandations EASL distinguent ainsi la bactériémie spontanée (hémocultures positives sans foyer évident) de la bactériémie secondaire (associée à un cathéter, une pneumonie, une infection abdominale, etc.), la première étant considérée comme l'équivalent hématogène de l'ISLA (48).

Sur le plan clinique, la présentation est souvent peu spécifique. La fièvre peut être absente, en particulier chez les patients dont la production de cytokines pyrogènes est altérée par la cirrhose, et chez ceux recevant des bêtabloquants. Dans une étude taïwanaise menée aux urgences, 53 % des patients cirrhotiques bactériémiques ne présentaient aucune fièvre, situation associée au retard de l'instauration d'une antibiothérapie appropriée et à une mortalité accrue (50). Les manifestations dominantes sont souvent aspécifiques : aggravation de l'encéphalopathie, hypotension, insuffisance rénale aiguë, majoration de l'ictère ou désaturation (8).

La conduite à tenir repose sur une démarche microbiologique systématique dès qu'une infection est suspectée, même en l'absence de fièvre. Les recommandations EASL et AASLD préconisent de réaliser des hémocultures chez tout patient hospitalisé présentant une décompensation aiguë ou une ACLF avec suspicion d'infection (43,47,48). En pratique, il est recommandé de prélever au moins deux séries d'hémocultures (aérobie et anaérobie) sur deux sites périphériques distincts, avant toute antibiothérapie. En cas de cathéter veineux central, des hémocultures appariées (périphérique et sur cathéter) sont indiquées. Les recommandations AASLD sur l'ACLF réaffirment l'importance d'un prélèvement immédiat chez tout patient présentant une hypotension, une défaillance d'organe ou une aggravation inexpliquée de la cirrhose (51).

L'interprétation des résultats nécessite de distinguer bactériémie vraie et contamination. Une infection authentique est probable lorsque le même pathogène typique (entérobactérie, Staphylococcus aureus, streptocoque, entérocoque) pousse dans plusieurs flacons issus de sites distincts, dans un contexte clinique compatible. À l'inverse, la croissance isolée de commensaux cutanés (staphylocoques à coagulase négative, *Corynebacterium spp.*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus non-anthracis*) évoque une contamination, surtout si les prélèvements répétés sont négatifs et que le patient reste stable. Toutefois, chez les patients en ACLF, très immunodéprimés, porteurs de prothèses vasculaires ou de TIPS, même ces germes peuvent correspondre à une infection authentique en cas de positivité persistante (52). Enfin, bien que la translocation bactérienne soit fréquente au cours de la cirrhose avancée, elle n'entraîne habituellement que le passage de composants non viables. Toute hémoculture positive traduit donc une infection authentique et doit être traitée.

Infections cutanées

Les infections cutanées, et en particulier les érysipèles, représentent 5 à 15 % des infections observées chez les patients atteints de cirrhose, et figurent parmi les causes identifiées de décompensation aiguë et d'ACLF (43). Leur survenue est favorisée par une fragilité cutanée accrue liée à la dénutrition et aux désordres trophiques, et par des œdèmes chroniques des membres inférieurs qui altèrent la barrière cutanée et favorisent la pénétration bactérienne. Les mycoses interdigitoplantaires et les dermites jouent fréquemment le rôle de porte d'entrée (53).

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique. L'érythème peut cependant être peu visible chez les patients très œdémateux, et la fièvre souvent absente. Les hémocultures sont positives dans environ 5 à 10 % des cellulites sévères (54). Les conséquences cliniques sont significatives : l'érysipèle peut déclencher une décompensation aiguë (ascite, insuffisance rénale ou encéphalopathie). Dans l'étude CANONIC, les infections cutanées représentaient environ 3 % des événements précipitants d'ACLF (8).

La possibilité d'une thrombose veineuse profonde peut être évoquée en cas d'asymétrie importante ou d'hyperalgie, mais aucune donnée ne suggère une prévalence plus élevée chez les cirrhotiques, et aucune recommandation n'impose un dépistage systématique (55).

En pratique, l'érysipèle doit être considéré comme une infection potentiellement grave chez le cirrhotique. Toute rougeur ou douleur localisée, même modérée, survenant dans un contexte de décompensation doit faire évoquer une infection cutanée, d'autant que les signes généraux sont souvent

atténués. La reconnaissance précoce et la prise en charge rapide sont essentielles pour prévenir la progression vers l'ACLF.

Endocardites

L'endocardite infectieuse est rare chez les patients atteints de cirrhose, mais est deux fois plus fréquente que dans la population générale (56). Son pronostic est sombre, avec une mortalité hospitalière comprise entre 20 % et 52 % suivant les séries, directement liée à la sévérité de l'insuffisance hépatique (57). Les pathogènes en cause sont similaires à ceux observés dans la population générale, dominés par Staphylococcus aureus, les streptocoques et les entérocoques.

La présentation clinique est souvent discrète : la fièvre est inconstante, les souffles cardiaques sont difficiles à interpréter dans un contexte d'hyperdébit, et les manifestations systémiques peuvent être attribuées à une décompensation hépatique. L'endocardite doit être évoquée devant toute bactériémie persistante ou récurrente à germe typique malgré une antibiothérapie adaptée.

Le diagnostic repose sur les hémocultures et l'échographie cardiaque. Les recommandations ESC 2023 prévoient une échocardiographie transthoracique en première intention, suivie d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) en cas de doute diagnostique ou d'infection à S.aureus. La présence de varices œsophagiennes n'est pas une contre-indication à l'ETO (58).

L'accès à la chirurgie valvulaire est limité chez les cirrhotiques du fait de la coagulopathie, du risque infectieux et de la défaillance hépatique. Dans plusieurs séries, les taux d'intervention étaient nettement inférieurs à ceux observés chez les non-cirrhotiques, ce qui contribue à la mortalité élevée. Chez les malades cirrhotiques sélectionnés finalement opérés, la mortalité opératoire rapportée est de 8 %, plus fréquente que dans la population générale (environ 3 %) (56).

Infections ostéo-articulaires

Les infections ostéoarticulaires sont rares chez les patients atteints de cirrhose, mais leur identification est souvent difficile en raison de présentations cliniques atténuées et d'une réponse inflammatoire fréquemment peu marquée. Les ostéites des membres inférieurs surviennent surtout par contiguïté, en lien avec un érysipèle, une plaie chronique ou un ulcère veineux chez les patients œdémateux ou présentant une neuropathie alcoolique. Rien n'indique une incidence supérieure à celle observée en population générale, mais les retards diagnostiques sont fréquents. Les ostéites vertébrales relèvent le plus souvent d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer urinaire, digestif ou cutané. Les germes en cause sont dominés par Staphylococcus aureus et les streptocoques, mais certaines séries observent une proportion plus élevée de bacilles à Gram négatif entériques chez les patients ayant une cirrhose avancée. L'IRM demeure l'examen le plus sensible pour confirmer une ostéite, et l'isolement microbiologique repose sur les prélèvements osseux (59).

Les arthrites septiques doivent être envisagées devant toute mono-arthrite aiguë, même en l'absence d'hyperthermie ou d'inflammation biologique franche. La ponction articulaire reste indispensable. Comme pour les ostéites, S.aureus constitue le pathogène principal, mais les entérobactéries sont rapportées plus fréquemment chez les patients immunodéprimés (60).

Le pronostic est nettement plus sévère chez les patients cirrhotiques que dans la population générale. Dans une vaste cohorte japonaise incluant plus de 7 000 spondylodiscites, la mortalité hospitalière était d'environ 6 % en population générale contre 13 % en cas de cirrhose (61). Dans une série dédiée de 85 patients cirrhotiques atteints d'ostéite vertébrale, la mortalité atteignait 17,6 % à 30 jours et 36,5 % à 90 jours (62). Environ 40 % des malades nécessitent une chirurgie rachidienne dans les quatre semaines suivant le diagnostic (62). Une autre cohorte rapporte un taux d'intervention chirurgicale d'environ 70 %, avec une mortalité postopératoire de 17,2 % à 30 jours et 24,8 % à 90 jours (63). Pour les arthrites septiques, les grandes cohortes populationnelles rapportent une mortalité comprise entre 4 et 12 %, tandis que la présence d'une hépatopathie chronique (incluant la cirrhose) multiplie par 2 à 3 le risque de décès (64).

Traitement curatif

Antibiothérapie curative

Principes généraux

L'instauration la plus précoce possible d'une antibiothérapie efficace est associée à une amélioration de la survie à court terme chez les patients cirrhotiques atteints d'infection bactérienne (47), en particulier en cas d'ACLF. En cas d'ISLA compliquée de choc septique, le retard à l'administration d'une antibiothérapie appropriée augmente la mortalité hospitalière d'un facteur 1,86 par heure de retard (65).

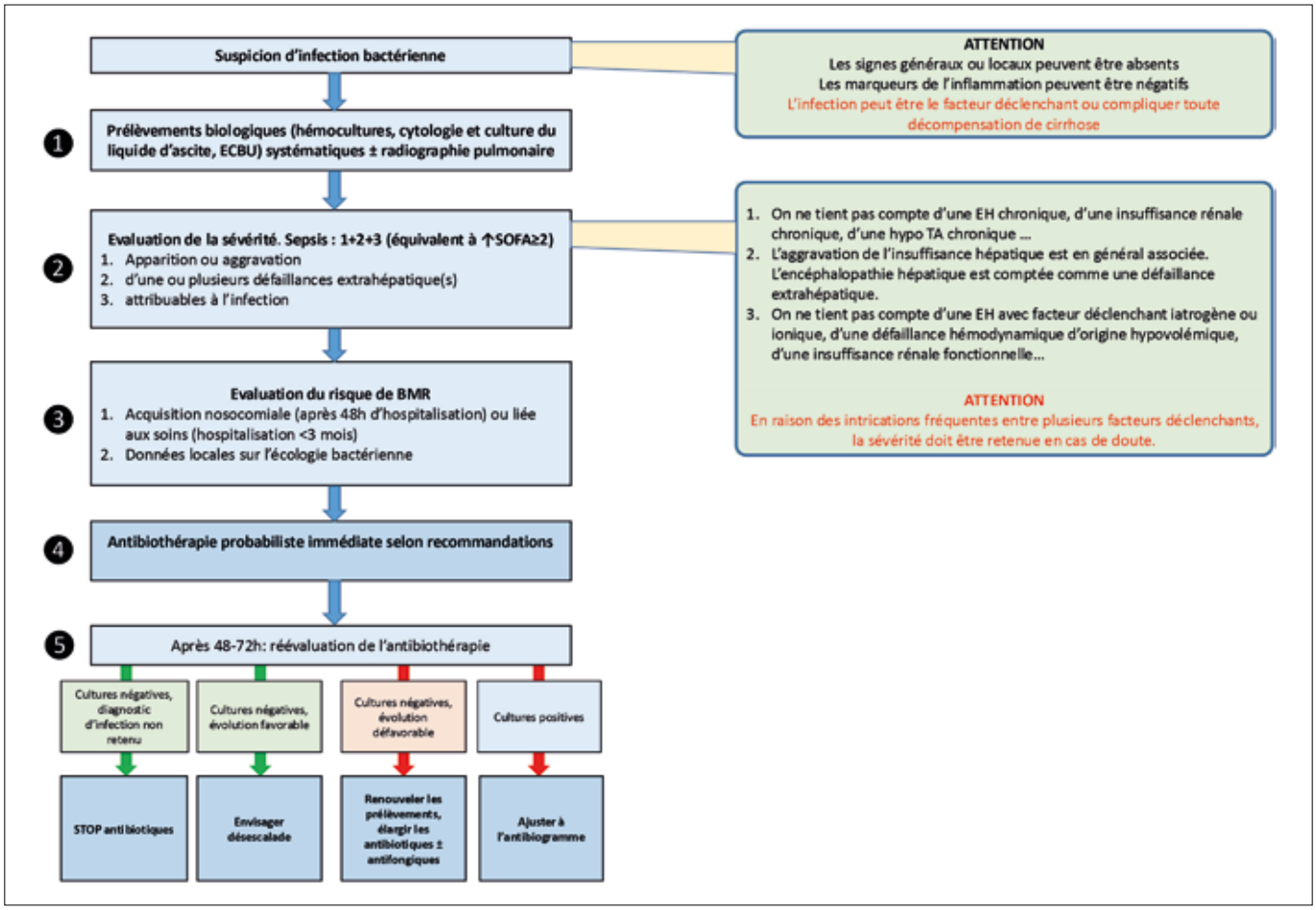
Compte tenu de la nécessité de traiter rapidement et du mauvais rendement des cultures, en particulier du liquide d'ascite, le choix de l'antibiothérapie initiale, nécessairement probabiliste, doit intégrer le site infectieux, la sévérité clinique et le risque de bactéries multirésistantes.

- **Évaluation de la gravité**

L'évaluation de la sévérité constitue la première étape de la prise en charge, car elle conditionne à la fois le pronostic à court terme et le choix de l'antibiothérapie initiale. Chez le patient cirrhotique, le sepsis selon la définition Sepsis-3 correspond à l'apparition d'une défaillance d'organe aiguë extrahépatique attribuable à la réponse de l'hôte à une infection. Les défaillances les plus fréquemment observées sont l'insuffisance rénale aiguë et l'encéphalopathie hépatique aiguë ou aggravée, souvent méconnues ou sous-estimées, alors qu'elles déterminent directement la stratégie antibiotique initiale.

En pratique, l'attribution d'une défaillance extrahépatique à une infection peut être difficile, en particulier en situation d'urgence. Ainsi, une encéphalopathie hépatique peut être iatrogène ou liée à une hyponatrémie, une défaillance hémodynamique à une hémorragie digestive, une insuffisance rénale à l'utilisation de diurétiques ou à un syndrome hépatorénal, et une défaillance respiratoire à un œdème aigu pulmonaire cardiogénique. Des mécanismes intriqués sont toutefois fréquents chez le patient cirrhotique. Dans ce contexte d'incertitude diagnostique, il est recommandé de ne

Figure 1 : Suspicion d'infection bactérienne au cours de la cirrhose : démarche diagnostique et thérapeutique



Chez le patient cirrhotique, les infections bactériennes sont souvent paucisymptomatiques et peuvent se manifester uniquement par une décompensation aiguë. Le diagnostic de sepsis repose sur l'identification dynamique d'une défaillance d'organe extrahépatique attribuable à l'infection, indépendamment des anomalies chroniques préexistantes. La prise en charge repose sur des prélèvements microbiologiques systématiques, une évaluation précoce de la sévérité et du risque de bactéries multirésistantes, suivies d'une antibiothérapie probabiliste immédiate. La réévaluation à 48-72 heures est essentielle pour adapter le traitement, permettre une désescalade lorsque possible ou élargir la couverture en cas d'évolution défavorable.

pas écarter d'emblée la responsabilité d'une infection, afin d'éviter un retard à l'initiation d'une antibiothérapie adaptée. En cas de doute, il est préférable d'instaurer une antibiothérapie probabiliste élargie avec une stratégie de désescalade secondaire, plutôt que de retarder le traitement (figure 1).

- **Choix de l'antibiothérapie probabiliste initiale**

En cas d'infection sévère, en particulier en présence d'une ACLF, l'antibiothérapie probabiliste de première intention repose sur les bêta-lactamines, dont l'administration en perfusion prolongée ou continue doit être privilégiée, car elle est associée à de meilleurs résultats cliniques que l'administration intermittente (48). La prévalence élevée des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi chez les patients atteints de cirrhose explique le recours fréquent aux carbapénèmes. Cette stratégie expose toutefois au risque d'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, contre lesquelles les options thérapeutiques sont limitées, notamment à la colistine et à la tigécycline, toutes deux associées à une toxicité rénale importante et d'utilisation délicate chez le cirrhotique.

Le choix de l'antibiothérapie initiale doit intégrer les facteurs de risque de bactéries multirésistantes : caractère nosocomial de l'infection, hospitalisations ou expositions antibiotiques récentes (en particulier prophylaxie par fluoroquinolones ou bêta-lactamines dans les trois mois précédents), antécédent d'infection à bactérie multirésistante dans les six mois, colonisation documentée et épidémiologie locale. Ces données sont synthétisées dans l'antibiogramme institutionnel régulièrement actualisé et peuvent être obtenues en urgence auprès du microbiologiste ou de l'infectiologue de garde.

- **Réévaluation et désescalade**

En cas d'infection sévère ou nosocomiale, et *a fortiori* chez les patients présentant une ACLF, une antibiothérapie probabiliste à large spectre est recommandée en première intention, reposant le plus souvent sur les carbapénèmes (47,48). Ceux-ci peuvent être associés à une couverture des cocci Gram positif résistants (glycopeptides, linézolide ou daptomycine) en cas de suspicion documentée d'entérocoque résistant à la vancomycine.

Dans certaines situations, notamment chez des patients paucisymptomatiques, le diagnostic d'infection peut n'être posé qu'à partir de la positivité d'un prélèvement systématique, en l'absence initiale d'antibiogramme. C'est le cas fréquent des bactériuries asymptomatiques. Dans ces situa-

tions, les critères de sévérité et les principes de l'antibiothérapie probabiliste initiale doivent néanmoins être appliqués sans délai (figure 1). L'absence d'antibiogramme, tout comme l'absence de signes cliniques évocateurs, ne doit en aucun cas conduire à différer l'instauration d'un traitement antibiotique.

L'antibiothérapie initiale doit être systématiquement réévaluée à 48-72 heures, à la lumière de l'évolution clinique et des résultats microbiologiques. Elle doit alors être adaptée à l'antibiogramme, y compris chez les patients en ACLF, afin de permettre une désescalade précoce lorsque celle-ci est possible (figure 1).

- **Antifongique**

Un traitement antifongique n'est pas indiqué en première intention chez le patient cirrhotique, mais doit être envisagé en cas d'infection sévère ou nosocomiale, en présence de facteurs de risque de candidose invasive tels qu'un choc septique ou une ACLF, un échec de l'antibiothérapie probabiliste, une hospitalisation prolongée ou en réanimation, une exposition aux antibiotiques à large spectre et la présence de dispositifs invasifs.

- **Particularités pharmacocinétiques et toxicités**

Les posologies initiales sont identiques à celles de la population générale. Toutefois, la pharmacocinétique des antibiotiques est fréquemment modifiée en cas de cirrhose décompensée du fait de l'hypoalbuminémie, de l'augmentation du volume de distribution et d'une insuffisance rénale souvent sous-estimée en contexte de sarcopénie. Le risque de toxicité rénale est majeur, ce qui justifie d'éviter autant que possible le recours aux aminosides (47). En cas de recours nécessaire à des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques, le monitorage des concentrations plasmatiques est requis, sans toutefois éliminer le risque de toxicité, car les données pharmacocinétiques de la population générale ne sont pas transposables aux patients atteints de cirrhose décompensée.

Le risque de toxicité neurologique est également accru, en lien avec les altérations de la barrière hémato-encéphalique induites par l'inflammation, et peut se manifester par une encéphalopathie associée notamment à la pipéracilline-tazobactam, au méropénème, aux fluoroquinolones, au métronidazole ou au fluconazole aux posologies usuelles.

Recommandations pratiques selon le site infectieux

Les recommandations d'antibiothérapie curative pour les principaux sites d'infection sont résumées dans le tableau 2.

- **Infection du liquide d'ascite**

Le traitement probabiliste privilégie les céphalosporines de 3e génération ou la pipéracilline–tazobactam en l'absence de gravité, l'écologie restant dominée par des entérobactéries sensibles dans les formes communautaires. Les carbapénèmes sont réservés aux formes nosocomiales ou compliquées de sepsis ou d'ACLF, où la probabilité d'EBLSE est élevée. L'association à une couverture anti-Gram positif résistant n'est justifiée qu'en cas de prévalence locale élevée documentée.

Tableau 2 : Recommandations pour l'antibiothérapie curative d'après (47)

	Absence de défaillance d'organe aiguë extrahépatique °			Sepsis ou ACLF	
	Communautaire	Liée aux soins	Nosocomiale	Communautaire	liée aux soins ou nosocomiale
Infection du liquide d'ascite	C3G ou pipéracilline–tazobactam	C3G ou pipéracilline-tazobactam, ou carbapénème si forte prévalence de BMR*	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *
Infection urinaire	ciprofloxacine ou cotrimoxazole	Ciprofloxacine ou cotrimoxazole ou fosfomycine ou nitrofurantoïne si forte prévalence de BMR*	fosfomycine ou nitrofurantoïne	C3G ou pipéracilline–tazobactam	Méropénème + teicoplanine ou vancomycine
Pneumonie	Pipéracilline-tazobactam ou C3G + macrolide, lévofloxacine ou moxifloxacine	C3G + macrolide, lévofloxacine ou moxifloxacine Ou Stratégie nosocomiale *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *
Infection des tissus mous	Pipéracilline-tazobactam ou C3G + oxacilline	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *

° toutes les conditions suivantes sont requises : absence d'insuffisance rénale aiguë, stabilité hémodynamique sans recours aux vasopresseurs, absence d'encéphalopathie hépatique aiguë ou aggravée, absence de défaillance respiratoire. Correspond à l'absence de sepsis selon les critères Sepsis-3 appliqués à la cirrhose * Antibiothérapie élargie définie par les données d'écologie bactérienne locale. CG : céphalosporines de 3e génération ; BMR : bactérie multirésistante.
En absence de défaillance d'organe extratrahépatique, le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de l'écologie bactérienne locale pour les infections nosocomiales (sauf les infections urinaires), et pour les infections liées aux soins qui peuvent être traitées comme des infections communautaires ou des infections nosocomiales. **En cas de défaillance d'organe extrahépatique (sepsis ou ACLF),** l'antibiothérapie probabiliste est d'emblée élargie, quel que soit le mode d'acquisition de l'infection avec une couverture aux BMR cocci gram positifs si l'écologie locale le recommande. La seule exception concerne les infections urinaires communautaires, qui peuvent être traitées par C3G ou piperacilline-tazobactam).

Le respect de ces recommandations, en particulier la prise en compte de la sévérité de l'ISLA, est essentiel. Une étude coréenne a montré que, en l'absence de critères de gravité, la survie à trois mois était similaire (60 %) sous céphalosporines de 3e génération ou carbapénèmes, tandis qu'une surmortalité de 15 % était observée chez les patients atteints d'ISLA sévère traités de façon inappropriée par céphalosporines (66).

- **Infection urinaire**

En l'absence de défaillance d'organe extrahépatique, les infections urinaires chez le patient cirrhotique peuvent être traitées par des antibiotiques à spectre étroit et à forte concentration urinaire, ce qui justifie l'utilisation de la fosfomycine ou de la nitrofurantoïne, y compris en contexte nosocomial non compliqué. En cas de sepsis ou d'ACLF, une antibiothérapie systémique est requise. En pratique, même dans ce contexte, une infection urinaire communautaire peut être traitée en première intention par une céphalosporine de 3e génération ou par pipéracilline–tazobactam, sans recours systématique aux carbapénèmes, à condition qu'il n'existe pas de facteur individuel ou écologique de multirésistance. Cette approche permet d'assurer une prise en charge efficace tout en limitant la surconsommation d'antibiotiques à très large spectre et la sélection de résistances. Les carbapénèmes doivent ainsi être réservés aux situations à haut risque de bactéries multirésistantes, afin de limiter la pression de sélection.

- **Pneumonie**

Le traitement repose sur une couverture précoce des bacilles Gram négatif et des pneumocoques, avec élargissement aux germes résistants en cas d'infection liée aux soins ou nosocomiale. L'ajout d'une couverture anti-Gram positif résistant doit rester guidé par des facteurs de risque documentés, afin d'éviter une surconsommation de glycopeptides ou de linézolide.

- **Infections des tissus mous**

La couverture initiale doit intégrer systématiquement les cocci Gram positif, tout en tenant compte de la fréquence accrue de bacilles Gram négatif chez le cirrhotique, notamment en contexte nosocomial. Une bêta-lactamine active sur les entérobactéries, associée à une molécule anti-staphylococcique permet une couverture équilibrée, l'escalade vers des agents anti-Gram positif résistants devant rester guidée par l'épidémiologie locale.

Mesures associées

En cas de choc septique, la restauration hémodynamique vise une pression artérielle moyenne≥ 60 mmHg, avec recours aux suppléances d'organe si nécessaire. L'élévation des lactates artériels constitue un marqueur pertinent d'hypoperfusion tissulaire et doit être monitorée. Le remplissage vasculaire repose sur les cristalloïdes, avec possibilité d'utiliser l'albumine 5 % selon l'état volémique et la tolérance cardiaque (67).

Les glucocorticoïdes n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie à court terme chez le patient cirrhotique en choc septique. Un essai randomisé récent n'a montré aucun effet de l'hydrocortisone sur la mortalité à 28 jours ni sur la résolution complète du choc (68).

En cas d'ISLA, l'administration d'albumine 20 % constitue une mesure indispensable, à la dose de 1,5 g/kg au diagnostic puis 1 g/kg à J3, afin de réduire le risque d'insuffisance rénale et la mortalité (69). En revanche, l'albumine n'a pas démontré de bénéfice pour les infections bactériennes autres que l'ISLA (70) et n'est donc pas recommandée de façon systématique au cours des infections bactériennes du cirrhotique (48,71).

Traitement préventif

Mesures générales

Protection de la fonction hépatique

La prévention des infections bactériennes au cours de la cirrhose repose en premier lieu sur la protection de la fonction hépatique, qui conditionne directement la susceptibilité aux infections et le risque de décompensation aiguë. Le traitement curatif de l'étiologie de la cirrhose réduit l'incidence des infections bactériennes, comme cela a été démontré pour la cirrhose virale C dans la cohorte française CIRVIR (2). Cette stratégie doit s'accompagner de la prévention des agressions hépatiques aiguës surajoutées, en particulier l'hépatotoxicité médicamenteuse et les hépatites virales évitables, ce qui justifie la vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Prévention de la sarcopénie

La lutte contre la sarcopénie et l'optimisation du statut nutritionnel constituent un axe majeur de prévention. La sarcopénie est associée à une augmentation du risque infectieux, des décompensations et de la mortalité, tandis qu'une prise en charge nutritionnelle incluant un apport protéique suffisant et une collation nocturne est associée à une amélioration du pronostic global (72). Les carences vitaminiques et en oligo-éléments sont fréquentes. Parmi elles, la carence en vitamine D est associée à un risque accru d'infections bactériennes. Bien qu'aucun essai n'ait démontré formellement un effet préventif spécifique de la supplémentation, la correction des carences documentées est recommandée (72).

Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux doivent être optimisés. La prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être strictement limitée aux indications validées et régulièrement réévaluée, leur utilisation étant associée à un sur-risque d'infections bactériennes chez le patient cirrhotique (18). Les bêta-bloquants non cardiosélectifs, en diminuant la pression portale, améliorent la motilité intestinale, réduisent la pullulation microbienne et la translocation bactérienne, et sont associés à une diminution du risque infectieux, y compris chez les patients avec ascite. Ces effets bénéfiques ont été confirmés par plusieurs études cliniques récentes, dont une de grande envergure (73).

Vaccinations

La prévention vaccinale constitue une mesure essentielle. En dehors des vaccins visant la protection hépatique, la vaccination antipneumococcique, antigrippale saisonnière et contre le SARS-CoV-2 est recommandée chez les patients atteints de cirrhose, en raison de leur risque accru de formes sévères, de mortalité directe, et de surinfections bactériennes. La Haute Autorité de Santé classe les personnes atteintes de maladies chroniques du foie parmi les adultes à risque pour lesquels ces vaccinations sont recommandées.

Perfusions d'albumine

La place de l'albumine en prévention des infections bactériennes reste discutée. L'albumine possède des propriétés antioxydantes, de piégeage de médiateurs endogènes et exogènes pro-inflammatoires, ainsi que des effets immunomodulateurs, constituant un rationnel physiopathologique en faveur d'un rôle potentiel dans la prévention des complications infectieuses (74). En clinique, l'effet protecteur de l'albumine vis-à-vis des infections bactériennes n'est pas clairement établi. L'essai ANSWER, conduit chez des patients atteints d'ascite non compliquée, a montré qu'une administration *prolongée* d'albumine réduisait l'incidence de l'ISLA et d'autres infections bactériennes, avec un bénéfice sur la survie (75). À l'inverse, dans le contexte hospitalier, l'essai ATTIRE n'a pas montré qu'une stratégie visant à maintenir l'albuminémie supérieure ou égale à 30 g/L sur une période de 14 jour réduisait l'incidence des infections, de la dysfonction rénale ou de la mortalité, mais qu'elle entraînait davantage d'événements indésirables graves, en particulier des œdèmes pulmonaires (76). En conséquence, l'utilisation de l'albumine à visée préventive des infections bactériennes ne peut être recommandée à ce jour (77), même si son bénéfice potentiel dans la prévention d'autres complications de la cirrhose reste débattu (78).

Antibioprophylaxie

En raison de leur impact pronostique, les infections bactériennes ont conduit au développement de stratégies d'antibioprophylaxie, historiquement centrées sur les fluoroquinolones, en particulier la norfloxacine, dans des situations aiguës à haut risque ou en prophylaxie prolongée. L'émergence progressive de résistances bactériennes a imposé de redéfinir précisément les indications à bénéfice démontré et de réévaluer la place des quinolones et des alternatives potentielles.

Hémorragie digestive

La méta-analyse historique de Bernard *et al.* a montré que l'antibioprophylaxie réduisait significativement l'incidence des infections bactériennes, les récidives hémorragiques et la mortalité, conduisant à recommander une antibioprophylaxie courte (habituellement 5 à 7 jours) chez tous les patients cirrhotiques présentant une hémorragie digestive. Toutefois, cette approche systématique est discutée chez les patients les moins sévères. L'essai randomisé récent de Gupta *et al.* a montré que, chez des patients cirrhotiques Child-Pugh A stables, l'absence d'antibioprophylaxie n'était pas associée à une augmentation du risque infectieux à court terme ni à une dégradation du pronostic (79).

Prophylaxie secondaire de l'infection du liquide d'ascite

Après un premier épisode d'ISLA, le risque de récidive et de mortalité est élevé. L'étude de Ginès *et al.* a montré que la norfloxacine réduisait le taux de récidive d'ISLA d'environ 68 % à 20 % à un an, avec un bénéfice sur la survie (80), établissant cette stratégie comme un standard. Malgré une proportion croissante de récidives impliquant des bactéries multirésistantes, dont plus de 70 % résistantes aux fluoroquinolones chez les patients traités (81), cette stratégie n'est toujours pas remise en question compte tenu d'un rapport bénéfice-risque jugé favorable. Cependant, une étude observationnelle américaine, ayant comparé 5 797 patients sous prophylaxie secondaire de l'ISLA (norfloxacine ou triméthoprime–sulfaméthoxazole) à 5 584 patients ne recevant aucune prophylaxie, au sein de deux cohortes analysées séparément, a montré dans les groupes sous prophylaxie une incidence de récidive d'ISLA dépassant 30 % à 2 ans, correspondant à un risque 1,6 à 1,8 fois plus élevé que dans les groupes sans prophylaxie secondaire (82). La rifaximine a été évaluée dans cette indication comme alternative aux antibiotiques classiques. Un essai randomisé comparatif *versus* norfloxacine, conduit en Égypte chez 262 patients, a montré une réduction du taux de récidive d'ISLA à 6 mois sous rifaximine (83). Toutefois, l'absence de données à long terme et certaines limites méthodologiques, notamment l'absence de double aveugle, ne permettent pas de recommander son utilisation dans cette indication.

Prophylaxie primaire de l'infection du liquide d'ascite

La prophylaxie primaire de l'ISLA est indiquée chez les patients les plus sévères définis par une ascite pauvre en protéines (< 15 g/L) associée à une insuffisance hépatique avancée (Child-Pugh≥ B9 et bilirubine≥ 51 µmol/L) et soit une défaillance rénale (créatinine≥ 106 µmol/L, urée≥ 9 mmol/L), soit une hyponatrémie (≤ 130 mmol/L), conformément aux recommandations de l'EASL (47). La norfloxacine (400 mg/j) constitue le traitement de référence. En France, son déremboursement a conduit à proposer comme alternatives la ciprofloxacine (500 mg/j) ou le triméthoprime–sulfaméthoxazole (800/160 mg/j). Les méta-analyses évaluant la rifaximine dans cette indication restent peu convaincantes, en raison d'importantes hétérogénéités méthodologiques : inclusion d'études observationnelles, populations non comparables, groupes contrôles variables (antibiotiques ou placebo), critères de jugement et durées de suivi hétérogènes, ainsi que le mélange, dans certaines études, de prophylaxie primaire et secondaire de l'ISLA (84,85). Un essai randomisé de très faible effectif a comparé la rifaximine à la norfloxacine sur une durée de six mois et a suggéré une efficacité comparable sur la prévention de l'ISLA (86). L'essai randomisé PROPILARIFAX (87) a évalué la rifaximine *versus* placebo chez 152 patients cirrhotiques présentant les critères de sévérité définis par l'EASL. Son critère de jugement principal était la survie à un an. La survenue d'ISLA n'a été analysée que chez 30 patients, sans différence entre rifaximine et placebo. Plus récemment, l'essai randomisé ASEPTIC, conduit chez 442 patients cirrhotiques avec ascite sans antécédent d'ISLA, a montré que le triméthoprime–sulfaméthoxazole administré en prophylaxie primaire pendant 18 mois n'améliorait ni la survie globale, ni le risque d'hospitalisation non programmée, ni l'incidence de la première ISLA, y compris dans le sous-groupe à concentration de protéines dans l'ascite≤ 15 g/L (88).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de la rifaximine ni du triméthoprime–sulfaméthoxazole en prophylaxie primaire de l'ISLA. L'utilisation d'une fluoroquinolone restreinte à la période pendant laquelle les critères de gravité définis par l'EASL sont présents pourrait être la stratégie future la plus adaptée au contexte de résistances bactériennes mais n'a pas encore été évaluée.

Antibioprophylaxie systématique chez les cirrhotiques sévères

Trois essais randomisés majeurs ont évalué l'intérêt d'une antibioprophylaxie au long cours *versus* placebo chez des

patients cirrhotiques sévères, en dehors des indications classiques.

L'essai NORFLOCIR (89) a évalué la norfloxacine chez des patients Child-Pugh C et n'a pas montré de bénéfice sur la survie à 6 mois (critère principal). Un bénéfice n'apparaissait que dans une analyse post hoc en risque compétitif tenant compte de la transplantation hépatique, et uniquement chez les patients avec protides ascitiques< 15 g/L, suggérant un effet *via* la prévention de l'ISLA.

L'essai PROPILARIFAX (87) a évalué la rifaximine *versus* placebo chez des patients sévères avec ascite répondant aux critères EASL et était négatif sur la survie à un an. Néanmoins, l'analyse per-protocole restreinte aux patients compliants a mis en évidence un signal en faveur de la rifaximine pour prévenir une décompensation.

L'essai LIVERHOPE (90) a évalué la combinaison rifaximine–simvastatine *versus* placebo chez des patients Child-Pugh B ou C, avec pour critère principal la survenue d'ACLF : aucune réduction de l'ACLF, de la survie globale, de la survie sans transplantation, ni de l'incidence des infections bactériennes n'a été observée.

Ces trois essais suggèrent que l'antibioprophylaxie au long cours, qu'elle repose sur une fluoroquinolone, le triméthoprime–sulfaméthoxazole ou la rifaximine, n'améliore ni la survie ni la prévention de l'ACLF lorsqu'elle est prescrite uniquement sur la base de la sévérité de la cirrhose, en l'absence d'indication infectieuse ciblée. Ces données soutiennent une stratégie consistant à limiter l'antibioprophylaxie aux situations à bénéfice démontré et à ne pas l'étendre à des populations définies uniquement par la sévérité de la cirrhose, dans un contexte de résistances bactériennes croissantes.

Références

1. Tian YX, Wu BY, An Q, *et al.* Global Prevalence, Temporal Trends, and Associated Mortality of Bacterial Infections in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol. 2025;13:918-34.
2. Nahon P, Lescat M, Layese R, *et al*. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). Gut. 2017;66:330-41.
3. Piano S, Singh V, Caraceni P, *et al.* Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. Gastroenterology. 2019;156:1368-80 e10.
4. Cao Z, Wong F, Choudhury AK, *et al.* Global prevalence and characteristics of infections and clinical outcomes in hospitalised patients with cirrhosis: a prospective cohort study for the CLEARED Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9:997-1009.
5. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, Rajender Reddy K. Infections in cirrhosis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9:745-57.
6. Bhattacharjee S, Mothsara C, Shafiq N, *et al.* Antimicrobial prescription patterns in tertiary care centres in India: a multicentric point prevalence survey. EClinicalMedicine. 2025;82:103175.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18:268-81.
8. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, *et al.* Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. Gut. 2018;67:1870-80.
9. Pauwels A, Meunier L, Boivineau G, *et al.* Resistant bacterial infections in cirrhosis: a French observational prospective multicentre nationwide study (RESIST study). J Hepatol. 2017;66:S131.
10. Garg P, Verma N, Angrup A, *et al.* Exploring the Prevalence, Predictors, and Impact of Bacterial Infections to Guide Empiric Antimicrobial Decisions in Cirrhosis (EPIC-AD). J Clin Exp Hepatol. 2024;14:101352.
11. Vazquez C, Gomez Perdiguero G, Ballerga EG, *et al.* Prospective surveillance reveals high rates of antimicrobial resistance in urinary tract infections among patients with cirrhosis. Ann Hepatol. 2025;31:102135.
12. Riad AR, Hassan EA, A.S.E.D.A. R, *et al.* Multidrug-resistant bacterial infections in cirrhotic ICU patients in a tertiary care center: a post-pandemic study. Egypt J Intern Med. 2025;37:153.
13. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:1291-8.
14. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19:112-34.
15. Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:1027152.
16. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, *et al.* Gut Microbiota Alterations can predict Hospitalizations in Cirrhosis Independent of Diabetes Mellitus. Sci Rep. 2015;5:18559.
17. Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. Am J Gastroenterol. 1993;88:2084-91.
18. Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, *et al*. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2018;113:1177-86.
19. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, *et al.* Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol. 2003;98:1362-70.
20. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. JCI Insight. 2017;2.
21. Bajaj JS, Matin P, White MB, *et al.* Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018;315:G824-G37.
22. Pijls KE, Koek GH, Elamin EE, de Vries H, Masclee AA, Jonkers DM. Large intestine permeability is increased in patients with compensated liver cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014;306:G147-53.
23. Úbeda M, Lario M, Muñoz L, *et al.* Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. J Hepatol. 2016;64:1049-57.
24. Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, *et al*. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. J Hepatol. 2019;71:1126-40.
25. Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:721-37.
26. Stengel S, Quickert S, Lutz P, *et al*. Peritoneal Level of CD206 Associates With Mortality and an Inflammatory Macrophage Phenotype in Patients With Decompensated Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. Gastroenterology. 2020;158:1745-61.

27. Reichert MC, Ripoll C, Casper M, *et al*. Common NOD2 Risk Variants as Major Susceptibility Factors for Bacterial Infections in Compensated Cirrhosis. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10:e00002.

28. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, *et al*. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis. 2001;33:41-8.

29. Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, *et al*. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2012;56:1299-304.

30. Lin KH, Wang FL, Wu MS, *et al*. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80:72-8.

31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

32. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, *et al*. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology. 2010;139:1246-56, 56 e1-5.

33. Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al*. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426-37, 37 e1-9.

34. Weil D, Levesque E, McPhail M, *et al*. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. Ann Intensive Care. 2017;7:33.

35. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. Lancet. 1999;353:139-42.

36. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology. 1998;27:1207-12.

37. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol. 2004;40:247-54.

38. Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome - Acute Kidney Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21:S1-S10.

39. Alotaibi A, Almaghrabi M, Ahmed O, *et al*. Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33:e851-e7.

40. U LK, J D, M R, *et al*. Spontaneous Bacterial Peritonitis: Etiology, Microbiology, and Clinical Outcomes in Cirrhosis Patients. Cureus. 2024;16:e76679.

41. Hung TH, Wang CY, Tsai CC, Lee HF. Short and long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Medicine (Baltimore). 2024;103:e40851.

42. Silvey S, Patel N, O'Leary JG, *et al*. Spontaneous Bacterial Peritonitis Is Associated With High Mortality, Which Interacts With Antibiotic Prophylaxis in a National Cirrhosis Cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2025.

43. Fernandez J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S101-S17.

44. Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, *et al*. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. J Hepatol. 1999;31:464-8.

45. Ye C, Kumar D, Carbonneau M, Keough A, Ma M, Tandon P. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. Liver Int. 2014;34:e39-44.

46. Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. Postgrad Med J. 2003;79:408-11.

47. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69:406-60.

48. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2023;79:461-91.

49. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019;68:1611-5.

50. Chen HY, Hsu YC. Afebrile Bacteremia in Adult Emergency Department Patients with Liver Cirrhosis: Clinical Characteristics and Outcomes. Sci Rep. 2020;10:7617.

51. Karvellas CJ, Bajaj JS, Kamath PS, *et al*. AASLD Practice Guidance on Acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis. Hepatology. 2024;79:1463-502.

52. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. Virulence. 2016;7:309-19.

53. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, *et al*. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. BMJ. 1999;318:1591-4.

54. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. Clin Infect Dis. 1999;29:1483-8.

55. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59:e10-52.

56. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garrioud A, Dao T, Cadranel JF. Infectious Endocarditis in Patients with Cirrhosis: Epidemiology, Characteristics and Outcome. JSM Gastroenterology and Hepatology. 2017;5:1077-82.

57. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Heng R, Dao T, Cadranel JD. Infectious endocarditis in the case of cirrhosis: where do we stand? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30:1406-10.

58. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, *et al*. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44:3948-4042.

59. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, *et al*. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2015;61:e26-46.

60. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375:846-55.

61. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. BMJ Open. 2013;3.

62. Kim J, Kang HS, Kim JW, *et al.* Treatment outcomes in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis who have cirrhosis. Sci Rep. 2019;9:15223.

63. Camino-Willhuber G, Beyer RS, Hatter MJ, *et al*. Pyogenic spinal infections in patients with chronic liver disease: illustrative case and systematic review. J Neurosurg Case Lessons. 2022;4:CASE22222.

64. Huang YC, Ho CH, Lin YJ, *et al.* Site-specific mortality in native joint septic arthritis: a national population study. Rheumatology (Oxford). 2020;59:3826-33.

65. Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, Kumar A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:747-57.

66. Kim SW, Yoon JS, Park J, *et al*. Empirical Treatment With Carbapenem vs Third-generation Cephalosporin for Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:976-86 e5.

67. Wiedermann CJ. Controversies Surrounding Albumin Use in Sepsis: Lessons from Cirrhosis. Int J Mol Sci. 2023;24.

68. Meersseman P, Hernandez-Tejero M, Diaz JM, *et al.* Low-Dose Hydrocortisone in Cirrhotic Patients With Septic Shock: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Trial. Liver Int. 2025;45:e70257.

69. Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 1999;341:403-9.

70. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, *et al.* Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. J Hepatol. 2015;62:822-30.

71. Callum J, Skubas NJ, Bathla A, *et al.* Use of Intravenous Albumin: A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. Chest. 2024;166:321-38.

72. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, *et al*. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2020;39:3533-62.

73. Sasso R, Rockey DC. Non-selective beta-blocker use in cirrhotic patients is associated with a reduced likelihood of hospitalisation for infection. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53:418-25.

74. Bernardi M, Angeli P, Claria J, *et al.* Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. Gut. 2020;69:1127-38.

75. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, *et al*. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018;391:2417-29.

76. China L, Freemantle N, Forrest E, *et al*. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. 2021;384:808-17.

77. Caraceni P, O'Brien A, Gines P. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol. 2022;76:1306-17.

78. Bai Z, Mendez-Sanchez N, Romeiro FG, *et al.* Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement. JHEP Rep. 2023;5:100785.

79. Gupta A, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Gunjan D, Saraya A. Antibiotic prophylaxis to prevent infection in patients with Child-Pugh A cirrhosis with upper gastrointestinal bleed: an open label randomised controlled trial. Hepatol Int. 2025;19:1162-71.

80. Gines P, Rimola A, Planas R, *et al*. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology. 1990;12:716-24.

81. Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31:540-6.

82. Silvey S, Patel NR, Tsai SY, *et al*. Higher rate of spontaneous bacterial peritonitis recurrence with secondary spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis compared with no prophylaxis in 2 national cirrhosis cohorts. Am J Gastroenterol. 2025;120:1066-1075.

83. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28:1450-4.

84. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:1029-36.

85. Kamal F, Khan MA, Khan Z, *et al.* Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:1109-17.

86. Praharaj DL, Premkumar M, Roy A, *et al.* Rifaximin Vs. Norfloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. J Clin Exp Hepatol. 2022;12:336-42.

87. Thevenot T, Elkrief L, Bureau C, *et al.* Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: A randomized double-blind placebo-controlled trial. J Hepatol. 2025;83:1320-7.

88. O'Brien A, China L, Corless L, *et al*. Cotrimoxazole for patients with cirrhosis and ascites and no prior spontaneous bacterial peritonitis: the ASEPTRIC clinical trial (Primary antibiotic prophylaxis using co-trimoxazole to prevent spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis). Hepatology. 2025;82:LB5006.

89. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, *et al*. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. Gastroenterology. 2018;155:1816-27 e9.

90. Pose E, Jimenez C, Zaccherini G, *et al*. Simvastatin and Rifaximin in Decompensated Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025;333:864-74.

5

Les cinq points forts

- Toute infection bactérienne constitue un tournant pronostique majeur dans l'évolution de la cirrhose.
- Chez le patient cirrhotique, toute dégradation clinique aiguë doit faire évoquer une infection jusqu'à preuve du contraire.
- En cas d'infection suspectée ou documentée, la survenue d'une défaillance d'organe extrahépatique définit un sepsis chez le patient cirrhotique et justifie une antibiothérapie probabiliste élargie immédiate.
- Toute hémoculture positive chez un patient cirrhotique doit être considérée comme une infection jusqu'à preuve du contraire, même en l'absence de fièvre.
- Dans des situations aiguës à haut risque ou en prophylaxie prolongée, l'antibioprophylaxie doit être adaptée à la situation clinique afin de limiter l'émergence des résistances bactériennes.

NOTES

ATELIERS

La place de la radiothérapie dans les cancers digestifs : discutons-en en RCP !

Florence HUGUET

Service D'Oncologie Radiothérapie, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine - 75050 PARIS (France)

florence.huguet@aphp.fr

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers œsogastriques

LIENS D'INTÉRÊT

BMS ; Merck ; MSD.

MOTS-CLÉS

Cancer de l'œsophage ; Cancer du cardia ; Cancer gastrique ; Radiothérapie ; Néoadjuvant ; Péri-opératoire.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

En France, en 2023, l'incidence du cancer de l'œsophage était de 5 499 nouveaux cas et celle du cancer de l'estomac de 6 515 nouveaux cas (1). Elles sont en augmentation du fait de l'augmentation d'incidence des adénocarcinomes (ADK) alors que les carcinomes épidermoïdes (CE) sont en diminution, en rapport avec le changement du mode de vie en particulier l'augmentation de l'obésité et du reflux gastro-œsophagien et le recul de l'alcoolo-tabagisme. Les CE surviennent préférentiellement au niveau des tiers supérieur et moyen de l'œsophage, tandis que les ADK sont retrouvés au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, du cardia et de l'estomac.

Pour les cancers de l'œsophage comme pour les cancers gastriques, l'exérèse chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, excepté pour les petites tumeurs (T1-T2N0), elle est associée à un taux élevé de rechute nécessitant l'ajout d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant.

Ces dernières années, la prise en charge des carcinomes épidermoïdes et des ADK s'est progressivement individualisée, avec l'émergence de stratégies thérapeutiques propres à chaque type histologique. De plus en plus, les ADK du bas œsophage et du cardia sont pris en charge comme les cancers gastriques. Alors que la radiothérapie occupe encore une place importante dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, son intérêt est plus discuté pour les ADK œsogastriques.

Traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage

Chimioradiothérapie néoadjuvante

La chimioradiothérapie (CRT) concomitante pré-opératoire constitue le traitement de référence pour les CE de l'œsophage localement avancés (stades cT3–T4a ou cN1–3 M0), opérables et résécables. Cette approche thérapeutique a été validée sur la base des résultats d'une méta-analyse ayant démontré une réduction de 23 % du risque de décès avec la CRT néoadjuvante, aussi bien pour les carcinomes épidermoïdes que pour les ADK (2). Plus récemment, dans l'essai randomisé de phase III CROSS ont été comparés une CRT néoadjuvante (41,4 Gy en 23 fractions avec paclitaxel-carboplatine hebdomadaire concomitant) suivie d'une chirurgie à une chirurgie seule (3). Parmi les 386 patients inclus, une majorité présentait une tumeur de stade III (80 % T3, 65 % N+) et un ADK (75 %). La survie globale médiane était de 49 mois après CRT puis chirurgie *versus* 24 mois après chirurgie seule (HR= 0,68 ; p= 0,003). Ce bénéfice était significatif pour les deux types histologiques mais était plus prononcé pour les CE (CE : 82 *versus* 21 mois (HR= 0,48 ; p= 0,009), ADK : 43 *versus* 27 mois (HR= 0,73 ; p= 0,04). La CRT néoadjuvante réduisait de manière significative les taux de progression locorégionale et à distance et était associée à une augmentation signification du taux de résection complète R0 (92 % *versus* 69 %, p< 0,001) sans majoration de la morbi-mortalité post-opératoire. Le taux de réponse complète histologique (ypT0N0) était de 29 % (CE : 49 %, ADK : 23 %).

À l'inverse, l'essai FFCD 9901 a évalué la même approche dans les formes plus précoces. Cet essai incluait 195 patients atteints de cancers de l'œsophage de stades I–II (70 % de CE), randomisés entre chirurgie seule et CRT néoadjuvante (45 Gy en 25 fractions associée à cisplatine-5FU) suivie de chirurgie (4). La CRT néoadjuvante n'améliorait pas la survie globale (taux de SG à 3 ans : 47 % *vs*. 53 %, p= 0,9) et majorait la mortalité post-opératoire (11 % *vs*. 3 %, p= 0,049). À noter qu'il y avait 33 % de réponse histologique complète dans le bras CRT néoadjuvante et le taux de rechutes locorégionales

y était deux fois plus faible (15 % *vs*. 29 %). À ce jour, les preuves sont donc insuffisantes pour recommander cette approche pour les tumeurs de stade I et II.

Après une CRT néoadjuvante, la chirurgie doit être réalisée dans un centre hautement spécialisé dans un délai de 8 à 12 semaines.

En cas de réponse histologique incomplète après CRT néoadjuvante, une immunothérapie adjuvante par nivolumab pendant un an est indiquée, à la suite des résultats de l'essai CHECKMATE 577 (5). En effet, dans cet essai de phase III ayant inclus 794 patients avec un CE ou un ADK de l'œsophage, il y avait une amélioration significative de la survie sans maladie avec le nivolumab en adjuvant comparé au placebo. Avec un suivi médian de 24 mois, la survie sans maladie médiane était de 22,4 mois dans le bras nivolumab *versus* 11 mois dans le bras placebo (HR= 0,69 ; p< 0,001). À l'ASCO 2025 ont été présentés les résultats en termes de survie globale (objectif secondaire). Avec un suivi médian de 78 mois, le bénéfice apporté par le nivolumab adjuvant en termes de survie sans maladie persistait (HR= 0,76). La médiane de survie sans métastase à distance était également significativement allongée dans le bras nivolumab (HR= 0,75). La survie globale médiane était plus longue avec le nivolumab par rapport au placebo, bien que statistiquement non significative (51,7 *versus* 35,3 mois ; HR= 0,85 ; p= 0,106). Après ajustement sur le traitement ultérieur, le bénéfice apporté par le nivolumab en termes de survie globale était significatif (HR= 0,73). En analyse de sous-groupe, le gain en survie globale semblait plus pertinent pour les carcinomes épidermoïdes et les tumeurs avec un CPS> 1 (HR= 0,70).

Chimioradiothérapie définitive

La CRT définitive constitue le traitement standard pour les CE de l'œsophage localement avancés (cT3–T4a ou cN1–3 M0), non résécables et/ou inopérables depuis les résultats de l'essai RTOG 85-01 [6]. C'est également le traitement standard pour les CE de l'œsophage cervical.

Une CRT définitive avec surveillance étroite, associée à une chirurgie de rattrapage (en cas de persistance ou progression tumorale locale), est également une option thérapeutique pour les patients porteurs d'un CE œsophagien initialement résécable (7,8). Récemment, les résultats de l'essai SANO ont confirmé cette option thérapeutique (9). Cet essai randomisé a inclus 776 patients traités pour un cancer de l'œsophage (CE ou ADK) par CRT néoadjuvante de type CROSS. Une première évaluation par endoscopie avec au moins 4 biopsies était prévue à 6 semaines de la fin de la CRT puis une deuxième à 12 semaines avec endoscopie, TEP FDG et écho-endoscopie. Les 309 patients en réponse clinique complète à 12 semaines ont été randomisés entre une surveillance active et une chirurgie standard qui devait avoir lieu dans les deux semaines. La surveillance active comprenait les mêmes examens que ceux réalisés lors du bilan à 12 semaines répétés tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la deuxième année puis tous les 6 mois la troisième année puis annuellement jusqu'à 5 ans. L'objectif principal était la survie globale. Il s'agissait d'un essai de non-infériorité. Après un suivi médian de 38 mois, le taux de survie globale à 2 ans était de 74 % dans le bras surveillance *versus* 71 % dans le bras chirurgie (HR= 0,95 ; p= 0,46). Dans le bras surveillance active, 48 % des patients ont présenté une rechute locale, avec une chirurgie de rattrapage dans 86,5 % des cas après un délai médian de 5,9 mois post-CRT. Les taux de complications post-opératoires étaient comparables entre les deux bras (82 % *versus* 84 % dans le bras chirurgie d'emblée). Les patients inclus dans le bras surveillance active rapportaient une meilleure qualité de vie à 6 mois et 9 mois après la fin de la CRT. L'essai international de phase III NEEDS (NCT04460352) actuellement en cours compare une CRT néoadjuvante de type CROSS suivie d'une chirurgie systématique *versus* une CRT exclusive (50 Gy avec 5FU-cisplatine ou FOLFOX ou paclitaxel-carboplatine hebdomadaire) suivie d'une chirurgie de rattrapage en cas de tumeur résiduelle ou de rechute locorégionale.

Concernant les modalités de la CRT définitive, trois essais de phase III n'ont pas montré de bénéfice à une escalade de dose de la radiothérapie [10,11,12]. La dose recommandée est de 50 Gy en fractionnement standard. Les différentes associations de chimiothérapie concomitante validées sont le cisplatine-5FU, le FOLFOX ou le paclitaxel-carboplatine (6,10,13).

Chimioradiothérapie adjuvante

La CRT post-opératoire n'est pas un traitement validé pour les cancers de l'œsophage localement avancés. Cependant, des données issues de patients présentant un CE traité par chirurgie première dans certains pays asiatiques suggèrent un bénéfice potentiel de la CRT adjuvante (14).

Par ailleurs, les patients traités par endoscopie (résection muqueuse endoscopique ou dissection sous-muqueuse endoscopique) pour des tumeurs T1 présentant des résultats histologiques défavorables (R1, invasion lymphovasculaire, T1b sm1/sm2) nécessitent un traitement adjuvant complémentaire. L'œsophagectomie reste le traitement de référence, mais si la chirurgie est contre-indiquée, la CRT constitue un traitement validé, compte tenu du risque d'atteinte ganglionnaire.

Traitement des récidives locales

Bien que les preuves soient limitées, la curiethérapie peut être proposée pour les récidives locales ou les tumeurs persistantes de l'œsophage chez des patients inopérables.

Traitement palliatif

Une radiothérapie hypofractionnée à visée palliative peut être envisagée en cas de douleurs, de dysphagie ou de saignement. En cas de dysphagie, une curiethérapie à dose unique peut être proposée dans un objectif palliatif.

Traitement des adénocarcinomes œsogastriques

Chimioradiothérapie néoadjuvante

Pour les ADK gastriques localisés (tumeur> cT2 ou cN+), la chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire de type FLOT-durvalumab constitue le traitement standard actuel (15). En effet, dans l'essai de phase III ESOPEC, 438 patients ayant un adénocarcinome de l'œsophage ou du cardia localement avancé (cT2-T4a et/ou cN+) ont été randomisés entre

une chimiothérapie péri-opératoire avec 4 cycles de FLOT avant et après chirurgie (bras FLOT) ou une CRT néoadjuvante de type CROSS (bras CRT) (16). Le taux de réponse complète histologique était plus élevé dans le bras FLOT. Après un suivi médian de 55 mois, les patients du bras FLOT avaient une meilleure SG médiane (66 mois contre 37 mois, p= 0,012). Les taux de complications post-opératoires étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, pour les patients présentant un ADK du cardia inéligibles au FLOT, une CRT pré-opératoire de type CROSS suivie d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant par nivolumab reste une option (17).

La radiothérapie concomitante pré-opératoire, administrée après une chimiothérapie, n'est pas non plus indiquée dans la prise en charge des ADK gastriques ou des ADK de la jonction œsogastrique, selon les données de l'essai TOPGEAR (18). Dans cet essai de phase III ont été inclus 575 patients ayant un ADK de l'estomac ou du cardia résécable de stade cT3-T4 et/ou N+. Ils étaient randomisés entre un bras chimiothérapie péri-opératoire (3 cycles d'ECF ou 4 cycles de FLOT) et un bras comprenant en plus une CRT néoadjuvante (45 Gy en 25 fractions avec 5FU concomitant). Les tumeurs du cardia représentaient un tiers des inclusions. Le taux de résection était de 84,7 % dans le bras CRT contre 79,7 % dans le bras chimio (p= 0,1). Le taux de résection R0 était de 92,4 % dans le bras CRT contre 87,7 % dans le bras chimio CT (p= 0,09). Les patients dans le bras CRT néoadjuvante avaient un taux de pCR plus élevé (16,7 % contre 8 %, p< 0,0001). Le suivi médian était de 67 mois. À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans progression entre les deux bras. L'étude par sous-groupe retrouvait un bénéfice à la limite de la significativité en faveur de la CRT néoadjuvante pour les tumeurs du cardia (HR= 0,78 ; IC 95 % : 0,55-1,12).

Chimioradiothérapie définitive

Pour les ADK gastriques non résécables et/ou inopérables, une CRT définitive peut être envisagée (19).

Chimioradiothérapie adjuvante

Chez les patients ayant eu une exérèse chirurgicale avec marges saines (R0) ou avec chimiothérapie péri-opératoire, la CRT post-opératoire n'apporte aucun bénéfice supplémentaire et n'est pas recommandée (20).

Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et n'ayant pas eu de curage ganglionnaire D2, une CRT adjuvante peut être envisagée (21). Dans ce contexte, la CRT ne semble pas apporter de bénéfice pour les cancers gastriques de type diffus. Pour les patients présentant des marges chirurgicales envahies (R1/R2), une CRT adjuvante peut être discutée au cas par cas (19).

Traitement palliatif

Une radiothérapie hypofractionnée à visée palliative peut être envisagée en cas de douleur ou d'hémorragie (19).

Conclusions

La radiothérapie garde une place importante dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. Son bénéfice est plus discuté pour les adénocarcinomes œsogastriques. Elle demeure une alternative à la chimiothérapie péri-opératoire pour les adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia. Elle n'a plus d'indication pour les adénocarcinomes gastriques résécables. Enfin, elle conserve un rôle important dans les situations palliatives, notamment pour le contrôle symptomatique.

Références

1. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, *et al*. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd 2023;(12-13):188-204.
2. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, *et al*. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681–92.
3. Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, *et al*. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2074–84.
4. Mariette C, Dahan L, Mornex F, *et al*. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol 2014;32:2416-22.
5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, *et al*. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2021;384:1191–203.
6. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al*. Combined Chemotherapy and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Patients with Cancer of the Esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593–8.
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, *et al*. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310-7.
8. Bedenne L, Michel P, Bouché O, *et al*. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160-8.
9. Van Der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, *et al*. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by active surveillance versus standard surgery for oesophageal cancer (SANO trial): a multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2025;26:425–36.
10. Hulshof MCCM, Geijsen ED, Rozema T, *et al*. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol 2021;39:2816–24.
11. Xu Y, Dong B, Zhu W, *et al*. A Phase III Multicenter Randomized Clinical Trial of 60 Gy versus 50 Gy Radiation Dose in Concurrent Chemoradiotherapy for Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res 2022;28:1792-1799.
12. Crehange G, M'vondo C, Bertaut A, *et al*. Exclusive Chemoradiotherapy With or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2021; 111: S5.
13. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, *et al*. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with esophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2014;15:305-14.

14. Lin HN, Chen LQ, Shang QX, Yuan Y, Yang YS. A meta-analysis on surgery with or without postoperative radiotherapy to treat squamous cell esophageal carcinoma. International Journal of Surgery 2020;80:184-91.

15. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, *et al*. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2025;393(3):217-230.

16. Hoeppner J, Brunner T, Schmoor C, *et al*. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. N Engl J Med 2025;392:323-35.

17. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced esophageal and esophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open 2025;10:104134.

18. Leong T, Smithers BM, Michael M, *et al*. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. N Engl J Med 2024;391:1810–21.

19. Créhange G, Modesto A, Vendrely V, *et al*. Radiotherapy for cancers of the esophagus, cardia and stomach. Cancer Radiother 2022;26:250-258.

20. Cats A, Jansen EPM, Van Grieken NCT, *et al*. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018 ;19:616–28.

21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, *et al*. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

5 Les cinq points forts

- La chimioradiothérapie pré-opératoire est le traitement de référence en cas de carcinome épidermoïde œsophagien localement avancé résécable.
- Pour toutes les tumeurs non résécables ou les patients inopérables, la chimioradiothérapie exclusive est le traitement standard.
- Il n'existe pas de bénéfice à une escalade de dose de la radiothérapie.
- Pour les adénocarcinomes œsophagiens, la chimioradiothérapie pré-opératoire suivie de nivolumab adjuvant est une option pour les patients non éligibles à la trichimiothérapie FLOT.
- La radiothérapie hypofractionnée est utile en situation palliative (hémorragies, sténose).

Gilles MANCEAU

Service de Chirurgie Digestive et Oncologique, Hôpital Européen Georges Pompidou AP-HP Centre, Université de Paris, 20 rue Leblanc - 75908 PARIS Cedex 15 (France)

gilles.manceau@aphp.fr

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers du rectum

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Cancer rectum ; Radiothérapie ; Chimioradiothérapie.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

Le cancer du rectum représente environ 15 000 nouveaux cas par an en France, soit près du tiers de l'ensemble des cancers colorectaux. Sa prise en charge repose sur une stratégie multimodale intégrant la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie, dont la séquence et l'intensité sont désormais adaptées au stade tumoral et à l'état général du patient. La radiothérapie occupe une place centrale dans la prise en charge des formes localisées ou localement avancées du cancer du rectum : dans les stratégies de conservation d'organe, où elle vise à obtenir une réponse complète ou sub-complète afin d'éviter une chirurgie radicale avec exérèse totale du mésorectum (ETM) ; en situation néoadjuvante, pour induire un downstaging/downsizing, permettre une résection R0 et réduire le risque de récidive locale ; et, plus exceptionnellement, à visée palliative, pour le contrôle symptomatique chez des patients inopérables.

Les deux schémas de radiothérapie validés

Deux schémas de radiothérapie préopératoire sont aujourd'hui validés : la radiothérapie courte (Short-Course Radiotherapy, SCRT) et la chimioradiothérapie longue (Long-Course Chemoradiotherapy, LCRT). Leur choix dépend du stade tumoral et du profil du patient.

Radiothérapie courte

La SCRT consiste en l'administration de 25 Gy en 5 fractions sur 5 jours, suivie soit d'une chirurgie immédiate dans la semaine, soit d'une chirurgie différée de plusieurs semaines selon la stratégie retenue.

Historiquement, la SCRT a démontré, à la fin des années 1990 avec l'essai suédois, une réduction de plus de moitié du risque de rechute locale (11 % vs. 27 %) et une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (58 % *vs.* 48 %) par rapport à la chirurgie seule. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse regroupant 14 essais randomisés et plus de 6 400 patients, qui a montré que la radiothérapie préopératoire diminuait la mortalité globale (OR= 0,84 ; IC95 % 0,72-0,98), la mortalité spécifique au cancer (OR= 0,71 ; IC95 % 0,61-0,82) et le risque de récidive locale (OR= 0,49 ; IC95 % 0,38-0,62), sans effet sur la survenue de métastases à distance (1).

L'efficacité de la SCRT a ensuite été réévaluée à l'ère de la chirurgie avec ETM, confirmant la réduction du risque de récidive locale.

L'essai Stockholm III a montré que différer la chirurgie de 4-8 semaines après la SCRT réduisait les complications postopératoires sans compromettre le contrôle local (2).

Ainsi, un schéma 25 Gy/5 fractions suivi d'une chirurgie différée de 4-8 semaines est aujourd'hui reconnu comme l'un des standards internationaux.

Chimioradiothérapie longue

La LCRT associe une irradiation pelvienne délivrant 45 à 50,4 Gy en 25-28 fractions sur 5 semaines, concomitante à une chimiothérapie radiosensibilisante à base de fluopyrimidine (5-FU en perfusion continue ou capécitabine orale).

L'essai allemand CAO/ARO/AIO-94 a montré la supériorité de la LCRT préopératoire sur la radiothérapie post-opératoire, avec un taux de récidive locale à 5 ans de 6 % *vs.* 13 % et une meilleure tolérance (3).

Comparée à la SCRT, la LCRT induit des taux plus élevés de réponse histologique complète pathologique (ypT0N0, pCR), notamment grâce au délai prolongé entre irradiation et chirurgie (jusqu'à 6-8 semaines) (4). Cependant, elle n'améliore pas la survie globale des patients.

Concernant la chimiothérapie concomitante, la capécitabine s'est imposée comme alternative équivalente au 5-FU continu (5). En revanche, l'ajout d'oxaliplatine n'a pas amélioré la survie mais a accru la toxicité dans six essais de phase III (STAR-01, ACCORD 12, CAO/ARO/AIO-04, PETACC 6, FOWARC et NSABP-R04). Il n'est donc pas recommandé en pratique.

Enfin, l'essai GRECCAR-6 a montré qu'un délai supérieur à 11 semaines entre LCRT et chirurgie augmentait la morbidité sans bénéfice significatif en termes de pCR. Le délai optimal reste donc de 6-8 semaines.

Radiothérapie et stratégies conservatrices dans les petits cancers du rectum

Les petits cancers du rectum (cT1–T3≤ 4 cm, cN0–N+ limité à trois ganglions≤ 8 mm, sans invasion vasculaire extramurale (EMVI)) du moyen-bas rectum soulèvent la question d'un traitement moins invasif, fondé sur une stratégie sélective de préservation d'organe. Chez les patients bons répondeurs à une SCRT ou à une LCRT, plusieurs essais ont montré qu'une résection locale transanale (TEM) pouvait offrir des résultats oncologiques équivalents à une chirurgie radicale avec ETM, tout en réduisant la morbidité et les séquelles fonctionnelles.

L'essai de phase III GRECCAR 2 a comparé une résection locale transanale à une chirurgie radicale avec ETM, réalisée 7-11 semaines après une LCRT (45 Gy + 5-FU ou capécitabine), chez des patients bons répondeurs présentant une lésion résiduelle≤ 2 cm (6). L'étude, conçue comme un essai de supériorité, visait à démontrer un bénéfice global (critère composite : décès, récidive, morbidité majeure ou effets secondaires sévères à 2 ans) de la résection locale sur l'ETM. Ce critère principal n'a pas été atteint (56 % d'événements dans le bras résection locale *vs.* 48 % dans le bras ETM, p= 0,43), en raison notamment d'un taux élevé de chirurgies de rattrapage (35 %). À cinq ans, les résultats oncologiques étaient comparables entre les deux groupes : taux de récidive locale 7 %, survie sans récidive 70 % *vs.* 72 %, survie globale 84 % *vs.* 82 %, mortalité spécifique 7 % *vs.* 10 %. Ces données confirment l'équivalence oncologique des deux approches et la sécurité d'une stratégie conservatrice chez des patients soigneusement sélectionnés sur la base de la réponse tumorale.

Dans la continuité, l'essai britannique TREC a évalué une approche de préservation d'organe basée sur une SCRT suivie, après 8-10 semaines, d'une résection locale par TEM (7). Chez 55 patients avec des tumeurs cT1–T2≤ 30 mm, la préservation d'organe a été possible chez 70 % des patients, avec 30 % de réponses complètes et un taux de récidive locale de 11 % à 3 ans, le plus souvent accessible à une chirurgie de rattrapage. La morbidité sévère était moindre (15 % *vs.* 39 %, p= 0,04) et la qualité de vie significativement meilleure à long terme, notamment sur les fonctions sociales et l'image corporelle.

L'essai néerlandais CARTS a confirmé la faisabilité d'une stratégie de LCRT (50 Gy + capécitabine) suivie de TEM chez des patients cT1–3N0M0 du bas rectum (8). Parmi les 55 patients inclus, 64 % ont pu conserver leur rectum, avec une réponse histologique complète ou quasi-complète (ypT0-1) dans 55 % des cas. Après un suivi médian de 53 mois, le taux de récidive locale à 5 ans était de 7,7 %, la survie sans récidive de 81,6 % et la survie globale de 82,8 %. Malgré une toxicité notable de la LCRT (complications≥ grade 3 : 42 %, dont 2 décès) et un LARS sévère observé dans 50 % des cas, la qualité de vie globale restait satisfaisante.

Plus récemment, l'essai de phase III espagnol TAUTEM a comparé, chez des patients avec un cancer cT2–T3abN0M0, une LCRT suivie de TEM à la chirurgie radicale avec ETM (9). Après un suivi médian de 63 mois, les taux de récidive

locale (7,4 % *vs.* 6,2 %), de survie sans récidive (88,9 %) et de survie globale (82,7 % *vs.* 85,2 %) étaient similaires entre les groupes, démontrant la non-infériorité oncologique de la stratégie conservatrice, associée à une morbidité postopératoire significativement réduite (21 % *vs.* 51 %, p< 0,001).

D'autres études récentes, comme les essais PKUCH-R01 et TORCH-E, ont cherché à intensifier le traitement néoadjuvant par des protocoles de thérapie néoadjuvante totale (TNT), combinant SCRT ou LCRT et chimiothérapie systémique d'induction ou de consolidation, afin d'augmenter les taux de réponse complète et de préservation rectale. L'essai français GRECCAR 12, dont la publication des résultats est attendue, explore également cette approche de TNT dans les petits cancers du rectum, comparant une LCRT standard à un TNT incluant une chimiothérapie d'induction avec 4 cycles de FOLFIRINOX.

Enfin, il convient de souligner que presque tous les protocoles de préservation d'organe dans les petits cancers du rectum reposent sur l'utilisation d'une radiothérapie, qu'elle soit courte ou longue, comme traitement de base de la désescalade chirurgicale. La seule exception notable est l'essai de phase II canadien NEO (CCTG CO.28), qui a évalué une chimiothérapie néoadjuvante exclusive (FOLFOX ou CAPOX) chez des tumeurs classées cT1–T3abN0M0 (10). Parmi les 58 patients inclus, 57 % ont présenté un downstaging pathologique ypT0–1N0, conduisant à une préservation rectale dans 79 % des cas. Après un suivi médian de 15 mois, la survie sans récidive locorégionale était de 98 % à 1 an et 90 % à 2 ans, sans métastase ni décès. La tolérance fonctionnelle était excellente, sans altération significative de la qualité de vie ni de la continence.

Cancers localement avancés : la place de la radiothérapie dans le traitement néoadjuvant total (TNT)

Pour les tumeurs localement avancées (cT3Nx avec marge de résection circonférentielle (CRM)≤ 1 mm, cT4Nx ou les lésions envahissant le sphincter externe), la radiothérapie constitue le pilier historique du traitement néoadjuvant. Les protocoles récents de TNT associent chimiothérapie systémique et radio(chimio)thérapie préopératoire avant chirurgie avec ETM, avec pour objectif d'améliorer le contrôle métastatique à distance et d'augmenter les taux de réponse histologique complète (pCR).

Deux essais de phase III de supériorité ont comparé le TNT à la LCRT. L'essai PRODIGE 23 a montré que l'ajout de 6 cycles de FOLFIRINOX en induction avant la LCRT améliorait significativement la survie sans maladie à 3 ans (76 % *vs.* 69 %) et le taux de réponse histologique complète (27 % *vs.* 12 %) (11). Le suivi prolongé a confirmé ces résultats, avec un gain absolu de 4,4 mois de survie globale à 7 ans et une réduction durable du risque de récidive métastatique, consolidant l'impact majeur de cette stratégie. Ces données ont profondément modifié les pratiques en France, où la séquence FOLFIRINOX suivi de LCRT s'est imposée comme le schéma de référence pour la prise en charge de ces tumeurs.

L'essai RAPIDO a quant à lui évalué un schéma de SCRT suivie de 18 semaines de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (CAPOX ou FOLFOX), avant une chirurgie réalisée 2 à 4 semaines après la fin du traitement. Ce protocole a permis une réduction significative du taux d'échec lié à la maladie à 3 ans (23,7 % *vs.* 30,4 %), principalement par une diminution du risque métastatique, ainsi qu'une augmentation du taux de réponse histologique complète (28 % *vs.* 14 %). Cependant, l'analyse à 5 ans a mis en évidence une augmentation significative du taux de récidives locales (10 % *vs.* 6 %), suggérant un compromis défavorable entre contrôle systémique et contrôle local (12). De ce fait, cette approche ne doit pas être considérée comme un standard, où la priorité reste donnée au TNT avec chimiothérapie d'induction avant LCRT.

Cancers intermédiaires : vers une désescalade thérapeutique

Entre les petites tumeurs et les formes localement avancées, certains cancers dits « intermédiaires » (cT2-T3Nx de plus de 4 cm, avec une CRM supérieure à 2 mm) pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique visant à limiter l'intensité du traitement sans compromettre le contrôle local. Cette approche repose sur une non-administration de la radiothérapie qui est associée à une fibrose tissulaire et une augmentation des difficultés de dissection, ainsi qu'à un risque plus important de complications anastomotiques, digestives et génito-urinaires à long terme.

L'essai PROSPECT a comparé une chimiothérapie néoadjuvante seule (6 cycles de FOLFOX) (avec chimioradiothérapie de rattrapage en cas de réponse insuffisante, réalisée dans 9 % des cas), à la LCRT standard (13). Les résultats ont démontré la non-infériorité du bras chimiothérapie seule en termes de contrôle local, survie sans récidive et survie globale, avec une toxicité aiguë significativement réduite et moins de dysfonctions sexuelles.

Ces résultats, associés à ceux de l'essai CONVERT et des données à 10 ans de l'essai FOWARC, renforcent la faisabilité d'une omission sélective de la radiothérapie chez des patients à risque intermédiaire bien sélectionnés. Toutefois, le protocole PRODIGE 23 demeure aujourd'hui le traitement de référence pour ces tumeurs, et il reste nécessaire de démontrer, dans un essai comparatif, si une personnalisation du traitement sans radiothérapie peut offrir une efficacité oncologique équivalente à celle d'une approche de type TNT. En France, cette stratégie est actuellement évaluée dans l'essai de phase III GRECCAR 16/ NORAD01, qui compare une chimiothérapie néoadjuvante exclusive (6 cycles de FOLFIRINOX) à un TNT classique avec LCRT, chez des patients présentant des tumeurs cT3N0 ou cT1–3N+ avec un CRM> 2 mm.

Particularités chez le sujet âgé

La prise en charge des patients âgés ou fragiles représente un enjeu croissant, associant évaluation gériatrique personnalisée et adaptation thérapeutique.

Les essais GERICO 12/ PRODIGE 42 (NACRE) et Polish II ont étudié des schémas adaptés de radiothérapie (14,15). Dans l'essai GERICO 12/ PRODIGE 42 (NACRE), la SCRT était comparée à la LCRT chez des patients≥ 75 ans avec une tumeur cT3-T4. Bien que l'essai n'ait pas atteint ses critères d'évaluation co-primaires (qui étaient l'absence de non-infériorité du taux de résection R0 et la supériorité de l'autonomie préservée selon le score IADL pour la SCRT), la SCRT a montré une meilleure observance, une réduction significative des événements indésirables graves, ainsi qu'une autonomie postopératoire plus rapidement restaurée (scores IADL à 3 mois), sans compromettre le taux de résection R0 ni le contrôle local. Les analyses de qualité de vie ont également favorisé la SCRT, avec une amélioration notable des scores de fatigue, d'appétit et de récupération cognitive, soutenant son intérêt dans cette population fragile.

L'étude Polish II a confirmé ces résultats dans les formes localement avancées avec des tumeurs fixées cT3-T4, en montrant que la SCRT suivie d'une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de FOLFOX permettait des taux de résection R0 et de survie sans récidive équivalents à ceux d'une LCRT, avec une meilleure tolérance globale (15).

Radiothérapie palliative

En situation métastatique non résécable ou chez les patients trop fragiles pour une chirurgie ou un traitement systémique intensif, la radiothérapie conserve une place importante pour le contrôle local des symptômes au niveau de la tumeur primitive (douleurs, saignements, ténesme). Les doses totales rapportées varient de 6 à 65 Gy, le schéma court hypofractionné (25 Gy/5 fractions sur 5 jours) étant le plus fréquemment utilisé (16). Les protocoles courts apparaissent aussi efficaces que les schémas longs, tout en réduisant la charge thérapeutique et les contraintes logistiques. Le taux de réponse symptomatique globale atteint environ 70 %, avec une efficacité particulièrement marquée sur les douleurs (90 %), les saignements (85 %) et les troubles pelviens (84 %). La tolérance est excellente, les toxicités de grade≥ 3 restant rares (< 5 %), faisant de la radiothérapie palliative une option simple, rapide et bien tolérée pour améliorer la qualité de vie des patients symptomatiques.

Conclusion

La radiothérapie demeure un pilier incontournable du traitement du cancer du rectum, mais sa place évolue avec la personnalisation des stratégies thérapeutiques. Les essais récents ont redéfini les indications selon trois axes : conservation d'organe sélective pour les petites tumeurs, optimisation séquentielle en association avec la chimiothérapie dans les formes localement avancées, et désescalade raisonnée dans les stades intermédiaires ou chez les sujets jugés fragiles. L'enjeu actuel n'est plus seulement le contrôle tumoral, mais l'équilibre entre efficacité et préservation fonctionnelle.

Références

1. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015.
2. Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, *et al*. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer: Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* 2019; 135: 178–186.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
4. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, *et al*. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery *versus* long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2014 Dec;23(4):211-21. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.003. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25466851.
5. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, *et al*. Chemoradiotherapy with capecitabine *versus* fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-588.
6. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, *et al*. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 469-479.
7. Bach SP, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J, *et al.* Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): A randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 92-105.
8. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, *et al.* Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: The CARTS study. *JAMA Surg* 2019; 154: 47-54.
9. Serra-Aracil X, Pericay C, Cidoncha A, *et al*. Chemoradiotherapy and local excision vs total mesorectal excision in T2–T3ab, N0, M0 rectal cancer: The TAUTEM randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2025; 160: 783-793.
10. Kennecke HF, O'Callaghan CJ, Loree JM, Moloo H, Auer R, Jonker DJ, *et al*. Neoadjuvant Chemotherapy, Excision, and Observation for Early Rectal Cancer: The Phase II NEO Trial (CCTG CO.28) Primary End Point Results. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):233-242. doi: 10.1200/JCO.22.00184. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35981270; PMCID: PMC9839227.
11. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 702-715.
12. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, *et al.* Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023; 278: e766-e772.
13. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, *et al.* Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2023; 389: 322-334.
14. François E, Magné N, Boulahssass R, Ronchin P, Huguenet V, De Lavigerie B, *et al*. Short-course radiotherapy *versus* radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly (UNICANCER PRODIGE 42/GERICO 12 study): Quality of life and comprehensive geriatric assessment. *Radiother Oncol* 2024; 193: 110144.

15. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, *et al*. Long-course preoperative chemoradiation *versus* 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1298-1303.

16. Bisson E, Piton L, Durand B, Sarrade T, Huguet F. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic frail or metastatic patients with rectal adenocarcinoma: A systematic review. *Dig Liver Dis* 2025; 57: 8-13.

5 Les cinq points forts

- Deux schémas de radiothérapie sont validés pour le traitement néoadjuvant des cancers localement avancés du rectum : la radiothérapie courte (25 Gy/5 fractions) et la chimioradiothérapie longue (45-50 Gy/25-28 fractions avec fluoropyrimidine concomitante).
- Avec les données de l'étude PRODIGE 23, le traitement néoadjuvant total (TNT) avec FOLFIRINOX suivi d'une chimioradiothérapie longue s'impose comme le traitement de référence des formes localement avancées.
- Pour les tumeurs localement avancées avec marges de résection circonférentielle non envahie à l'IRM, la désescalade thérapeutique avec omission sélective de la radiothérapie semble prometteuse (essai GRECCAR 16/ NORAD01 en cours).
- Les essais de stratégie de préservation d'organe sélective (GRECCAR 2, TAUTEM) montrent qu'une résection locale transanale après chimioradiothérapie est associée à des résultats oncologiques équivalents à la chirurgie radicale, à condition d'une sélection rigoureuse des patients.
- La radiothérapie courte demeure une option efficace et bien tolérée chez les patients âgés ou chez les patients en situation palliative pour le contrôle symptomatique de la tumeur primitive.

Jean-Baptiste BACHET

Service d'hépato-gastro-entérologie - Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital - 75651 PARIS Cedex 13 (France)

jean-baptiste.bachet@aphp.fr

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers du pancréas.

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie ; Amgen ; BMS ; GSK ; Incyte ; Leo Pharma ; Merck Serono ; MSD ; Novocure ; Nutricia ; Servier ; Takeda ; Viatris.

MOTS-CLÉS

Cancer du pancréas ; Radiothérapie ; Néoadjuvant ; Induction ; Clôture.

ABRÉVIATIONS

A-RT : radiothérapie ablative à haute dose ; CRT : chimioradiothérapie ; GEMCAP : gemcitabine + capécitabine ; GEMNAB : gemcitabine + nab-paclitaxel ; 5FU : 5-fluorouracil ; SBRT : radiothérapie stéréotaxique ; SG : survie globale ; SSM : survie sans maladie ; SSP : survie sans progression ; SSR : survie sans récidive ; ypCR : taux de réponse pathologique complète.

Introduction

L'incidence des adénocarcinomes du pancréas augmente régulièrement en France depuis plusieurs années avec près de 16 000 nouveaux cas en 2025. De nombreux essais cliniques récents ont investigué de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les cancers du pancréas localisés. En situation métastatique, la prise en charge thérapeutique repose sur des lignes de chimiothérapie successives mais les traitements locorégionaux conservent une place dans des indications particulières.

Au diagnostic et selon le bilan d'extension, les cancers du pancréas sont classés en 4 groupes (1) :

- les cancers résécables d'emblée, sans contact vasculaire ou avec un contact veineux< 180° et sans déformation de la veine,
- les cancers de résécabilité limite ou « borderline », avec un contact veineux≥ 180° et/ou une déformation veineuse mais reconstructible, et/ou un contact artériel< 180°,
- les cancers localement avancés non résécables, avec une atteinte veineuse non reconstructible, un cavernome porte ou un contact artériel> 180°,
- les cancers métastatiques.

Ces seuls critères anatomiques ne suffisent néanmoins pas à déterminer au mieux la stratégie thérapeutique et certaines tumeurs résécables peuvent être considérées comme « borderline » en raison de critères cliniques (dénutrition, altération de l'état général, pancréatite…) ou biologiques (seuil de CA19-9> 200 ou 500 UI/ml selon les équipes) (2). Le rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire est ici majeur pour discuter du bénéfice/risque des différentes options et orienter au mieux le choix thérapeutique.

L'objectif de cet article est de faire un point sur les indications actuelles de la radiothérapie pour les cancers du pancréas.

Traitement adjuvant des cancers résécables

L'essai de phase 3 ESPAC-1 a comparé une chimioradiothérapie (CRT) à une chimiothérapie à base de 5-Fluorouracil (5FU) bolus en adjuvant chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas. La CRT était associée à un effet délétère avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans significativement plus faible par rapport au bras chimiothérapie (10 % *vs.* 20 % ; p= 0,05). La chimiothérapie adjuvante était associée à un bénéfice significatif de survie (taux de SG à 5 ans de 21 % *vs.* 8 % sans chimiothérapie ; p= 0,009) (3). Bien que les modalités de la radiothérapie administrée dans cet essai soient discutables (radiothérapie conventionnelle en 2 dimensions en split course pour une dose totale de 40 Gy à 60 Gy), la CRT adjuvante n'est actuellement plus indiquée chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas.

La prise en charge actuelle des cancers du pancréas résécables repose sur une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Le standard en adjuvant a longtemps été une monochimiothérapie à base de gemcitabine ou 5-fluorouracile (5FU) pour une durée de 6 mois (4,5). Les combinaisons gemcitabine plus capécitabine (GEMCAP, essai ESPAC4) et gemcitabine plus nab-paclitaxel (GEMNAB, essai APACT) étaient associées à une augmentation significative mais limitée de la survie globale (SG) et il n'existait pas ou peu de différence pour la survie sans maladie (SSM) (6,7) Depuis 2018, le FOLFIRINOX modifié est le standard en adjuvant (8). Chez les patients non éligibles au FOLFIRINOX, les alternatives les mieux tolérées sont la gemcitabine ou le 5FU en monothérapie mais le protocole GEMCAP reste une option.

L'intérêt d'une CRT après chimiothérapie adjuvante a été évaluée dans l'essai de phase 3 NRG/RTOG 0848 (9). En l'absence de progression après 5 mois de gemcitabine, les patients étaient randomisés entre un cycle supplémentaire de gemcitabine ou un cycle de gemcitabine suivi d'une CRT (50,4 Gy en 28 fractions avec capécitabine). L'étude est négative car la CRT n'améliorait pas la SG mais apportait un bénéfice significatif en termes de SSM (taux de SSM à 5 ans : 21,4 % *versus* 15,2 %, p= 0,045), sans majoration de la toxicité. En analyse exploratoire, le bénéfice de la CRT semblait plus important dans le sous-groupe des patients pN0 (taux de SG à 5 ans : 48 % *versus* 29 %, p= 0,04). Ces résultats posent la question du bénéfice de la CRT dans certains sous-groupes de patients mais des études complémentaires sont nécessaires avant toute conclusion.

Traitement néoadjuvant / d'induction

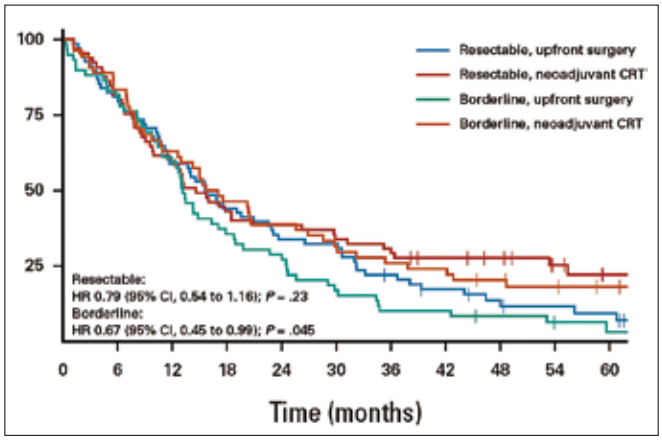
Pour les cancers résécables, les résultats de la séquence chirurgie – chimiothérapie adjuvante sont peu satisfaisants. Près de 40 % des patients ne peuvent recevoir de chimiothérapie adjuvante à cause de la morbi-mortalité chirurgicale et les résultats oncologiques restent médiocres : taux de résection R1 (marge> 1 mm) de 60 % à 70 %, taux de pN+ de 70 % à 80 % et taux de SSM à 5 ans inférieur à 30 % (6-8). Dans ce contexte, l'administration d'un traitement néoadjuvant pourrait permettre d'optimiser la stratégie thérapeutique et d'améliorer les résultats oncologiques en sélectionnant mieux les patients à opérer.

Pour les cancers borderline et localement avancés, un traitement d'induction est un standard thérapeutique depuis de nombreuses années en raison de l'absence de résection à visée curative possible en 1re intention. La confirmation définitive de l'intérêt d'un traitement d'induction a été apportée par l'étude ESPAC-5 (n= 86) qui a comparé 3 bras de traitement d'induction à la chirurgie d'emblée chez les patients avec un cancer borderline (10). Les 3 bras d'induction comportaient une CRT (CRT 50,4 Gy avec capécitabine), une chimiothérapie par GEMCAP ou par FOLFIRINOX. Le taux de SG à 1 an était significativement plus élevé dans les bras induction (tous confondus) par rapport au bras chirurgie [76 % *vs.* 39 % ; HR= 0,29 (IC 95 % : 0,14-0,60) ; p= 0,0052)].

Plusieurs essais récents ont évalué différentes modalités de traitement néoadjuvant/ d'induction. Parmi ceux-ci, les essais de phase 3 PREOPANC-1 et PREOPANC-2 ont évalué une CRT à base de gemcitabine (GEM-CRT) : 1000 mg/m^2 à J1 et J8 puis CRT (15 x 2,4 Gy avec gemcitabine 1000 mg/m^2 à J1, J8 et J15) puis un cycle avec 1000 mg/m^2 à J1 et J8 avant chirurgie (11,12). [Ces deux essais ont inclus des tumeurs résécables et borderline (≈50 % dans PREOPANC-1 et ≈33 % dans PREOPANC-2).

L'étude PREOPANC-1 a démontré l'intérêt de cette GEM-CRT avec une augmentation significative de la SG par rapport à une chirurgie d'emblée (HR= 0,73 ; IC 95 % : 0,56-0,96) (11). Bien que l'effet de ce traitement pré-opératoire semblait plus important dans le sous-groupe des tumeurs borderline, le test d'interaction avec le stade initial (résécable ou borderline) était négatif, ne permettant pas de conclure à une différence d'effet selon le stade (figure 1). La GEM-CRT en induction était

Figure 1 : Survie globale selon le stade au diagnostic dans PREOPANC1



associée à une augmentation significative du taux de résection R0 (72 % *vs*. 43 % ; p< 0,001), de la survie sans récidive (SSR) (HR= 0,69 ; IC 95 % : 0,53-0,91 ; p= 0,009), de la SSR locorégionale (HR= 0,57 ; IC 95 % : 0,39-0,83 ; p= 0,004) et une augmentation de la survie sans métastase (HR= 0,74 ; IC 95 % : 0,54-1,03 ; p= 0,070).

À la suite de cette 1re étude, les auteurs ont conduit l'étude PREOPANC-2 qui a comparé la GEM-CRT à 8 cycles de FOLFIRINOX (12). À la différence des patients du bras GEM-CRT, ceux du bras FOLFIRINOX n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Après une médiane de suivi de 41,7 mois, les médianes de SG étaient identiques, de 21,3 mois dans le bras GEM-CRT et de 21,9 mois dans le bras FOLFIRINOX (HR= 0,87 ; IC 95 % : 0,68-1,12 ; p= 0,28).

Une autre étude de phase 3 japonaise, l'essai Prep-02/JSAP05, a démontré la supériorité d'une chimiothérapie néoadjuvante (gemcitabine+ S1) par rapport à la chirurgie d'emblée chez des patients avec un cancer résécable ou borderline veineux (20 %) (13). La SG était significativement allongée dans le bras néoadjuvant (médianes de 37,0 *vs*. 26,6 mois ; HR= 0,73 ; IC 95 % : 0,56-0,95 ; p= 0,018). Plusieurs autres études de phase 2 ont démontré la faisabilité et le potentiel intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer résécable : SWOG 1505, NEONAX, NORPACT-1 et PANACH01 (14-17). La faisabilité est clairement démontrée avec des taux d'administration complète de la chimiothérapie néoadjuvante de ≥ 90 % dans la majorité des études, une morbi-mortalité chirurgicale comparable à une chirurgie d'emblée, des taux de résection R0 et de tumeurs (y)pN0 supérieurs dans les bras néoadjuvants et l'absence d'impact sur l'administration d'une chimiothérapie adjuvante.

Le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante doit néanmoins toujours être démontré dans des essais prospectifs. Les essais de phase 3 en cours évaluent une chimiothérapie néoadjuvante sans CRT : PREOPANC-3, Alliance A021806 et PANACH02. Le schéma GEM-CRT n'est *a priori* pas utilisé en France.

Radiothérapie en consolidation après chimiothérapie d'induction

La prise en charge des cancers du pancréas borderline et localement avancés repose d'abord sur une chimiothérapie d'induction. La différence majeure entre ces deux stades concerne le taux de résection secondaire qui peut atteindre près de deux tiers en cas de cancer borderline mais reste inférieur à 10 % en cas de cancer localement avancé. Ces deux groupes de cancers se caractérisent par la fréquence des contacts artériels et veineux et la difficulté de réaliser une résection R0 d'emblée. Il existe un fort rationnel pour combiner un traitement systémique et un traitement locorégional avant chirurgie, afin de maximiser l'effet thérapeutique locorégional. Dans cette optique, l'intérêt d'une radiothérapie de consolidation (après chimiothérapie et avant chirurgie) ou de clôture (en l'absence de chirurgie) a été évaluée dans plusieurs essais.

Cancer borderline

L'essai de phase 2 randomisé ALLIANCE A021501 a comparé une chimiothérapie d'induction par 8 cycles de mFOLFIRINOX à 7 cycles de mFOLFIRINOX suivis d'une radiothérapie stéréotaxique (SBRT) (18). Le bras avec SBRT a été fermé prématurément en raison d'un taux de résection R0 inférieur au seuil fixé de 36 %. Le taux de survie à 18 mois était plus faible dans le bras SBRT (47 % *vs*. 67 %). Ces mauvais résultats pourraient être expliqués par une évaluation trop précoce après SBRT (conclusion à tort d'une progression du fait de la réaction inflammatoire) et/ou une qualité médiocre de la radiothérapie (82 % de SBRT à dose modérée (33 Gy avec boost de 40 Gy intégré, en 5 fractions, dose biologique équivalente 55 Gy) et 18 % de radiothérapie 5x5 Gy) avec une couverture du volume-cible suboptimale de 60 % (19).

L'essai de phase 2 randomisé PRODIGE 44-PANDAS a randomisé les patients avec une maladie contrôlée après 4 cycles de mFOLFIRINOX entre un bras avec deux cycles supplémentaires et un bras avec deux cycles suivis d'une CRT (50,4 Gy en 28 fractions avec capécitabine) avant chirurgie et chimiothérapie adjuvante. Les résultats préliminaires présentés à l'ESMO en 2024 n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de taux de résection R0 ou de SG chez les patients opérés (n= 80) (20). Néanmoins, parmi les patients ayant eu la résection pancréatique (n= 68), la CRT était associée à un SG plus longue (médianes 47,9 mois *vs*. 35,7 mois) et le taux de réponse histologique complète (ypCR) était très supérieur dans le bras CRT (29 % *versus* 8 %). Les résultats définitifs de cette étude sont attendus avec impatience.

L'essai de phase 2 randomisé STEREOPAC (NCT05083247) en cours vise à évaluer l'efficacité d'une SBRT à haut niveau de dose après une chimiothérapie d'induction par mFOLFIRINOX et avant chirurgie. La SBRT présente plusieurs avantages par rapport à une CRT : s'affranchir de la chimiothérapie concomitante, permettre une escalade de dose et un temps de traitement court amenant à une interruption limitée du traitement systémique.

Cancer localement avancé

Après chimiothérapie d'induction, la place de la CRT de « consolidation » ou de « clôture » a été évaluée dans deux essais de phase 3, LAP07 (après 4 mois de gemcitabine) et CONKO-07 (après 3 mois de FOLFIRINOX dans≥ 80 % des cas) (21,22). La CRT n'était pas associée à une augmentation de la SG et ne peut donc constituer un standard thérapeutique. Néanmoins, la CRT était associée à un allongement de la SSP (médianes 9,9 *vs*. 8,4 ; p= 0,06), du temps sans traitement (6,1 *vs*. 3,7 mois ; p= 0,02) et à moins de progression locorégionale (32 % *vs*. 46 % ; p= 0,035) dans LAP07 et à une augmentation significative du taux de résection R0 dans CONKO-007 (marge>1 mm, 17 % *vs*. 9 % ; p= 0,035) (21,22). Ces résultats témoignent d'un effet thérapeutique certain de la CRT. En sus d'un éventuel meilleur contrôle locorégional, la CRT pourrait permettre d'optimiser la sélection des « bons candidats » à la chirurgie secondaire, en s'assurant de l'absence de progression à distance pendant les 3 mois de la CRT. Elle permet également de « fermer » une 1re séquence thérapeutique chez les patients restants non opérables avec un cancer localement avancé et de proposer une pause thérapeutique. La CRT est actuellement proposée comme une option thérapeutique dans le TNCD. Son indication doit être discutée en RCP avec les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge de ces patients.

Plus récemment, les innovations en matière de techniques d'irradiation ont ouvert de nouvelles perspectives pour les tumeurs localement avancées permettant une escalade de dose jusqu'à un équivalent biologique de 100 Gy. Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM (SMART) se base sur l'utilisation d'un accélérateur linéaire couplé à une IRM (IRM-Linac) avec une planification adaptative (nouvelle définition des volumes-cibles à chaque fraction avec un recalcul des doses). L'essai de phase 2 SMART a rapporté des résultats prometteurs d'une dose de 50 Gy en 5 fractions délivrée après ≥ 3 mois de chimiothérapie d'induction (23). Le taux de SG à 2 ans était de 54 % avec une médiane de survie ≥ 22 mois. La radiothérapie ablative à haute dose (A-RT) délivre des doses élevées de manière hypofractionnée (75 Gy en 25 fractions ou 67,5 Gy en 15 fractions) et est réalisable sur des accélérateurs linéaires conventionnels avec IGRT. L'A-RT administrée après chimiothérapie d'induction était associée à taux de SG à 2 ans de 38 % et une bonne tolérance (24). En dehors de ces nouvelles modalités de radiothérapie, de nouveaux radiosensibilisants sont en cours d'étude tels que des nanoparticules (essai Nano-SMART), des inhibiteurs de checkpoints ou des mimétiques sélectifs de la dismutase.

En France, l'essai de phase 2 GABRINOX ART en cours évalue une chimiothérapie séquentielle avec alternance mensuelle de GEMNAB et FOLFIRINOX pendant 4 mois suivie d'une SBRT par IRM Linac pour les cancers localement avancés.

Cas particuliers

Patients inopérables

Une étude rétrospective monocentrique a rapporté des résultats intéressants d'une radiothérapie hypofractionnée avec escalade de dose dite ablative (A-RT) administrée après une chimiothérapie d'induction chez des patients avec un cancer résécable mais inopérable (24). Parmi les 25 patients inclus, le taux de SG à 2 ans était de 44 % avec un taux de contrôle local à 2 ans de 79 %. Ces résultats prometteurs restent à confirmer sur un plus grand nombre de patients de manière prospective.

Douleurs du plexus cœliaque

La radiothérapie a montré depuis des décennies son efficacité à visée antalgique pour de très nombreux cancers métastatiques avancés en situation palliative. Pour les cancers du pancréas, l'innervation par le plexus cœliaque et l'invasion locale destructrice sont sources de douleurs épigastriques transfixiantes très intenses et invalidantes, souvent résistantes aux approches médicamenteuses. L'essai de phase 2 non randomisé PAINPAC a évalué chez des patients atteints de douleurs pancréatiques réfractaires une irradiation de la tumeur pancréatique à la dose de 24 Gy en 3 fractions hebdomadaires (25). Une réduction des douleurs était rapportée par 80 % des patients, avec, pour plus de la moitié, une réduction des morphiniques prescrits. Il existait également un bénéfice cliniquement significatif sur la qualité de vie. Une irradiation stéréotaxique du plexus cœliaque en une fraction de 25 Gy permet également une réduction au moins partielle de la douleur à 3 semaines chez 53 % des patients (26). La SBRT cœliaque est une approche à privilégier car moins invasive que les techniques classiques par infiltration ou anesthésiques locaux, voire la neurolyse par phénolisation. Cependant, il n'existe pas à ce jour de comparaison entre ces différentes approches.

Récidive locorégionale et maladie oligométastatique

En cas de rechute locorégionale isolée et à l'instar des cancers localement avancés, la radiothérapie de clôture peut être discutée comme une option thérapeutique après une 1re étape de chimiothérapie systémique. La SBRT est particulièrement adaptée dans cette situation permettant d'obtenir un taux de contrôle local élevé.

En cas de maladie oligométastatique (cinq métastases maximum), la SBRT des métastases pourrait allonger la survie des patients. Dans l'essai de phase II randomisé EXTEND, les patients ayant eu une SBRT de leurs métastases en plus du traitement systémique avaient une médiane de survie sans progression allongée par rapport à ceux n'ayant reçu que le traitement systémique (10,3 mois *versus* 2,5 mois p= 0,03) (27). L'essai de phase III EXPAND est en cours d'ouverture pour confirmer ces résultats sur de plus larges effectifs.

Conclusion

La radiothérapie garde une place importante dans la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas. Si son bénéfice en consolidation lors de la séquence d'induction reste en cours d'investigation, les résultats des essais LAP07 et CONKO-07 soutiennent son intérêt et en font une option thérapeutique chez les patients avec un cancer localement avancé. La radiothérapie est également une option intéressante chez les patients non opérables avec une tumeur résécable, en cas de récidive locorégionale isolée ou de maladie oligométastatique. En situation adjuvante, en attendant de nouvelles données, il n'existe pas d'indication.

Références

1. Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, *et al*. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(3):202-210.
2. Schwarz L, Katz MHG. Diagnosis and Management of Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2015;29(4):727-40.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Helmut Friess H, *et al*. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210.
4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, *et al*. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310(14):1473-81.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, *et al*. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid *vs*. gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010 ;304(10):1073-81.

6. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, *et al.* Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10073):1011-1024.

7. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, *et al*. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol 2023 Apr 10;41(11):2007-2019.

8. Conroy T, Castan F, Lopez A, *et al*. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX *vs*. Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2022;8(11):1571-1578.

9. Abrams RA, Winter KA, Safran H, *et al*. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Question-Erlotinib+Gemcitabine for Resected Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2020;43:173-179.

10. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, *et al*. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8(2):157-168.

11. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, *et al*. Neoadjuvant Chemoradiotherapy *Versus* Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. J Clin Oncol 2022;40(11):1220-1230.

12. Janssen QP, van Dam JL, van Bekkum ML, *et al*. Neoadjuvant FOLFIRINOX *versus* neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2025;26(10):1346-1356.

13. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 *versus* upfront surgery for resectable pancreatic cancer: Results of the randomized phase II/III Prep-02/JSAP05 trial. Ann Surg 2025 (sous presse).

14. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, *et al*. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021;7(3):421-427.

15. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, *et al*. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. Ann Oncol 2023;34(1):91-100.

16. Schwarz L, Bachet JB, Meurisse A, *et al.* Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study). J Clin Oncol 2025;43(17):1984-1996.

17. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, *et al*. Neoadjuvant FOLFIRINOX *versus* upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9(3):205-217.

18. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, *et al*. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX *vs*. mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2022;8:1263-1270.

19. Tchelebi LT, Segovia D, Smith K, *et al.* Radiation Therapy Quality Assurance Analysis of Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024;120:111-119.

20. Lambert A, Bouche O, Ayav A, *et al.* LBA62 Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) with or without chemoradiation (CRT) in borderline resectable pancreatic cancer (BRPC): Results from the randomized phase II trial PANDAS/PRODIGE 44. Ann Oncol 2024;35:S1252.

21. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, *et al*. Effect of Chemoradiotherapy *vs*. Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(17):1844-53.

22. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, *et al.* Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial. J Clin Oncol 2022;40,16_suppl:4008.

23. Chuong MD, Lee P, Low DA, *et al.* Stereotactic MR-guided on-table adaptive radiation therapy (SMART) for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A multi-center, open-label phase 2 study. Radiother Oncol 2024;191:110064.

24. Reyngold M, Schoenfeld JD, O'Reilly EM, *et al*. Nonoperative Management of Technically Resectable Pancreatic Cancer With Ablative Radiation Therapy. JAMA Oncol 2025;11:609-616.

25. Tello Valverde CP, Ebrahimi G, Sprangers MA, *et al.* Impact of Short-Course Palliative Radiation Therapy on Pancreatic Cancer-Related Pain: Prospective Phase 2 Nonrandomized PAINPANC Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024;118:352-361.

26. Lawrence YR, Miszczyk M, Dawson LA, *et al.* Celiac plexus radiosurgery for pain management in advanced cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2024;25:1070-9.

27. Ludmir EB, Sherry AD, Fellman BM, *et al.* Addition of Metastasis-Directed Therapy to Systemic Therapy for Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol 2024;42:3795-3805.

5 Les cinq points forts

- La radiothérapie n'est pas indiquée en situation adjuvante dans le cancer du pancréas.
- En cas de cancer résécable, la chimiothérapie néoadjuvante est associée à des résultats prometteurs (essai en cours).
- En cas de cancer borderline, la place de la radiothérapie après la chimiothérapie est en cours d'investigation.
- La chimioradiothérapie de consolidation ou « clôture » est associée à une augmentation de la survie sans traitement, à une réduction du risque de progression régionale, sans impact sur la survie globale.
- La radiothérapie est une option thérapeutique de choix en cas de maladie résécable chez un patient inopérable ou avec une maladie oligométastatique.

Endoscopie digestive en urgence (Hors hémorragies et urgences bilio-pancréatiques) : Indications, délais et techniques

Ulriikka CHAPUT

Centre d'endoscopie digestive - DMU SAPERE, Sorbonne Université - Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS (France)

ulriikka.chaput@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales indications d'une endoscopie en urgence
- Connaître les délais recommandés
- Connaître les techniques et le matériel nécessaire
- Connaître les non-indications à l'endoscopie et les techniques de recours

LIENS D'INTÉRÊT

Financement de formation par Boston et Olympus.

MOTS-CLÉS

Urgence endoscopique ; Extraction de corps étrangers ; Détorsion de volvulus.

ABRÉVIATIONS

CE : corps étranger
TDM : tomodensitométrie
TTS : Through-The-Scope
OTSC : Over-The-Scope Clip

Introduction

L'endoscopie digestive joue un rôle central dans la prise en charge des urgences gastro-intestinales. Si les hémorragies digestives représentent la première indication, d'autres situations imposent une procédure endoscopique urgente, impliquant des équipes spécialisées et un plateau technique adapté. Les principales indications hors hémorragie et urgences biliaires sont l'ingestion de corps étrangers (CE), le volvulus du sigmoïde, le syndrôme d'Ogilvie et les corps étrangers intra-rectaux.

La connaissance des **indications**, des **délais recommandés**, des **techniques disponibles** ainsi que des **limites et contre-indications** est essentielle pour assurer une prise en charge optimale et sécurisée.

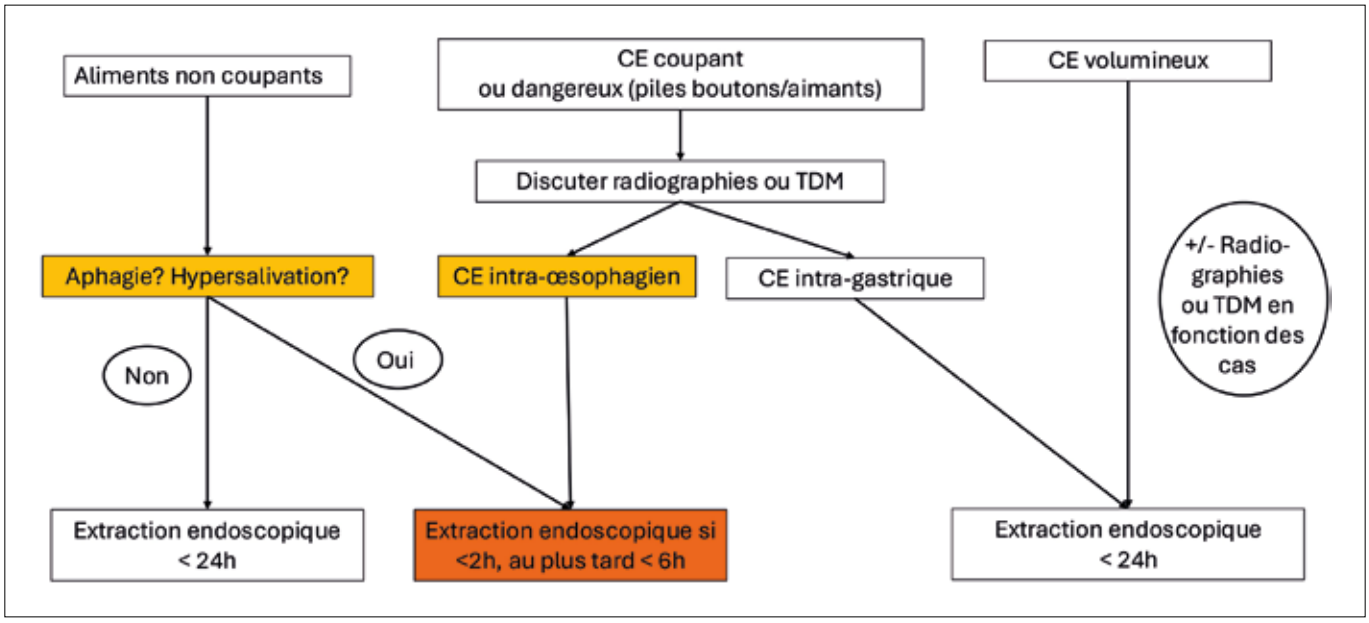
Ingestion de corps étrangers

Types de corps étrangers

Les ingestions surviennent fréquemment chez l'enfant, la personne âgée, ou dans un contexte psychiatrique [1]. On distingue :

- **Aliments non coupants :** ils forment des bouchons alimentaires. Situation fréquente, souvent favorisée par une pathologie œsophagienne sous-jacente (œsophagite à éosinophiles, sténose peptique, anneau de Schatzki, cancer, achalasie).
- **Corps étrangers coupants (objets ou aliments) :** aiguilles, clous, lames de rasoir, brochettes, os, arêtes... Le risque de perforation digestive est estimé à 35 % [2].

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des CE



- **Objets dangereux spécifiques :**
  - *Piles boutons* : il s'agit d'une urgence absolue si les piles sont localisées dans l'œsophage (risque de nécrose œsophagienne en quelques heures). [7]
  - *Aimants multiples* : risque de nécrose, fistules ou perforations par attraction transmurale entre deux aimants.
- **Objets volumineux :** pièces, billes, jouets, prothèses. Il y a un risque d'impaction gastrique si le diamètre est> 2,5 cm ou la longueur> 5-6 cm car l'objet ne peut pas franchir le pylore.
- **Autres :** dentiers (volumineux et anguleux), capsules de médicaments, fragments de dispositifs médicaux…

Contre-indications de l'endoscopie

- **Absolues :**
  - Instabilité hémodynamique
  - Ingestion de stupéfiants conditionnés (body-packers) : l'extraction endoscopique est contre-indiquée du fait d'un risque d'intoxication massive si les packs se rompent. Une surveillance rapprochée est de mise. Si le patient devient symptomatique, l'extraction doit être chirurgicale.
- **Relatives :**
  - Troubles sévères de la coagulation non corrigés.
  - Suspicion de perforation digestive. Un scanner thoracique et/ou abdominal doit être réalisé au préalable et le dossier doit être discuté avec l'équipe chirurgicale. Dans certains cas, une extraction endoscopique suivie d'une fermeture de la perforation par clips TTS ou OTSC peut être réalisée.

Délais recommandés

En l'absence de contre-indication, le délai de réalisation de l'endoscopie digestive va dépendre de la présentation clinique et du type de CE ingéré.

Si le patient est aphagique et présente une hypersalivation témoin d'une obstruction complète de l'œsophage, l'endoscopie digestive haute doit être réalisée idéalement dans les 2 h, au plus tard dans les 6 h. En l'absence d'ingestion d'aliment tranchant type os ou arête de poisson, il n'y a pas lieu de réaliser une imagerie préalable. [2, 8]

Si le patient est asymptomatique, une imagerie préalable peut être utile en cas de CE radio-opaques, pour préciser leur localisation, leur nombre, leur taille et leur nature si celle-ci est incertaine. Une radiographie standard peut être réalisée en première intention, toutefois, le taux de faux négatif étant significatif (47 %), la réalisation d'une tomodensitométrie doit être discutée en cas de radiographie négative, voire d'emblée en cas de CE peu radio-opaque ou tranchant à la recherche d'une perforation digestive et d'une atteinte vasculaire pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale urgente en post endoscopie. [2, 3] L'opacification digestive n'est pas recommandée du fait du risque d'inhalation et des difficultés d'interprétation radiologiques.

L'algorithme ci-dessus précise le délai de réalisation de l'endoscopie en fonction des symptômes, du type de CE et de sa localisation (figure 1).

Matériel et techniques

Matériel :

- **Endoscope adapté :** gastroscope standard
- **Insufflation CO_2**
- **Accessoires de retrait :** pinces d'extraction (à corps étranger, crocodile, pinces dent de rat…), anses diathermiques, paniers de Dormia, anse filet
- **Accessoires de protection de la muqueuse digestive notamment œsophagienne:** capuchons transparents, capuchons de Hood, surtube

Précautions :

- anesthésie générale avec intubation systématique.

Techniques :

- Aliments non coupants : extraction en bloc ou fragmentation ; possibilité de pousser dans l'estomac en l'absence d'os/arête. [4]
- Corps étrangers coupants/volumineux : protection de l'œsophage impérative à l'aide d'un surtube de préférence, sinon d'un capuchon de Hood. **Il est formellement contre-indiqué de pousser le corps étranger dans l'estomac**.
- Autres cas : adapter l'accessoire au type d'objet.

Une revue récente montrait un taux de succès clinique plus important en cas d'utilisation du capuchon transparent. [5]

La réalisation de biopsies œsophagiennes est recommandée en cas d'impaction sans cause connue pour rechercher une œsophagite à éosinophiles.

Techniques de recours

L'échec du traitement endoscopique est rare. Il s'agit le plus souvent d'une impossibilité d'atteindre le corps étranger du fait de sa migration au-delà du cadre duodénal. Dans ces cas, les patients sont le plus souvent surveillés transitoirement en milieu chirurgical, une intervention pouvant se discuter en cas de CE coupants ou dangereux (piles boutons ou aimants), et/ou leur persistance au-delà de 3 jours. [6]

Volvulus du sigmoïde et syndrôme d'Ogilvie

Définitions et indication de l'endoscopie

Le volvulus du sigmoïde est une torsion du côlon sigmoïde autour de son mésosigmoïde, entraînant une occlusion colique aiguë avec risque d'ischémie, de nécrose et de perforation. C'est une indication à un traitement endoscopique en urgence, dans les 12 h. L'objectif est la **détorsion du sigmoïde**, en attendant (le plus souvent) une **prise en charge chirurgicale programmée** pour prévenir les récidives.

Le syndrôme d'Ogilvie est une distension limitée au côlon sans obstacle mécanique. En cas de contre-indication ou d'échec du traitement médical par Neostigmine®, un traitement endoscopique doit être réalisé. Il s'agit d'une **coloexsufflation** consistant à évacuer les matières et les gaz accumulés dans le cadre colique. [9]

Contre-indications à la réalisation d'un traitement endoscopique

- **Instabilité hémodynamique**
- **Perforation digestive**
- **Nécrose colique** (dans le cas du volvulus essentiellement)

Matériel nécessaire et technique

- **Anesthésie/sédation :** le geste endoscopique est réalisé sans anesthésie générale le plus souvent, une anesthésie peut être discutée au cas par cas selon le terrain et la tolérance.

Matériel nécessaire :

- **Endoscope adapté :** coloscope standard avec pompe à eau
- **Insufflateur CO_2**
- **Guide hydrophile** (0,035")
- **Sonde de décompression** longue multiperforée (18–24 Fr).
- **Lubrifiants/gel**, **seringues** d'irrigation

Technique :

Principes généraux

- Préparation du patient par lavements par voie basse
- **Insufflation minimale** au CO_2 ou à l'eau

- **Cas du volvulus :**
  - Avancer délicatement le coloscope jusqu'au **point de torsion** (aspect en « spirale/bec d'oiseau »).
  - **Détorsion** : franchir le point de torsion par progression douce du coloscope
  - Une fois le point de torsion franchi : aspiration maximale des gaz et des matières situés en amont de la torsion

- **Cas du syndrôme d'Ogilvie :**

  Progression du coloscope avec une insufflation minimale jusqu'à la zone de distension, en général colique droite.

  Aspiration progressive des gaz et liquides au fur et à mesure de l'avancée.

Dans les deux cas :

- Mise en place d'un fil guide hydrophile dans le canal opérateur du coloscope dont on positionne l'extrémité, sous contrôle endoscopique dans le côlon d'amont.
- « Échange » : i.e. descente du coloscope en poussant le fil guide simultanément afin que ce dernier reste en place dans le côlon d'amont et soit finalement sorti du coloscope.
- Lubrifier la sonde rectale longue multiperforée (tube de Faucher 18-24 Fr) (par voie interne et externe) avec de l'eau et du lubrifiant puis la mettre en place sur le fil guide. La sonde doit être poussée **délicatement** sur le fil guide jusqu'à résistance « douce ». Ablation du fil guide.
- Connecter la sonde à une poche de recueil
- Fixation de la sonde à la cuisse
- Cette sonde est laissée en place **24 h–72 h**.

Techniques de recours

En cas de contre-indication ou d'échec du traitement endoscopique, la prise en charge est chirurgicale.

Corps étrangers intra-rectaux

Indications

Cela concerne en majorité des hommes, avec un pic d'incidence vers 40 ans. Une grande variété de corps étrangers

peut être observée, les bouteilles en verre représentant 42,2 % des cas. Tout comme les corps étrangers œsophagiens, l'indication d'un traitement endoscopique dépend de la nature de l'objet, de sa localisation, de la présence ou non de complications, et de la possibilité d'une extraction non invasive. L'extraction trans anale est efficace dans 60 à 75 % des cas. L'endoscopie est indiquée pour les objets situés dans l'ampoule rectale ou le rectosigmoïde. Elle est également privilégiée lorsque l'objet est lisse, non coupant, et accessible sans risque majeur. Elle doit idéalement être réalisée rapidement, dans les premières heures suivant le geste d'introduction. [10]

Contre-indications à la réalisation d'un traitement endoscopique

- Instabilité hémodynamique
- Péritonite. En cas de signe de gravité clinique, un scanner abdomino-pelvien doit être réalisé en urgence et le dossier doit être discuté avec l'équipe chirurgicale.

Matériel et techniques

- **Matériel :**
  - **Endoscope adapté** : coloscope standard
  - Insufflation CO_2
  - **Accessoires de retrait** : pinces d'extraction (à corps étranger, crocodile, pinces dent de rat…), anses diathermiques, paniers de Dormia, anse filet
  - **Accessoires de protection de la muqueuse digestive en cas de corps étranger coupant** : capuchons transparents, capuchons de Hood
- **Précautions :** l'anesthésie générale augmente les chances de succès du traitement endoscopique, l'intubation n'est pas systématique.

Après extraction, un examen endoscopique de contrôle doit vérifier l'intégrité muqueuse et dépister les complications.

Techniques de recours

Tout comme dans les cas précédents, en cas de contre-indication ou d'échec du traitement endoscopique, la prise en charge est chirurgicale.

Conclusion

L'endoscopie digestive en urgence est un outil diagnostique et thérapeutique incontournable en cas de corps étranger œsophagien ou rectal, ou de volvulus du sigmoïde. Les indications sont plus limitées dans le syndrôme d'Ogilvie. Une bonne connaissance des **indications**, contre-indications, des **délais** et des **modalités de réalisation techniques** est indispensable pour garantir une prise en charge efficace et sécurisée.

Références

1. ASGE Standards of Practice Committee. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc*. 2011.
2. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, *et al*. Removal of foreign bodies in the upper GI tract in adults: ESGE Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016.
3. Lee JH, Kim HC, Yang DM. What is the role of plain radiography in patients with foreign bodies in the gastrointestinal tract? Clin Imaging 2012 Sep-Oct;36(5):447-54
4. Gangwani MK, Aziz M, Dahiya DS, *et al*. Comparable Efficacy for Push Versus Pull Technique in Esophageal Food Impaction: Systematic Review with Meta-Analysis. Dig Dis Sci 2023 Aug;68(8):3354-3364.
5. Ahmed Z, Arif SF, Ong L, *et al*. Cap-Assisted Endoscopic Esophageal Foreign Body Removal Is Safe and Efficacious Compared to Conventional Methods. Dig Dis Sci. 2023 Apr;68(4):1411-1425.
6. Wang X, Zhao J, Jiao Y, *et al*. Upper gastrointestinal foreign bodies in adults: A systematic review. Am J Emerg Med. 2021 Dec;50:136-141.
7. Sethia R, Gibbs H, Jacobs IN, Reilly JS, Rhoades K, Jatana KR. Current management of button battery injuries. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Apr 15;6(3):549-563
8. Stubington TJ, Kamani T. Food bolus and oesophageal foreign body: a summary of the evidence and proposed management process. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Oct;278(10):3613-3623.
9. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of acute colonic pseudo-obstruction and colonic volvulus. Naveed M, Jamil LH, Fujii-Lau LL et al., Gastrointest Endosc. 2020 Feb;91(2):228-235.
10. Zhenyu Yang, Peiyuan Xin, Shuai Zhou et al., Systematic review of rectal foreign bodies in older men: humanistic care and a novel challenge for society, Ann Transl Med. 2022 Feb;10(4):164.

5

Les cinq points forts

- L'impaction œsophagienne avec aphagie complète, les corps étrangers (CE) coupants, les piles boutons et les aimants justifient une endoscopie idéalement dans les 2 h, au plus tard dans les 6 h. Dans les autres cas, l'endoscopie doit être réalisée dans les 24 h
- L'anesthésie générale avec intubation oro-trachéale est la règle pour éviter l'inhalation lors de l'extraction endoscopique de corps étrangers œsophagiens
- L'insufflation doit impérativement être faite à l'aide de CO_2 lors de ces gestes thérapeutiques
- En cas de suspicion de perforation digestive, un scanner doit impérativement être réalisé préalablement à tout geste endoscopique afin d'éliminer une urgence chirurgicale
- En cas de coloscopie pour volvulus ou syndrome d'Ogilvie, faible insufflation, progression douce et… aspiration généreuse !

NOTES

NOTES

Conception / mise en page : www.patriceteutsch.com

Impression : Imprimerie Moderne - Maxéville (54320)
Dépôt légal n° xxxxx - Date : mars 2026

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
Numéro de formateur : 11752860075