

POST'U

FMC-HGE

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

PARIS
JFHOD
20 au 23 mars
2025



L'ÉCOLOGIE



POST'U

FMC-HGE

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



POST'U

FMCG-HGE

COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en Chef

Christine LEFORT

Membres

Philippe AYGALENQ, Jean-Baptiste BACHET, Aurore BARON, David BERNARDINI, Corinne BONNY, Catherine BREZAULT, Charlotte COSTENTIN, Antoine De LEUSSE, Jean-Michel DIDELOT, Jérôme FILIPPI, Bertrand HANSLIK, Frédéric HELUWAERT, Christine LEFORT, François MION, 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 2025

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9592518-1-8



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



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

Éditorial ➤

Nous sommes très heureux de vous accueillir au Palais des Congrès de la Porte Maillot pour les Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive. C'est avec un immense plaisir que nous vous présentons le Post'U 2025, né du travail des auteurs qui ont accepté la rédaction des textes que vous trouverez dans cette nouvelle édition, ou en ligne sur le site des JFHOD, puis sur le site de la FMC-HGE. Le programme élaboré par l'Association de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastroentérologie (FMC-HGE) tente chaque année de répondre à vos besoins d'amélioration continue des pratiques dans un monde de connaissances médicales en constante évolution. Les experts de chaque domaine ont donc, depuis des mois, préparé ces textes de synthèse et les présentations orales auxquelles vous pourrez assister lors du congrès. La réalisation de cet ouvrage a nécessité une relecture attentive et des échanges nombreux entre les auteurs et les membres du Conseil d'Administration afin que les textes du Post'U répondent aux objectifs de pédagogie, de rigueur scientifique et soient adaptés à nos pratiques médicales quotidiennes. Je souhaite ainsi remercier l'ensemble des auteurs et des membres du Conseil d'Administration qui, par le travail réalisé ensemble depuis plusieurs mois, contribuent au partage de connaissances, indispensable à notre profession.

Au cours de l'année écoulée, nous avons également débuté une refonte de notre site internet afin de vous permettre une navigation plus efficace avec un accès priorisé aux textes les plus récents d'une thématique. Nous espérons que cela facilitera vos prochaines recherches sur notre site. Nous pérennissons par ailleurs la banque de QCU qui vous permet de vous évaluer régulièrement.

Nous avons par ailleurs le plaisir de vous offrir la possibilité de valider votre programme de DPC en participant à des ateliers ou des parcours pédagogiques, lors des JFHOD, élaborés en partenariat avec les sociétés savantes et le CEFA-HGE, notre organisme d'accréditation.

Cette année encore, nous vous proposons un programme débutant dès le jeudi matin et s'étendant jusqu'au dimanche matin afin d'aborder tous les thèmes de notre grande spécialité. Une session sur les innovations en hépato-gastroentérologie et oncologie vient compléter ce programme. Les 9 ateliers, comme les années précédentes, seront répartis sur 3 jours, pour vous permettre d'assister à un plus grand nombre de conférences. La formation médicale continue nécessite des échanges interactifs, facilités par le format des ateliers. Nous vous y attendons nombreux pour des discussions enrichissantes et un partage d'expériences. L'interactivité est également possible lors des conférences en grand amphithéâtre grâce à l'application des JFHOD et nous vous invitons ainsi à participer aux pré et post tests ainsi qu'à l'évaluation des sessions auxquelles vous aurez assisté et à l'élaboration du programme de l'année prochaine en proposant les thèmes que vous souhaitez voir traiter.

Nous sommes fiers d'avoir obtenu à deux reprises la qualification Qualiopi pour la catégorie « actions de formation », grâce à vos retours sur l'efficience de nos programmes de formation et la participation aux différents questionnaires que nous vous adressons lors des JFHOD ou par nos enquêtes en ligne. Nous souhaitons améliorer encore l'adéquation entre vos attentes et nos programmes grâce à vos réponses et espérons donc avoir une participation toujours plus nombreuse à ces enquêtes. La précédente qualification a été obtenue grâce à la ténacité de l'ensemble du bureau, avec une mention spéciale pour l'énergie de notre past-président Gilles Macaigne et de Pascale Rouvière, qui contribue amplement, et toujours avec enthousiasme à l'amélioration des pratiques de notre association. Je profite également de cet éditorial pour remercier Catherine Brezault et Jean-Michel Didelot pour leurs travail et complicité au sein du bureau.

Nous avons, pour plusieurs membres du Conseil d'Administration, eu la chance d'accompagner les jeunes hépato-gastroentérologues lors des JFHOD et des congrès européens de notre spécialité. Leur mission était de rédiger des brèves scientifiques envoyées par message électronique aux médecins inscrits au site de la FMC-HGE puis publiées dans le Post'U Junior. La qualité de leur travail, leur excellent état d'esprit lors de ces déplacements et leur enthousiasme, nous ont enchantés.

J'aimerais terminer cet éditorial par un message aux Hépato-gastroentérologues désireux de participer à cette belle aventure qu'est la FMC-HGE. Fin 2025, une partie de notre Conseil d'Administration sera renouvelée. Si vous souhaitez participer à cette transmission des connaissances ainsi qu'à l'élaboration des programmes, dans un environnement de travail convivial et riche en enseignements, vous êtes un excellent candidat pour rejoindre à votre tour la FMC-HGE ! Nous comptons sur vous !

Au nom de l'ensemble des membres du Conseil d'Administration de la FMC-HGE, je vous souhaite d'excellentes JFHOD et une bonne lecture de ce Post'U 2025 !

Docteur Christine Lefort
Présidente de la FMC



Sommaire ➤

SESSION CANCÉROLOGIE

Modérateurs : Catherine BREZAULT, Aziz ZAANAN et Jean-Baptiste BACHET

15

Questions à choix unique	17
Indications de la TEP au FDG en cancérologie digestive	23
Myriam WARTSKI (Paris)	
• Connaître les principes et les modalités pratiques	
• Connaître les indications pour le bilan initial des cancers digestifs	
• Connaître les indications pour le suivi des cancers digestifs	
• Connaître les limites et «non-indications»	
Cancers de primitif indéterminé : quelle prise en charge en 2025 ?	33
Sarah WATSON (Paris)	
• Connaître la définition et l'épidémiologie	
• Connaître les apports de la biologie moléculaire	
• Connaître les perspectives de l'intelligence artificielle	
• Connaître la prise en charge thérapeutique	
Traitements ablatifs/chirurgicaux des métastases hépatiques du cancer colorectal : quelles sont les indications et limites ?	39
Olivier SCATTON (Paris)	
• Connaître les différentes classes de résécabilité	
• Connaître les différentes possibilités de traitement chirurgical	
• Connaître les différentes modalités de traitement loco-régional non chirurgical	
• Connaître les possibilités de stratégies combinées	
Place des RCP moléculaires en cancérologie digestive	45
Géraldine PERKINS (Rennes)	
• Connaître les indications de RCP moléculaire en cancérologie digestive	
• Connaître les prérequis pour inscrire un dossier en RCP moléculaire	
• Connaître les apports de la biologie moléculaire	
• Connaître l'impact des RCP moléculaires sur la prise en charge des patients	
Tumeurs neuroendocrines pancréatiques	51
Thomas WALTER (Lyon)	
• Connaître le bilan pré-thérapeutique	
• Connaître la classification anatomopathologique selon l'OMS	
• Connaître les indications du traitement chirurgical et endoscopique	
• Connaître les différents traitements systémiques et leurs indications	

SESSION SYNTHÈSES DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

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

63

Questions à choix unique	65
Apport du microbiote dans le traitement de certaines pathologies digestives (Recommandations de l'Association Américaine de Gastroentérologie)	69
Philippe SEKSIK (Paris)	
Prise en charge du carcinome hépatocellulaire (Recommandations Association Française d'Études du Foie 2024)	77
Charlotte COSTENTIN (Grenoble)	
Place des bio-marqueurs dans la prise en charge de la maladie de Crohn (Recommandations de l'Association Américaine de Gastroentérologie 2023)	91
Marie DOUBREMELLE (Angers)	
Recommandations sur la prise en charge des TIPMP (consensus international 2024)	97
Diane LORENZO (Marseille)	
Ischémie mésentérique aiguë (Recommandations européennes des sociétés vasculaires)	105
Alexandre NUZZO (Clichy-la-Garenne)	

ATELIERS

117

Entretien motivationnel en médecine : quand bienveillance rime avec efficience	119
Marlène LAVAL (Montpellier), Aurore BARON (Corbeil Essonnes)	
• Connaître l'intérêt de l'entretien motivationnel en pratique clinique	
• Savoir se positionner dans une attitude empathique et d'acceptation inconditionnelle (savoir-être)	
• Acquérir les techniques de l'entretien motivationnel, notamment l'écoute active (savoir faire)	
• Utiliser l'entretien motivationnel pour accompagner les patients dans un processus de changement	
Prise en charge des métastases atypiques des cancers digestifs	123
Diane GOÉRÉ (Paris), Lambros TSELIKAS (Villejuif), Delphine ANTONI (Strasbourg), Jean-Baptiste BACHET (Paris)	
• Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases ovariennes, surrénales et ganglionnaires lombo-aortiques	
• Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases osseuses	
• Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases cérébrales	
Maladie stéatosique du foie : enfin du nouveau !	135
Thomas MOUILLOT (Angers), Corinne BONNY (Beaumont)	
• Connaître la physiopathologie et identifier les cibles thérapeutiques	
• Savoir optimiser la prise en charge hygiéno-diététique	
• Connaître les options thérapeutiques médicamenteuses, leurs modalités d'utilisation	
• Connaître les indications et les modalités de la chirurgie bariatrique	
• Savoir évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques	

SESSION COLOPROCTOLOGIE

Modérateurs : Pauline ROUMEGUÈRE, Jean-Michel DIDELOT, Véronique VITTON

145

Questions à choix unique	147
Violences sexuelles et anus : de la description au guide pratique médico-légal	151
Anne-Laure TARRERIAS (Paris)	
• Savoir identifier les lésions traumatiques sexuelles anales de l'adulte et les particularités pédiatriques	
• Connaître les examens paracliniques à prescrire	
• Savoir signaler à l'autorité judiciaire en cas d'abus sexuel	
• Savoir répondre à une réquisition judiciaire	
La toxine botulique en coloproctologie : quel intérêt en pratique quotidienne ?	161
Véronique VITTON (Marseille)	
• Connaître le mécanisme d'action de la toxine botulique et les spécialités disponibles	
• Connaître les indications en coloproctologie	
• Savoir sélectionner les patients éligibles	
• Connaître les modalités pratiques d'utilisation	
• Connaître les résultats attendus en fonction des indications thérapeutiques et les effets indésirables	
Tout savoir sur la rééducation abdomino-périnéale	169
Damien SOUDAN (Saint-Herblain)	
• Connaître les indications de la rééducation abdomino-périnéale et savoir identifier les patient(e)s pouvant en bénéficier	
• Connaître les méthodes	
• Connaître les résultats	
• Savoir prescrire	
• Savoir quand arrêter	
Constipation de transit réfractaire et chirurgie	183
Guillaume MEURETTE (Genève - Suisse)	
• Savoir définir le caractère réfractaire d'une constipation de transit	
• Connaître le bilan indispensable avant chirurgie	
• Connaître les différentes options chirurgicales	
• Connaître leurs indications et contre-indications	
• Connaître leurs résultats	
Dépistage de la dysplasie anale et du carcinome épidermoïde du canal anal	191
Isabelle ETIENNEY (Paris)	
• Connaître les populations à haut risque de carcinome épidermoïde du canal anal à dépister et l'incidence de la pathologie	
• Connaître l'anuscopie haute résolution, son principe, ses modalités et ses limites	
• Connaître les autres outils du dépistage	
• Connaître les modalités du dépistage et ses résultats	
• Connaître les nouvelles recommandations 2024 de suivi des patients vivant avec le VIH	

SESSION MICI

Modérateurs : Stéphane NANCEY, Philippe AYGALENQ, Jérôme FILIPPI et Stéphane NAHON

201

Questions à choix unique	203
Rectite réfractaire	209
Catherine LE BERRE (Nantes)	
• Savoir reconnaître une rectite réfractaire	
• Savoir évaluer son retentissement	
• Connaître la stratégie thérapeutique	
• Connaître les modalités de suivi	
Inhibiteurs de Janus kinase dans les MICI	219
Nicolas MATHIEU (Grenoble)	
• Connaître les molécules disponibles, leurs spécificités et leurs singularités	
• Connaître les critères de choix d'un inhibiteur de JAK et savoir évaluer le rapport bénéfice-risque	
• Connaître les données d'efficacité et leur profil de tolérance	
• Connaître le bilan pré-thérapeutique et le suivi sous traitement	
Biothérapies ciblant l'interleukine-23 dans les MICI	231
Thierry PAUPARD (Dunkerque)	
• Connaître les molécules disponibles, leurs indications et leurs modalités de prescription	
• Connaître l'efficacité des anti-IL-23 et leur profil de tolérance	
• Connaître leur positionnement dans la stratégie thérapeutique	
Optimiser une biothérapie avant de conclure à son échec	247
Xavier TRÉTON (Neuilly sur Seine)	
• Savoir optimiser une biothérapie (intensification/combothérapie) en fonction des objectifs à atteindre	
• Connaître les modalités et les délais d'évaluation d'une optimisation de biothérapie	
• Connaître les résultats d'efficacité et le profil de tolérance d'une optimisation de biothérapie	
• Connaître les situations cliniques après optimisation justifiant un changement de traitement avancé	
Détection et traitement de la dysplasie colorectale dans les MICI	255
Lucine VUITTON (Besançon)	
• Connaître les particularités de la dysplasie associée aux MICI	
• Connaître les situations à risque	
• Connaître les modalités pratiques de dépistage	
• Savoir reconnaître les lésions élémentaires à risque et connaître leur traitement	
• Connaître les modalités de surveillance	

SESSION ENDOSCOPIE

Modérateurs : David BERNARDINI, Christine LEFORT et Jean-Christophe SAURIN

261

Questions à choix unique	263
Diagnostic et prise en charge des anomalies anatomiques des voies biliaires	267
Pierre-Antoine SORET (Paris)	
• Connaître les principales malformations	
• Connaître les variations anatomiques d'intérêt	
• Connaître les modalités diagnostiques	
• Connaître les indications et les modalités de traitement	
• Connaître les indications et les modalités de surveillance	
Dilatation du tube digestif en endoscopie (hors troubles moteurs) : quelles méthodes, quels résultats, quels risques ?	279
Jonathan LÉVY (Toulouse)	
• Connaître les différentes modalités techniques et leurs indications	
• Connaître les contre-indications	
• Connaître la définition d'une sténose réfractaire	
• Savoir diagnostiquer et prendre en charge les complications	
VIDEO SESSION : Radiofréquence pancréatique : quand la proposer ?	285
Jean-Philippe RATONE (Marseille)	
• Connaître les principes de cette technique	
• Connaître les indications actuelles et à venir	
• Connaître les risques de complications	
• Connaître les modalités d'évaluation et de surveillance	
Antibioprophylaxie en endoscopie digestive – Recommandation de la SFED 2024	289
David KARSENTI (Paris)	
• Connaître les risques liés aux patients et à leurs comorbidités	
• Connaître les risques liés à la procédure	
• Savoir classer les actes à haut et bas risque infectieux	
• Connaître les schémas de prescriptions	
Comment prévenir la pancréatite aiguë post-cathétérisme rétrograde endoscopique ?	301
Marion SCHAEFER (Nancy)	
• Connaître la fréquence et la gravité de la pancréatite aiguë (PA) post cathétérisme rétrograde endoscopique (CPRE)	
• Connaître les facteurs de risque de la PA post-CPRE	
• Connaître les modalités de la prévention endoscopique	
• Connaître les modalités de la prévention médicale et leurs contre-indications	
VIDEO SESSION : Résection à l'anse froide : jusqu'où peut-on aller ?	309
Timothée WALLENHORST (Rennes)	
• Connaître les indications et les limites selon la localisation et la taille de la lésion	
• Connaître les modalités techniques	
• Connaître les critères anatomopathologiques attendus et les modalités de surveillance	
• Connaître les risques spécifiques	

SESSION INNOVATION

Modérateurs : Véronique VITTON, Charlotte COSTENTIN, François MION, Patrice PIENKOWSKI

313

Questions à choix unique	315
ADN tumoral circulant (ADNtc) : aujourd'hui, demain ?	319
Julien TAIEB (Paris)	
• Connaître la nature et l'origine de l'ADNtc	
• Connaître les différentes méthodes d'analyse de l'ADNtc	
• Connaître l'intérêt théorique de l'ADNtc et la notion de maladie résiduelle minimale (MRD)	
• Connaître l'impact potentiel dans le traitement et le suivi	
Les nouveaux outils de prise en charge en proctologie	327
Nadia FATHALLAH (Paris)	
• Connaître le principe, les indications et les limites de l'anuscopie haute résolution	
• Connaître les indications, les bénéfices et les complications du laser	
• Connaître les indications, les bénéfices et les complications de la radiofréquence	
Techniques innovantes en endoscopie : sutures, by pass	339
Jean-Michel GONZALEZ (Marseille)	
• Connaître le matériel disponible	
• Connaître les indications et les résultats	
• Connaître les modalités de prise en charge	
• Connaître les modalités de réalisation technique	
• Connaître les modalités de surveillance	
Innovation en hépatologie : Thrombose portale chronique compliquée, pourquoi ne pas recanaliser ?	349
Louis d'ALTEROCHE (Tours)	
• Connaître les indications de la recanalisation	
• Connaître l'évaluation pré-thérapeutique et les contre-indications	
• Connaître les modalités pratiques	
• Connaître les complications et la surveillance post-interventionnelle	

ATELIERS

357

Douleur anale aiguë : déjouer les pièges pour bien traiter	359
Mélanie DRAULLETTE (Paris), Pauline ROUMEGUÈRE (Bordeaux)	
• Savoir évoquer un diagnostic dès l'interrogatoire	
• Savoir traiter une fissure anale aiguë	
• Savoir traiter une thrombose hémorroïdaire selon la forme et le terrain	
• Savoir identifier et traiter un abcès anal (même en consultation)	
• Savoir évoquer une proctalgie fugace et connaître la prise en charge	
Responsabilité médicale : cas pratiques	365
Renaud de LAUBIER (Marseille), Germain DECROIX (Villejuif), Jean Michel DIDELOT (Montpellier)	
• Connaître les différents types de procédures juridiques	
• Connaître l'état des lieux de la sinistralité en gastroentérologie	
• Savoir informer avant une prescription médicamenteuse ou un geste technique en gastroentérologie	
• Connaître la responsabilité dans la transmission d'informations (gestion des courriers, mails, appels téléphoniques, télécultations, plateformes en ligne)	
• Savoir annoncer un dommage associé aux soins	
Pathologies fonctionnelles oesophagiennes : quelles explorations envisager ?	373
Célia GOYNOU (Lyon), François MION (Lyon)	
• Connaître la définition du reflux résistant aux IPP	
• Savoir quand proposer une nouvelle endoscopie haute	
• Connaître la démarche diagnostique en cas de symptômes évocateurs de reflux persistants sous IPP	
• Connaître la démarche diagnostique en cas de suspicion de troubles moteurs	

Entéro-IRM et vidéo-capsule dans les MCI : tout savoir en 1H15 ! 379

Arnaud BOURREILLE (Nantes), **Anne-Marie ZAGDANSKI** (Paris), **Philippe AYGALENQ** (Grasse)

- Connaître leur place et leur complémentarité
- Connaître les modalités de préparation et de réalisation
- Connaître les critères de qualité attendus du compte-rendu
- Connaître les éléments essentiels d'interprétation : anatomie normale, lésions élémentaires de la maladie de Crohn grêlique

SESSION HÉPATOLOGIE

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

383

Questions à choix unique 385

Syndrome de chevauchement (Overlaps syndrome) : quand l'évoquer, comment le confirmer et le traiter ? 389

Domitille ERARD (Lyon)

- Savoir évoquer un syndrome de chevauchement
- Connaître l'histoire naturelle et le pronostic
- Connaître les indications de la ponction biopsie hépatique et les critères diagnostiques
- Savoir reconnaître une forme sévère
- Connaître les modalités des traitements et de surveillance

Médicaments et cirrhose : bon usage, précautions d'emploi et interdits 397

Lucy MEUNIER (Montpellier)

- Connaître les risques et les précautions d'usage des médicaments antalgiques
- Savoir utiliser les différentes classes d'anticoagulants et anti agrégants
- Savoir utiliser les différentes classes de traitements anti-diabétiques et hypolipémiants
- Connaître les règles de bon usage des antibiotiques
- Connaître les règles de bon usage des psychotropes

Déficit en alpha 1 antitrypsine : une pathologie pas si rare... 411

Mathias RUIZ (Lyon)

- Savoir évoquer un déficit en alpha 1 antitrypsine
- Connaître la démarche diagnostique
- Savoir mener l'enquête génétique
- Connaître et savoir dépister les atteintes respiratoires associées
- Connaître les modalités du traitement et de la surveillance

Parasitoses hépatiques 419

Philippe REY (Ollioules)

- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter les échinococcoses
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter un abcès amibien hépatique
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter une bilharziose
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter une leishmaniose
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter les distomatoses hépatiques

Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et prise en charge 433

Marika RUDLER (Paris)

- Connaître la physiopathologie, les facteurs favorisants et savoir comment prévenir l'encéphalopathie hépatique
- Savoir mener l'enquête diagnostique
- Connaître les enjeux pronostiques
- Connaître les options thérapeutiques et les modalités de surveillance

SESSION GASTRO ENTÉROLOGIE

Modérateurs : Frédéric HELUWAERT, Christine LEFORT et Antoine de LEUSSE

445

Questions à choix unique 447

Colites aiguës graves bactériennes en l'absence d'immunodépression 453

Nicolas BENECH (Lyon)

- Connaître les principales bactéries à potentiel pathogène et leur épidémiologie
- Connaître les critères de gravité
- Connaître le bilan à réaliser devant une colite aiguë grave
- Connaître la prise en charge thérapeutique et ses mesures complémentaires (Isolement -DO)
- Connaître les complications des colites aiguës graves

Hernies Hiatales : diagnostic, complications et place de la chirurgie 463

Régis FARÀ (Marseille)

- Connaître les critères diagnostiques
- Connaître leurs mécanismes physiopathologiques
- Connaître les symptômes et les complications des différentes hernies hiatales
- Connaître la prise en charge thérapeutique et la place de la chirurgie

Pathologies de la vésicule biliaire hors lithiasè : cholécystite alithiasique, polypes, cancer 471

Jean-Christophe VALATS (Montpellier)

- Connaître les différentes pathologies de la paroi vésiculaire
- Savoir proposer les examens utiles pour caractériser les lésions de la paroi vésiculaire
- Connaître la sémiologie radiologique et échoendoscopique de ces lésions
- Connaître les facteurs de risque de la cholécystite alithiasique et savoir proposer le traitement spécifique
- Connaître les modalités de suivi et les indications opératoires pour les lésions de la paroi vésiculaire

Prise en charge de l'halitose, quelle place pour le gastro-entérologue ? 481

Antoine de LEUSSE (Lyon)

- Connaître la physiopathologie de l'halitose
- Connaître la démarche diagnostique
- Savoir limiter les examens complémentaires
- Connaître les différentes options thérapeutiques

Constipation chronique de l'adulte : quand évoquer les causes digestives rares 489

Francisca JOLY (Clichy-la-Garenne)

- Connaître les différentes pathologies responsables de constipation
- Savoir reconnaître les situations cliniques devant les faire évoquer
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les modalités de prise en charge thérapeutique

ATELIERS 499

Caractérisation et traitement des lésions muqueuses superficielles gastriques 501

Bertrand BRIEAU (Nantes), **Christine LEFORT** (Biarritz)

- Connaître les critères qualité d'une endoscopie haute
- Savoir identifier les lésions superficielles
- Savoir les caractériser
- Savoir proposer le traitement adapté
- Connaître les modalités de surveillance

Hémostase endoscopique per et post-résection : que faut-il faire ou ne pas faire ? 507

Martin DAHAN (Pessac), **David BERNARDINI** (Aubagne)

- Connaître les facteurs de risque d'hémorragie immédiate et retardée
- Connaître les techniques d'hémostase
- Connaître les indications d'un traitement préventif et leurs limites
- Connaître les techniques de recours en cas d'échec

CANCÉROLOGIE



CANCÉROLOGIE



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Indications de la TEP au FDG en Cancérologie digestive

Myriam WARTSKI (Paris)

● Question 1

Question à choix unique :

1 seule réponse exacte

- A. Dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal, la TEP FDG est indiquée en cas d'imagerie morphologique équivoque de métastases.
- B. En cas de métastases hépatiques connues et résécables, programmer un examen TEP FDG est inutile.
- C. La TEP FDG n'est pas plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les sites de récidives du cancer colorectal, en cas d'augmentation de l'ACE.
- D. La TEP FDG est indispensable dans le bilan d'extension d'un cancer pancréatique.

● Question 2

Question à choix unique :

1 seule réponse exacte

- A. La TEP FDG a une excellente valeur prédictive négative pour la détection de l'atteinte ganglionnaire du cancer du canal anal.
- B. La TEP FDG a une faible valeur prédictive négative pour l'évaluation de la maladie résiduelle après radiochimiothérapie ou pour la détection de la récidive du cancer du canal anal.
- C. Dans le cadre de la suspicion de récidive du cancer du canal anal, une TEP FDG négative (réponse métabolique complète) ne permet pas d'éviter les biopsies.
- D. La TEP FDG n'est pas indiquée dans le bilan pré thérapeutique du cancer du canal anal.

● Question 3

Question à choix unique :

1 seule réponse fausse

- A. La TEP FDG n'est pas indiquée dans le bilan d'extension de l'adénocarcinome pancréatique.
- B. La TEP FDG présente de bonnes performances pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique auto immune et adénocarcinome pancréatique.
- C. Une intolérance au glucose est fréquemment rencontrée dans l'adénocarcinome du pancréas et risque de diminuer les performances de la TEP FDG.
- D. L'intérêt de la TEP FDG pour évaluer la réponse tumorale aux traitements pour les cancers du pancréas localisés est en cours d'évaluation.

→ Cancers de primitif indéterminé : quelle prise en charge en 2025 ?

Sarah WATSON (Paris)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Concernant l'épidémiologie des cancers primitifs indéterminés (CPI), quelle est la réponse vraie ?

- A. L'incidence des CPI augmente depuis plusieurs décennies.
- B. Les CPI représentent 2 à 3 % des décès par cancer.
- C. La médiane de survie globale des CPI de pronostic favorable est inférieure à un an.
- D. Les CPI de pronostic défavorable représentent une minorité des cas de CPI.
- E. Les CPI de pronostic défavorable ont une présentation clinique et anatomopathologique ne permettant pas de suggérer une quelconque origine tissulaire.

● Question 2

Concernant le bilan pré-thérapeutique des CPI, quelle est la réponse vraie ?

- A. Les explorations endoscopiques digestives ne sont pas recommandées.
- B. Une consultation d'oncogénétique doit être réalisée.
- C. L'analyse anatomopathologique n'est pas nécessaire en cas de certitude diagnostique car le traitement est urgent.
- D. Les examens de biologie moléculaire ont pour objectif d'aider à identifier l'origine tissulaire probable ou des altérations moléculaires cibles.
- E. Il faut attendre le résultat des examens de biologie moléculaire pour débuter le traitement.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

Concernant la prise en charge thérapeutique des CPI, quelle est la réponse vraie ?

- A. Les CPI de pronostic favorable doivent être traités par chimiothérapie empirique.
- B. Il n'y a aucune place pour la chirurgie dans les CPI de pronostic défavorable.
- C. Les thérapies ciblées n'ont pas montré de bénéfice dans la prise en charge des CPI de pronostic défavorable.
- D. Les traitements guidés par la biologie moléculaire ont récemment montré une augmentation de la survie dans les CPI de pronostic défavorable.
- E. En deuxième ligne de traitement des CPI de pronostic défavorable, le standard est un traitement antiPD1/PD-L1.

1 seule
réponse
exacte

→ **Traitement ablatif/chirurgical des métastases hépatiques du cancer colorectal : quelles sont les indications et limites ?**

Olivier SCATTON (Paris)

1 seule réponse fausse

● **Question 1**

Parmi les propositions suivantes, laquelle est fausse ?

- A. Le volume de foie nécessaire après hépatectomie chez un malade qui a reçu une chimiothérapie doit être d'au moins 30 %.
- B. La résécabilité est idéalement évaluée par un chirurgien hépato-biliaire.
- C. La cause la plus fréquente de non-résécabilité est l'insuffisance de volume de foie restant.
- D. Opérer un malade résécable lui permet un gain de survie d'au moins 50 % à 5 ans par rapport à la chimiothérapie seule.
- E. Le risque de mortalité de la chirurgie est compris entre 1 et 3 % à 3 mois.

● **Question 2**

Parmi les stratégies chirurgicales de métastases hépatiques résécables :

- A. On peut proposer une stratégie d'épargne parenchymateuse y compris en y associant des destructions par radiofréquence en per opératoire.
- B. On peut proposer une approche par cœlioscopie ou robot assistée.
- C. On peut proposer une stratégie en deux temps.
- D. L'intervention de ALPPS est une stratégie en deux temps accélérée.
- E. La double embolisation portale et veineuse hépatique est moins efficace que la ligature portale ou l'embolisation portale.

1 seule réponse fausse

● **Question 3**

Parmi ces propositions, une seule est fausse concernant les métastases hépatiques :

- A. La transplantation est une option même en cas de métastase unique pulmonaire associée.
- B. La chimiothérapie intra artérielle pourrait diminuer le risque de récidive locale après chirurgie.
- C. La radiofréquence ou la destruction par micro-onde est une alternative à la chirurgie lorsque le nombre de lésions est compris entre 1 et 3 et dont le diamètre reste inférieur à 3 cm idéalement.
- D. La greffe permet un taux de survie globale à 5 ans de 70 %, supérieur à la chimiothérapie seule.
- E. Le premier site de récidive après greffe hépatique est le poumon.

1 seule réponse fausse

→ Place des RCP moléculaires en cancérologie digestive

Géraldine PERKINS (Rennes)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Parmi ces profils, quel patient devrait être présenté en RCP moléculaire ?

- A. Patient de 85 ans, présentant un cancer du pancréas métastatique avec mutation KRAS G12R.
- B. Patiente de 50 ans présentant un cancer colorectal métastatique RAS et BRAF sauvages, MSS, sans amplification de HER2.
- C. Patient de 60 ans présentant un cholangiocarcinome métastatique avec fusion FGFR2.
- D. Patient de 45 ans présentant un cancer de l'œsophage métastatique, en altération de l'état général PS=3.
- E. Patiente de 75 ans présentant un cancer gastrique MSI.

● Question 2

Quelle est l'affirmation vraie ?

- A. Le plan France Médecine génomique 2025 ne permet pas de séquençage du génome tumoral.
- B. Seule la disponibilité de matériel tumoral congelé permet une présentation en RCP moléculaire.
- C. L'ADN tumoral circulant n'a aucune application en oncologie digestive.
- D. La médecine de précision apporte un bénéfice au patient.
- E. Les oncogénéticiens n'ont aucun rôle en RCP moléculaire.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

Les RCPs moléculaires :

- A. Identifient les altérations moléculaires ciblables par des traitements spécifiques.
- B. Favorisent les inclusions dans des essais thérapeutiques.
- C. Aboutissent à une proposition de nouvelle option thérapeutique dans la grande majorité des cas.
- D. Améliorent la survie globale des patients.
- E. Permettent de mieux identifier les cancers de primitifs indéterminés.

1 seule
réponse
fausse

→ Tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Thomas WALTER (Lyon)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

1. Quelle est la bonne réponse concernant la caractérisation initiale des tumeurs neuroendocrines pancréatiques :

- A. Elles sont par définition toutes bien différencierées et de Ki67≤20 %.
- B. Les deux syndromes sécrétaires les plus fréquemment observés sont l'insulinome et le glucagonomie.
- C. L'IRM hépatique est plus sensible que le scanner pour détecter les métastases hépatiques.
- D. La TEP-scan à réaliser en 1re intention est la TEP-scan à la FDOPA.
- E. La pente évolutive de la tumeur n'est pas prise en considération.

1 seule
réponse
exacte

● Question 2

2. Quelle est la bonne réponse concernant le traitement curatif d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNE-p) :

- A. La destruction d'un insulinome par radiofréquence sous échoendoscopie est le plus souvent efficace.
- B. Un curage ganglionnaire n'est pas nécessaire pour une TNE-p non fonctionnelle de grade 1.
- C. Un traitement chirurgical curatif n'est plus une option en cas de TNE-p métastatique.
- D. Un traitement adjuvant est habituellement nécessaire après un traitement curatif chirurgical.
- E. La chirurgie d'une TNE-p <2 cm est habituellement recommandée en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

3. Quelle est la bonne réponse concernant le traitement des formes métastatiques d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNE-p) :

- A. Les traitements loco-régionaux du foie (radiofréquence, embolisation, chirurgie) ne sont pas des options en cas de TNE-p métastatiques.
- B. Les analogues de la somatostatine ne sont pas donnés pour une TNE-p de grade 2.
- C. Les TNE-p de grade 1 ne sont pas chimiosensibles.
- D. La radiothérapie interne vectorisée n'est pas efficace dans les TNE-p de grade 3.
- E. Il existe au moins deux thérapies ciblées différentes remboursées en France.



Indications de la TEP au FDG en cancérologie digestive

 Myriam WARTSKI

 Service de Médecine Nucléaire - Hôpital Cochin-AP HP, 123 boulevard de Port Royal, 75014 Paris
 myriam.wartski@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes et les modalités pratiques
- Connaître les indications pour le bilan initial des cancers digestifs
- Connaître les indications pour le suivi des cancers digestifs
- Connaître les limites et «non-indications»

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteure n'a pas déclaré de lien d'intérêt

MOTS-CLÉS

Cancers digestifs, TEP au FDG, Imagerie métabolique

ABRÉVIATIONS

TEP : tomographie à émission de positons ; FDG : Fluorodéoxyglucose

Introduction

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie métabolique aujourd'hui incontournable en cancérologie. Les machines TEP sont des équipements de Médecine Nucléaire qui ont connu des améliorations technologiques considérables ces dernières années (déTECTeurs, numérisation, étendue du champ de vue) permettant une amélioration considérable de la sensibilité de détection et de la résolution spatiale. Bien que de nombreux traceurs TEP soient actuellement en phase de recherche clinique et de développement, nous parlerons ici essentiellement des examens TEP au fluorodéoxyglucose (FDG), pour lequel les indications sont aujourd'hui reconnues et validées. Le FDG entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules cancéreuses. La TEP est aujourd'hui un outil essentiel en cancérologie digestive, dans le cadre du diagnostic initial, du bilan d'extension de la maladie, de l'évaluation thérapeutique et de la détection des récidives. Nous considérerons ici la TEP/TDM, les équipements de TEP/IRM étant aujourd'hui en phase d'évaluation en France.

Nous résumons ici les indications de la TEP FDG dans les principales situations cliniques pour les différents cancers digestifs, en nous basant sur les dernières recommandations

établies et publiées par la Société Française de Médecine Nucléaire, labélisées par la HAS-INCa (Haute autorité de santé et Institut National du Cancer) [1].

Cancers colorectaux

Bilan d'extension initial

La sensibilité de détection des cancers colorectaux par la TEP FDG est excellente, de l'ordre de 90 % [2] et sa spécificité est plus faible car des lésions précancéreuses sont souvent détectées sur la TEP. En effet, les foyers digestifs hypermétaboliques focalisés présents sur un examen TEP au FDG réalisé pour toute indication, correspondent à un taux de 20 % à 46 % d'adénocarcinomes en endoscopie [3, 4]. La sensibilité de la TEP au FDG pour l'évaluation ganglionnaire loco-régionale du cancer colorectal est faible de l'ordre de 50 % [5]. En revanche, pour l'évaluation de l'atteinte métastatique, en particulier hépatique, plusieurs méta-analyses ont retrouvé de très bonnes performances de la TEP au FDG, chez des patients éligibles à une résection hépatique. Dans la méta-analyse de Maffione *et al* [6], portant sur 8 études (484 patients), les valeurs de sensibilité et spécificité par patients de la TEP au FDG étaient toutes deux égales à 93 %. Lorsque la TEP était comparée

à l'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM), la TEP présentait une spécificité plus élevée qu'en TDM ou IRM, (respectivement de 86 %, 81 % et 67 %). En cas de lésions hépatiques considérées comme malignes en imagerie conventionnelle dans le bilan pré-thérapeutique, la TEP FDG permet la recherche de métastases extra-hépatiques et en particulier des lésions pulmonaires, second site métastatique le plus fréquent du cancer colorectal. Les autres sites métastatiques sont les sites osseux, ganglionnaires rétro-péritonéaux et les nodules de carcinose péritonéale. La réalisation de la TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal induit un changement de stade et un changement de stratégie thérapeutique chez environ 30 % des patients [6,7], consistant le plus souvent en l'annulation d'une chirurgie inutile.

La TEP au FDG présente une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection de métastases hépatiques et extra-hépatiques du cancer colorectal.

Lorsqu'il existe une ou des métastases connues et résécables d'un cancer colorectal, la TEP au FDG présente de très bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour la détection d'autres sites métastatiques.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-thérapeutique des cancers colorectaux s'il existe des anomalies suspectes de métastases et dans le contexte de métastases connues et résécables, afin de s'assurer de l'absence d'autres sites métastatiques.

Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive

La TEP FDG ne doit pas être réalisée de façon systématique dans le cadre de la surveillance du cancer colorectal, même pour les patients à haut risque de récidive [8].

Chez des patients présentant une augmentation de l'Antigène carcino-embryonnaire (ACE), la TEP au FDG est plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les sites de récidives [8, 9, 10, 11]. Les sites de récidives les plus fréquents surviennent dans la région pré-sacrée, au niveau de l'anastomose digestive, au niveau ganglionnaire lombo-aortique, au niveau du péritoine. Les récidives hépatiques se situent souvent au niveau des sites de radiofréquence. Dans les situations de normalité du taux d'ACE et de suspicion de récidive clinique et/ou sur les examens d'imagerie morphologique, la TEP au FDG présente également de bonnes performances.

Dans le cas du cancer du rectum, le diagnostic différentiel entre des lésions de fibrose et une authentique récidive dans la région pré-sacrée peut être difficile en TDM et en IRM. Dans l'étude de Bamba *et al.*, la TEP au FDG présentait, pour la détection de récidive locale du cancer du rectum, des valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative, respectivement égales à 95,5 %, 100 %, 100 % et 99,6 % [12].

La TEP FDG ne doit pas être réalisée de façon systématique dans le cadre de la surveillance du cancer colorectal, même pour les patients à haut risque de récidive.

La TEP au FDG est à la fois plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les

sites de récidives du cancer colorectal, en cas d'augmentation de l'ACE.

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité pour détecter une récidive de cancer colorectal, en cas d'imagerie morphologique douteuse.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive en particulier en cas d'ascension isolée de l'ACE chez un patient opéré d'un cancer colorectal.

Dans le contexte de récidive connue et opérable du cancer colorectal, la TEP FDG induit une modification de la stratégie thérapeutique dans une proportion importante de cas.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-opératoire des récidives locales et métastatiques des cancers colorectaux.

Évaluation de la réponse thérapeutique

Évaluation après radiofréquence des métastases hépatiques

Après radiofréquence des métastases hépatiques, la TEP FDG permet d'évaluer la présence de lésion tumorale résiduelle, avec une excellente valeur prédictive négative [13]. L'efficacité du traitement par radiofréquence se traduit en TEP au FDG par une lacune centrale correspondant à la zone traitée avec un pourtour non hypermétabolique. La TEP est à réaliser dans cette indication de façon tardive, au moins 6 semaines après le traitement, du fait des phénomènes inflammatoires qui peuvent induire des hyperfixations réactionnelles.

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour la détection de la récidive ou pour mettre en évidence une lésion résiduelle au niveau des sites de radiofréquence hépatique pour métastases hépatiques du cancer colorectal, avec notamment une excellente valeur prédictive négative.

La TEP au FDG peut être proposée pour la détection de récidive après traitement local des métastases hépatiques.

Évaluation de la réponse au traitement du cancer rectal (Figure 1)

Dans le cancer rectal, la TEP au FDG présente de très bonnes performances, notamment de spécificité pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire des aires iliaques internes, externes et obturatrices, atteintes fréquentes dans les lésions du bas rectum ou les lésions T3-T4 [14].

Les méta-analyses de Maffione *et al.* et Rymer *et al.* [15,16] ont retrouvé de bonnes performances de la TEP FDG pour prédire la réponse histologique complète après radio-chimiothérapie néoadjuvante, permettant d'identifier les bons répondeurs et conduisant certaines équipes à proposer à des patients en réponse métabolique complète, une stratégie attentiste afin d'éviter une chirurgie radicale [17]. Une étude souligne l'intérêt de la réalisation précoce de la TEP FDG pour l'évaluation de la réponse [18].

Figure 1 : TEP préthérapeutique chez une patiente présentant un cancer du rectum :

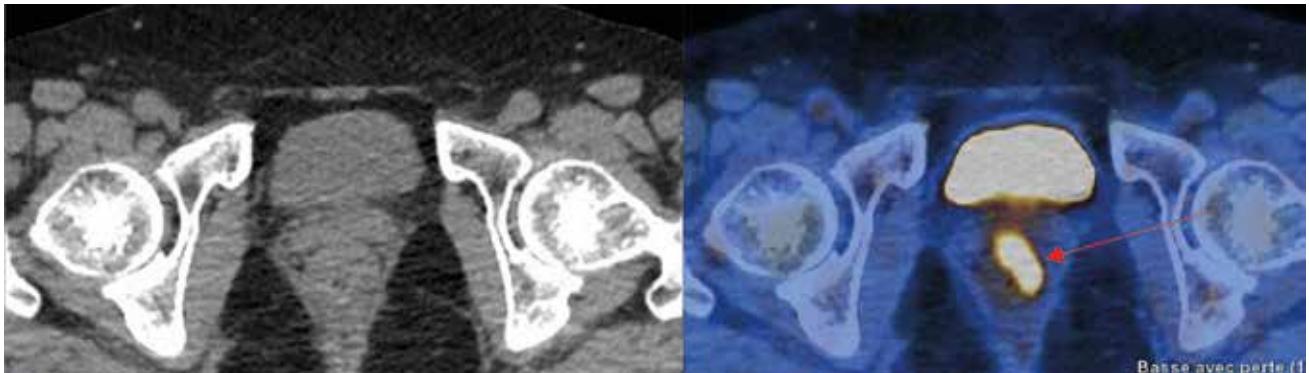


Figure 1a : Lésion hypermétabolique rectale très intense (Standardized Uptake Value : SUV max=9.5), flèche rouge.

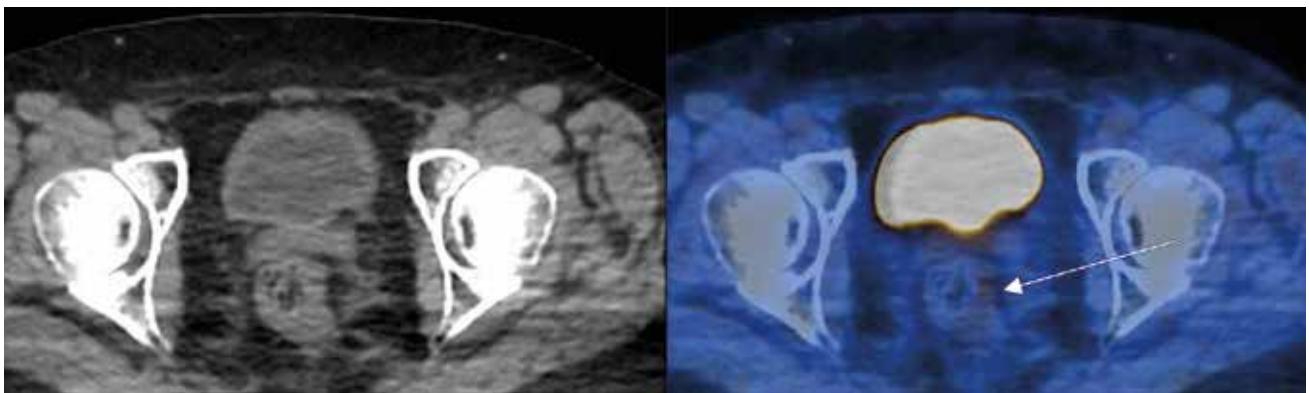


Figure 1b : Réponse métabolique complète sur la TEP de fin de traitement de radiochimiothérapie, flèche blanche.

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité pour évaluer l'efficacité de la radio-chimiothérapie dans le cancer du rectum et identifier les patients qui présentent une réponse complète.

La TEP au FDG peut être proposée à la fin du traitement de radio-chimiothérapie du cancer du rectum pour évaluer la réponse au traitement.

Une atteinte ganglionnaire sur la TEP FDG peut permettre une adaptation des champs de radiothérapie, avec inclusion des aires ganglionnaires pour surimpression.

La TEP au FDG présente de très bonnes performances pour la stadification initiale du cancer du canal anal, aussi bien pour l'atteinte ganglionnaire inguinale et pelvienne que pour l'atteinte métastatique à distance et est recommandée pour la stadification initiale du cancer du canal anal, pour les tumeurs T2-T4N0 et pour toutes les tumeurs N+.

Cancers du canal anal

Bilan d'extension initial

La TEP au FDG présente une sensibilité élevée pour la stadification initiale du cancer du canal anal, aussi bien pour l'atteinte ganglionnaire inguinale et pelvienne que pour l'atteinte métastatique à distance [19]. Les métastases ganglionnaires inguinales, synchrones dans 10 % des cas (16 % pour les tumeurs T3-T4), représentent un facteur péjoratif indépendant de survie dans le cancer du canal anal [20]. Plusieurs études ont retrouvé la haute valeur pronostique du volume tumoral métabolique sur la TEP pré-thérapeutique [21,22], avec un risque de récidive plus élevée chez les patients qui présentaient un volume tumoral métabolique supérieur à 45 ml sur la TEP pré-thérapeutique [22]. La TEP au FDG présente une excellente valeur prédictive négative pour l'atteinte ganglionnaire du cancer du canal anal [23,24].

Évaluation de la réponse thérapeutique et diagnostic de la récidive

La récidive du cancer du canal anal survient chez environ 30 % des patients, 2 ans après la fin du traitement et plus particulièrement chez les patients ayant un stade T initial élevé. Il s'agit le plus souvent de récidives loco-régionales (75 % des cas), suivies des récidives au niveau des régions pré-sacrées et ganglionnaires iliaques (21 %) et plus rarement d'une récidive au niveau des aires ganglionnaires inguinales (4 %) [23]. Les différentes études ont retrouvé une excellente valeur prédictive négative de la TEP au FDG dans l'évaluation de la maladie résiduelle ou la détection de la récidive du cancer du canal anal [24,25]. La grande majorité des récidives locale ou loco-régionale sont traitées par amputation abdomino-périnéale. L'étude Nationale multicentrique récemment publiée, retrouve la valeur pronostique de la TEP FDG sur la survie

sans récidive, la survie post-chirurgie et la survie globale [26]. Les auteurs soulignent que la TEP FDG pourrait être recommandée 4 à 6 mois après la fin de la radio-chimiothérapie chez les patients avec une tumeur localement avancée.

Dans ce contexte d'évaluation thérapeutique après la fin de traitement (4–6 mois après la fin de la radiothérapie ou radio-chimiothérapie), du fait de cette excellente valeur prédictive négative, la TEP peut permettre d'éviter les biopsies en cas de réponse métabolique complète. En effet, les biopsies sont dans ce contexte, non dénuées de complications, surtout après curiethérapie interstitielle, dans un tissu fibreux peu vascularisé, la complication principale étant la nécrose locorégionale qui imposerait une sanction chirurgicale radicale. La négativité de la TEP au FDG réalisée au moins 12 semaines après la fin de traitement d'un cancer du canal anal est corrélée à une meilleure survie sans récidive.

Plusieurs auteurs insistent sur le risque de faux positifs de la TEP au niveau local lorsqu'elle est réalisée trop précocement (un mois) par rapport à la fin du traitement de radio-chimiothérapie, suggérant l'importance de respecter un délai minimum d'au moins 12 semaines après la fin du traitement pour la réaliser. Par ailleurs, dans certains cas de tumeur initiale volumineuse, la lésion peut régresser lentement (parfois jusqu'à 26 semaines après la fin de la radiothérapie).

La TEP FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et en particulier une excellente valeur prédictive négative pour la détection de la maladie résiduelle ou de la récidive du cancer du canal anal.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation thérapeutique à la fin du traitement de radiochimiothérapie dans le cancer du canal anal.

Planification de la radiothérapie

La réalisation d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique apporte une information importante pour la planification des champs de radiothérapie [27]. Certaines équipes ont

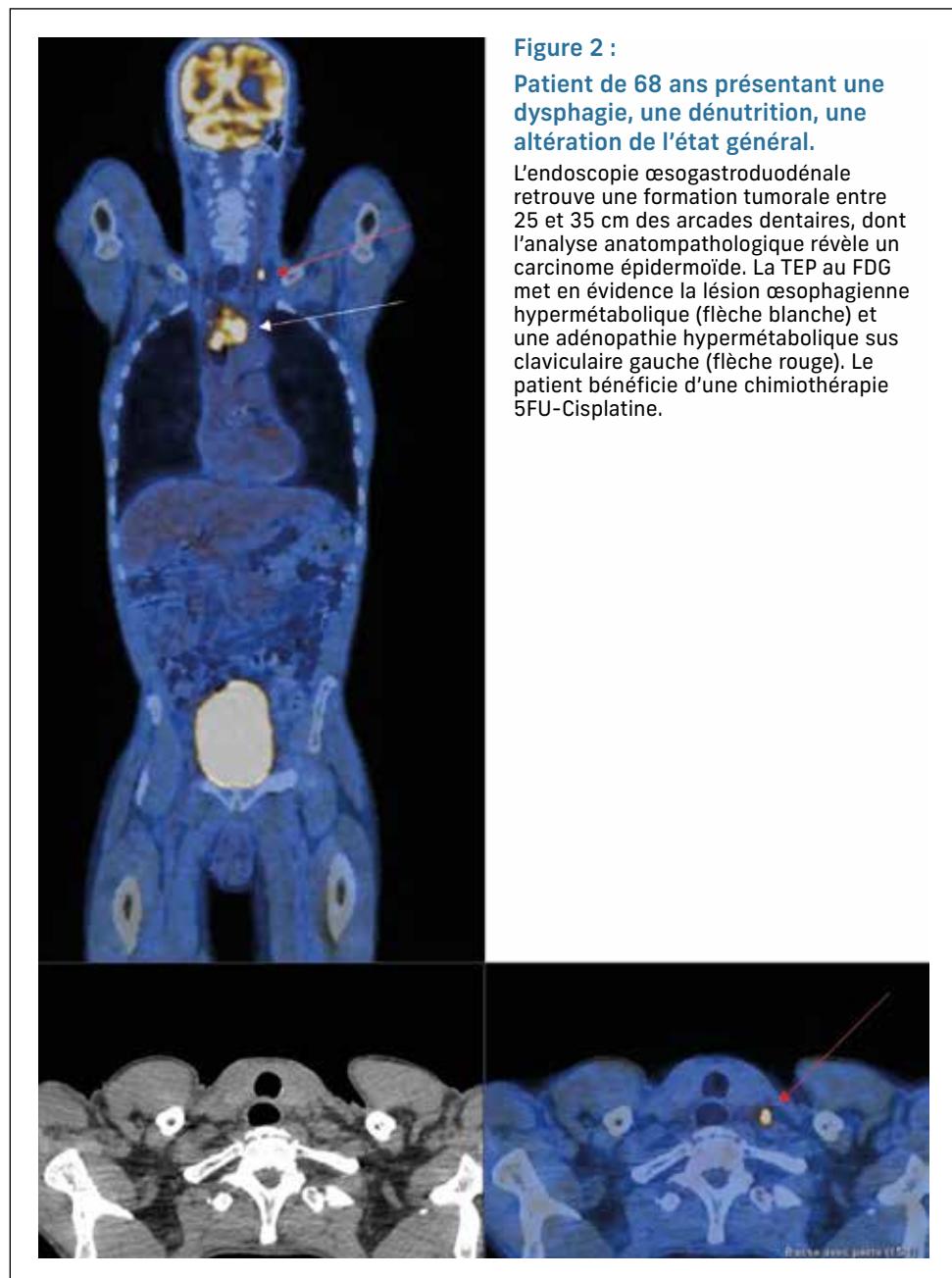


Figure 2 :

Patient de 68 ans présentant une dysphagie, une dénutrition, une altération de l'état général.

L'endoscopie œsogastroduodénale retrouve une formation tumorale entre 25 et 35 cm des arcades dentaires, dont l'analyse anatomopathologique révèle un carcinome épidermoïde. La TEP au FDG met en évidence la lésion œsophagiennne hypermétabolique (flèche blanche) et une adénopathie hypermétabolique sus claviculaire gauche (flèche rouge). Le patient bénéficie d'une chimiothérapie 5FU-Cisplatine.

proposé un complément de dose sur les ganglions positifs en TEP au FDG.

La TEP au FDG peut être proposée pour définir les volumes d'irradiation avant la radiothérapie du cancer du canal anal.

Cancers de l'œsophage

Bilan d'extension initial

Dans le cancer de l'œsophage, la TEP au FDG ne permet pas une évaluation très précise du statut tumoral local, contrairement à l'échographie endoscopique qui permet d'évaluer l'atteinte tumorale en profondeur [28]. La TEP au FDG permet de détecter des atteintes ganglionnaires non à proximité immédiate de la tumeur primitive, soit régionales, soit métastatiques lombo-aortique ou sus claviculaire, de

façon plus performante que la TDM [28, 29]. Les atteintes ganglionnaires les plus fréquentes des cancers de l'œsophage de l'étage thoracique supérieur sont les localisations sus claviculaire, rétro-trachéale et para-trachéale (Figure 2). Pour les cancers de l'œsophage de l'étage thoracique inférieur, les atteintes ganglionnaires les plus fréquentes sont les localisations para-œsophagiennes et les localisations au niveau de l'espace gastro-hépatique. Pour la détection de l'atteinte métastatique à distance, la TEP au FDG présente de meilleures performances que l'imagerie morphologique. Les métastases à distance sont péritonéales, hépatiques et pulmonaires. Chez des patients suspects d'atteinte oligométastatique, la TEP initiale permet d'exclure une atteinte polymétastatique [30]. Après le traitement néoadjuvant, la TEP permet de considérer l'intérêt du traitement local d'une atteinte oligométastatique [30, 31]. Plusieurs études ont également souligné l'intérêt de réaliser un nouvel examen TEP au FDG après la chimiothérapie néoadjuvante, du fait de la possibilité d'apparition de nouvelles métastases dites d'intervalle chez 8 % à 17 % des patients [32].

La TEP au FAPI (Fibroblast activation protein inhibitor), ciblant les protéines en surface des fibroblastes associés au cancer, a montré de bonnes performances pour le bilan d'extension du cancer de l'œsophage [33, 34] et est aujourd'hui réalisée dans le cadre de projets de recherche clinique.

Les modifications de la stratégie thérapeutique induite par la TEP au FDG concernent environ 30 % des patients [35], la TEP permettant de discriminer les patients candidats à une chirurgie ou à l'association radio-chimiothérapie en intention curative des patients chez qui un traitement local ne sera pas possible.

La TEP au FDG permet de détecter des atteintes ganglionnaires et métastatique du cancer de l'œsophage avec de très bonnes performances, souvent supérieures à la TDM

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan d'extension préthérapeutique avant et après le traitement néoadjuvant du cancer de l'œsophage.

Évaluation de la réponse thérapeutique

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour l'évaluation précoce et de fin de radio-chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage.

Évaluation précoce de la radiochimiothérapie

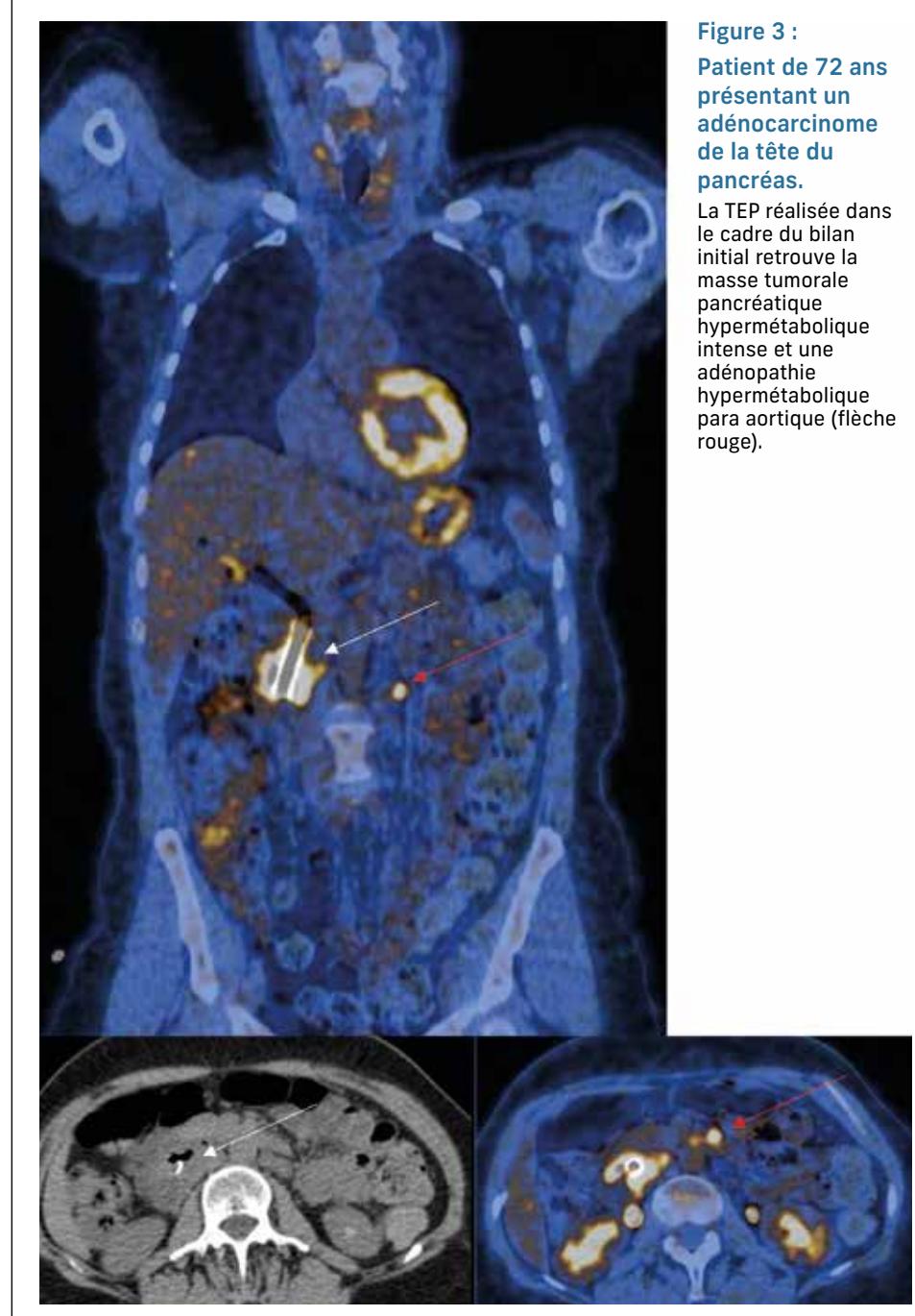
Plusieurs études ont suggéré l'intérêt de la TEP au FDG pour l'évaluation précoce de la réponse après le début du traitement de chimiothérapie [36] ou de radio-chimiothérapie [37] avec des valeurs globalement satisfaisantes de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG.

Évaluation de fin de traitement (Figure 3)

La plupart des études ont mis en évidence des survies globale et sans progression à 2 ans meilleures chez les patients en réponse complète sur la TEP au FDG réalisée 3 mois après la

Figure 3 :
Patient de 72 ans présentant un adénocarcinome de la tête du pancréas.

La TEP réalisée dans le cadre du bilan initial retrouve la masse tumorale pancréatique hypermétabolique intense et une adénopathie hypermétabolique para aortique (flèche rouge).



fin du traitement que chez les non répondeurs [38, 39, 40]. Plusieurs études récentes ont montré que la réponse TEP à la chimiothérapie néo-adjuvante sur la tumeur primitive ou sur les ganglions était liée à une meilleure survie et également à un moindre taux de récidive par rapport aux non répondeurs [41,42]. L'étude la plus récente a montré qu'une diminution de 50% du SUV max sur la tumeur primitive et sur les ganglions était prédictive de la réponse histologique, du taux de récidive et de la survie [42].

La TEP au FDG peut donc être proposée pour l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie ou à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer de l'œsophage.

Planification de la radiothérapie

La TEP au FDG peut aider à la délinéation des volumes de radiothérapie dans le cancer de l'œsophage mais, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration du contrôle local ou de la survie grâce à la prise en compte des volumes métaboliques en TEP au FDG [43].

La TEP au FDG peut être proposée pour la planification de la radiothérapie du cancer de l'œsophage.

Diagnostic de la récidive

Dans la plupart des études disponibles [44,45] chez des patients qui présentent une suspicion clinique de récidive ou un examen d'imagerie équivoque, la TEP au FDG, comparée à la TDM, présentait une bonne sensibilité, supérieure à la TDM (95 % vs 65 % à 89 % respectivement), au prix d'une spécificité inférieure (autour de 75 % vs 75 % à 91 %, respectivement). Dans ce contexte de suspicion de récidive, une preuve histologique apparaît donc nécessaire pour affirmer la récidive du cancer de l'œsophage lorsque la TEP au FDG est positive au niveau local, du fait de sa spécificité modérée.

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour le diagnostic de récidive du cancer de l'œsophage mais une preuve histologique est nécessaire pour affirmer la récidive du cancer de l'œsophage lorsque la TEP au FDG est positive au niveau local, du fait de sa spécificité modérée

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive d'un cancer de l'œsophage.

Cancers du pancréas

Caractérisation d'une masse pancréatique

La TEP au FDG présente des performances variables pour caractériser une masse pancréatique d'allure pseudo-tumorale, pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique, essentiellement auto-immune et cancer et pour rechercher un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas. Il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs de la TEP au FDG dans ces situations.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique et adénocarcinome pancréatique.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour rechercher une dégénérescence des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP).

Bilan d'extension initial

Les performances de la TEP FDG pour l'extension ganglionnaire de l'adénocarcinome du pancréas sont assez moyennes dans la plupart des études disponibles. Certaines études plus récentes ont montré des performances légèrement meilleures de la TEP FDG pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire à distance du cancer du pancréas (atteinte ganglionnaire cœliaque et latéro-aortique) [46,47] (Figure 3).

La TEP FDG détecte des métastases non soupçonnées sur l'imagerie morphologique réalisée dans le bilan initial d'un adénocarcinome pancréatique [48]. Ce taux de métastases occultes détectées par la TEP FDG s'élève à 30 % des patients dans l'étude rétrospective de Chang [49]. Dans cette étude, parmi les 388 patients ayant un cancer du pancréas localement avancé et qui n'étaient pas métastatiques sur le bilan initial par TDM TAP, 33 % des patients ($n = 128$) avaient des lésions métastatiques sur la TEP. Le foie était le site métastatique le plus fréquent (56 % des patients), suivi par l'os (21 %), les adénopathies sus claviculaires (18 %), le poumon et la plèvre (13 %), le péritoine (13 %), le médiastin (7.8 %), la cavité pelvienne (5.5 %). La prépondérance des métastases hépatiques dans l'adénocarcinome du pancréas est également soulignée dans une étude de registre totalisant 13 233 patients ayant des métastases au moment du diagnostic [50] ; dans cette série, la distribution des sites métastatiques était, par fréquence décroissante : le foie (77 %), les poumons (20 %), les ganglions à distance (9 %), les os (7 %) et le cerveau (0,7 %). Dans la plupart des études, les performances de la TEP FDG sont très satisfaisantes pour la détection des métastases à distance [49,50], avec des valeurs de sensibilité de 85 % à 89 % et de spécificité de 55 % à 100 %. En revanche, il n'existe pas de données suffisantes ayant comparé la TEP FDG à l'IRM hépatique pour la détection des métastases hépatiques [51]. Par ailleurs, il n'existe pas de données disponibles suffisantes sur les performances de la TEP FDG en fonction du taux de CA 19-9.

La TEP au FAPI semble également montrer de meilleures performances que la TEP FDG pour l'identification de la tumeur primitive, les métastases ganglionnaires et les métastases à distances du cancer pancréatique localement avancé [52].

Une modification de la stratégie thérapeutique induite par la TEP FDG a été rapportée chez un peu plus de 10 % des patients dans le bilan initial d'un adénocarcinome pancréatique [49]. Il faut souligner ici l'importance de réaliser la TEP FDG dans un délai raisonnable qui ne doit pas retarder une prise en charge rapide.

Diagnostic de la récidive

Les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer la TEP au FDG dans le contexte de détection de la récidive de l'adénocarcinome pancréatique.

Evaluation thérapeutique

Plusieurs études ont souligné l'intérêt d'évaluer la réponse métabolique en TEP FDG après traitement d'induction [53,54], une diminution relative (de plus de 50 %) du SUV max tumoral entre la TEP initiale et la TEP de fin de traitement d'induction étant associée à une meilleure réponse histologique et une meilleure survie après résection. La comparaison entre la TEP FDG initiale et celle faite après traitement d'induction est donc susceptible d'aider à la décision chirurgicale.

Les auteurs insistent sur la nécessité de réaliser la TEP FDG au moins 8 semaines après la fin de la radiothérapie pour éviter les phénomènes inflammatoires qui pourraient en fausser l'interprétation.

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique, en particulier pour l'extension ganglionnaire et métastatique à distance.

En cas de cancer localement avancé et potentiellement résécable sur les données de la TDM, une TEP peut être proposée pour la recherche de métastase(s) non détectée(s) par la TDM et servir de référence lors de l'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction.

Cancers gastriques

Il existe une fixation physiologique du FDG au niveau de l'estomac, rendant souvent difficile l'identification de la tumeur primitive. La TEP au FDG présente une moins bonne sensibilité que l'échoendoscopie pour la stadification ganglionnaire (50% vs. 73%). Sa sensibilité est également diminuée pour les histologies de forme diffuse, comparativement aux formes dites intestinales (49% vs. 59%). Les cancers à cellules en bagues à chatons ne sont généralement pas avides de FDG [55].

La place de la TEP au FDG dans les cancers gastriques reste controversée. Son indication doit être discutée au cas par cas.

Résumé des indications de la TEP en oncologie digestive

Nous résumons dans le tableau 1, les principales indications de la TEP en oncologie digestive avec deux niveaux d'indications, sur la base des recommandations publiées en 2019 par la Société Française de Médecine Nucléaire labellisées par la HAS et l'INCa: le premier niveau, où les recommandations sont basées sur des niveaux de preuve A (c'est-à-dire qu'il existe une (des) métá-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents) où la TEP FDG est recommandée et un deuxième niveau où la TEP peut être proposée.

Tableau 1 : Résumé des principales indications de la TEP en oncologie digestive en fonction pour les cancers colorectaux, de l'œsophage, du pancréas et du canal anal

	Colorectal	Œsophage	Pancréas	Canal anal
Stadification initiale	R si anomalies suspectes de métastases ou métastases connues et résécables	R	P mais ne doit pas retarder la prise en charge	R
Récidive	R	P mais une preuve histologique est nécessaire	P	P
Evaluation thérapeutique	P	P	P	P 8 semaines après fin de traitement
Planification radiothérapie	P	P		P

R : la TEP est recommandée ; P : la TEP peut être proposée

Références

1. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, Coriat R, Hindie E, Taieb D, Tabarin A, Girard A, Grellier JF, Brenot-Rossi I, Groheux D, Rousseau C Deandreis Alberini JL, Bodet-Milin C, Itti E, Casasnovas O, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Philip A, Balleyguier C, Luciani A, Cachin F. Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology. Bull Cancer. 2019 Mar;106(3):262-274.
2. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. Oncol Rep 2000; 7:85-7.
3. Gutman F, Alberini J-L, Wartski M, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. American Journal of Roentgenology 2005;185:495–500.
4. Treglia G, Calcagni ML, Rufini V, Leccisotti L, Meduri GM, Spitilli MG, Dambra DP, De Gaetano AM, Giordano A. Clinical significance of incidental focal colorectal (18)F-fluorodeoxyglucose uptake: our experience and a review of the literature. Colorectal Dis. 2012 Feb;14(2):174-80.
5. Lu YY, Chen JH, Ding HJ, et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18 F-FDG PET or PET/CT. Nuclear Medicine Communications 2012;33:1127–33.

6. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giannarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of [¹⁸F]-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucromed Mol Imaging.* 2015 Jan;42[1]:152-63.
7. Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, et al. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. *Clinical Oncology* 2012;24:232-49.
8. Sobhani I, Itti E, Luciani A, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly ¹⁸FDG-PET/CT: an open-label multicentre randomised trial. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):931-937.
9. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24[Suppl.]:681-8.
10. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. *Annals of Oncology* 2010;21[Suppl.5]:593-7.
11. Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug;28(8):1039-47.
12. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Management of local recurrence of colorectal cancer; the role of PET/CT. *Abdom Imaging* 2011; 36:322-6.
13. Travaini L, Trifirò G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, Chiappa A, Mallia A, Ferrari M, Orsi F, Paganelli G. Role of [¹⁸F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1316-1322.
14. Ma W, Chen B, Zhu F et al. Diagnostic role of F-18 FDG PET/CT in determining preoperative Lymph node status of patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2024 Jun;49(6):2125-2134.
15. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C et al. Value of ¹⁸F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR.* 2015;204: 1261-1268.
16. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR et al. FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence from Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2016 41(5):371-375.
17. Murcia Duréndez MJ, Frutos Esteban L, Luján J, et al. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT for assessing the response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:91-7.
18. Avallone, Li Aloj, B Pecori et al. ¹⁸F-FDG PET/CT Is an Early Predictor of Pathologic Tumor Response and Survival to Preoperative Radiochemotherapy with Bevacizumab in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer *J Nucl Med* 2019; 60:1560-1568
19. Bazan JG, Koong AC, Kapp DS, et al. Metabolic tumour volume predicts disease progression and survival in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:27-32.
20. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer. *Cancer.* 2012;119(4):748-55.
21. Gauthé M, Richard-Molard M, Fayard J et al. Prognostic impact of tumour burden assessed by metabolic tumour volume on FDG PET/CT in anal canal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jan;44(1):63-70.
22. Mohammadkhani S, Schmitt V, Behrendt FF et al. Metabolic tumour volume of anal carcinoma on (¹⁸)FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independant determinant of recurrence free survival. *Eur J Radiol.* 2016 Aug;85(8):1390-4.
23. Das P, Bhatia S, Eng C et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):794-800.
24. Vercellino L, Montravers F, de Parades V et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease* 2011;26:201-10.
25. Teagle AR, Gilbert DC, Jones JR, Burkhill GJ, McKenna F, Dizdarevic S. Negative ¹⁸F-FDG-PET-CT may exclude residual or recurrent disease in anal cancer. *Nucl Med Commun.* 2016 Oct;37(10):1038-45.
26. Combet-Curt V, Buchalet C, Le Malicot K, et al. Prognostic Value of ¹⁸F-FDG PET/CT Assessment After Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus in Patients from the National Multicentric Cohort FFCD-ANABASE. *J Nucl Med.* 2024 Aug 1;65(8):1194-1201.
27. Secerov Ermenc A, Segedin B. The Role of MRI and PET/CT in Radiotherapy Target Volume Determination in Gastrointestinal Cancers-Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2023 May 29;15(11):2967.
28. Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2008;98:547-57.
29. Roedl JB, Blake MA, Holalkere NS, Mueller PR, Colen RR, Harisinghani MG. Lymph node staging in esophageal adenocarcinoma with PET-CT based on a visual analysis and based on metabolic parameters. *Abdom Imaging*. 2009;34:610-617.
30. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Schoppman SF, et al. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: a Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer* 2023;185:28-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.001>.
31. Kroese TE, Bronzwaer S, van Rossum PSN, et al. OMEC collaborators. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis, and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer (OMEc-4). *Eur J Cancer.* 2024 Jun;204:114062. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114062. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38678762.
32. Anderegg MC, de Groof EJ, Gisbertz SS, et al. ¹⁸F-FDG PET-CT after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients to Optimize Surgical Decision Making. *PLoS One.* 2015 Nov 3;10(11):e0133690.
33. Chen H, Pang Y, Wu J et al. Comparison of [(⁶⁸Ga)] Ga-DOTA-FAPI-04 and [(¹⁸F)] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8):1820-32.
34. Wegen S, Claus K, Linde P, et al. Impact of FAPI-46/dual-tracer PET/CT imaging on radiotherapeutic management in esophageal cancer. *Radiat Oncol.* 2024 Apr 4;19(1):44.
35. Barber TW, Duong CP, Leong T, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of oesophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53:864-71.
36. Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, et al. Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):575-82.
37. Palie O, Michel P, Ménard JF. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1345-55
38. Monjazeb AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of Patients With Esophageal Cancer Staged With [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET): Can Postchemoradiotherapy FDG-PET Predict the Utility of Resection? *J Clin Oncol* 2010; 28:4714-21.
39. Onal C, Torun N, Guler OC, Yildirim BA. Prognostic value of metabolic response measured by ¹⁸F-FDG-PET in oesophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(12):1282-1289.
40. Tamandl D, Gore RM, Fueger B, et al. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with oesophageal cancer *Eur Radiol.* 2016;26(2):311-21.

- 41.** Van der Aa DC, Gisbertz SS, Anderegg MCJ, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT to Detect Pathological Complete Response After Neoadjuvant Treatment in Patients with Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: Accuracy and Long-Term Implications. *J Gastrointest Cancer*. 2024 Mar;55(1):270-280.
- 42.** Moore JL, Subesinghe M, Santaolalla A, et al. Guy's and St Thomas' Oesophago-gastric Research Group. Metabolic tumour and nodal response to neoadjuvant chemotherapy on FDG PET-CT as a predictor of pathological response and survival in patients with oesophageal adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2023 May;33(5):3647-3659.
- 43.** Muijs CT, Beukema JC, Pruij J, et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2010;97:165-71.
- 44.** Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48:1251-8.
- 45.** Sharma P, Jain S, Karunanithi S, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of suspected recurrence in patients with oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1084-1092.
- 46.** Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 7;19(29):4808-17.
- 47.** Wang XY, Yang F, Jin C, et al. The value of ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2014 Oct;61(135):2102-9.
- 48.** Carlson DM, Abdelrahman AM, Adjei Antwi SK, et al. Baseline Characteristics and Use of Pretherapeutic ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-PET for Pancreatic Cancer. *J Am Coll Surg*. 2024 Jul 1;239(1):9-17.
- 49.** Chang JS, Choi SH, Lee Y, et al. Clinical usefulness of ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography in patients with locally advanced pancreatic cancer planned to undergo concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(1):126-33.
- 50.** Oweira H, Petrusch U, Helbling D, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 14;23(10):1872-1880.
- 51.** Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016 Jul;45(6):789-95.
- 52.** Li X, Lu N, Lin L, et al. ¹⁸F-FAPI-04 Outperforms ¹⁸F-FDG PET/CT in Clinical Assessments of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *J Nucl Med*. 2024 Feb 1;65(2):206-212.
- 53.** Sakane M, Tatsumi M, Hori M, et al. Volumetric parameters of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-dglucose positron emission tomography/computed tomography can predict histopathologic treatment response after neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:64-69.
- 54.** Akita H, Takahashi H, Ohigashi H, et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jun;43(6):1061-1067.
- 55.** K Lehmann, D Eshmuminov, P Bauerfeind, et al. (¹⁸)FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 43 (2017), pp. 196-202
- 56.** Dondi F, Albano D, Giubbini R, et al. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the evaluation of gastric signet ring cell carcinoma: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2021 Dec 1;42(12):1293-1300.

5

Les cinq points forts

- Dans le bilan d'extension pré thérapeutique, la TEP au FDG est recommandée pour les seuls cancers de l'œsophage et du canal anal (T2-T4N0 et/ou les tumeurs N+) non métastatiques au scanner.
- Dans la surveillance du cancer colo-rectal, la TEP au FDG est indiquée uniquement en cas de suspicion de récidive (augmentation de l'ACE ou imagerie douteuse).
- Dans le bilan préopératoire de métastases résécables de cancer colo-rectal, une TEP au FDG est indiquée pour rechercher d'autres lésions occultes.
- Dans les cancers digestifs métastatiques, La TEP au FDG n'a aucune place dans l'évaluation de la réponse aux traitements.
- Dans certains cancers digestifs localisés, la TEP au FDG pourrait avoir un intérêt dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.



Cancers de primitif indéterminé : quelle prise en charge en 2025 ?

 Sarah WATSON

 Département d'oncologie médicale, INSERM U830, Institut Curie, Paris (France)
 sarah.watson@curie.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition et l'épidémiologie
- Connaître les apports de la biologie moléculaire
- Connaître les perspectives de l'intelligence artificielle
- Connaître la prise en charge thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

Co-créatrice de l'outil de deep-learning TransCUPtomics utilisé pour l'identification de l'origine tissulaire des CPI sur la base de leur profil transcriptomique (Vibert *et al.*, J Mol Diag 2021, Declaration of Software Curie 2022-16)

MOTS-CLÉS

Cancer de primitif inconnu ; métastase ; biologie moléculaire

ABRÉVIATIONS

CPI : cancer primitif inconnu

IA : intelligence artificielle

PFMG 2025 : Plan France Médecine Génomique 20 5

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RNAseq : séquençage du transcriptome complet

WES : Whole Exome Sequencing ou séquençage de l'exome complet

WGS: Whole Genome Sequencing ou séquençage du génome complet

Introduction

Les CPI (cancers de primitif inconnu) (ou CUP pour « Cancer of Unknown Primary ») désignent un groupe hétérogène de cancers caractérisés par la présence de métastases sans tumeur primitive identifiable en dépit de la réalisation d'un bilan diagnostique standard (1). L'incidence des CPI est d'environ 7 000 nouveaux cas par an en France, ce qui représente 2 à 3 % des cancers, et décroît depuis plusieurs décennies du fait de l'amélioration des procédures diagnostiques (2). Cependant, la contribution des CPI aux décès par cancers est beaucoup plus élevée du fait de leur fort taux de mortalité, et certaines études estiment que les CPI représentent la quatrième cause de décès par cancer (3). Les facteurs de risque reconnus des CPI incluent le tabagisme, le diabète de type 2, les antécédents de dysimmunité, et les antécédents familiaux de cancers et de CPI.

Les CPI sont classiquement divisés en deux groupes sur la base de leur présentation et de leur pronostic (4). Les CPI

de pronostic favorable, qui représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cas, se distinguent par une présentation clinique et anatomo-pathologique très similaire (en dehors de l'absence de détection de tumeur primitive) à celle d'entités de cancers métastatiques particuliers. On retrouve notamment dans cette catégorie les adénopathies axillaires de carcinome canalaire infiltrant chez la femme apparentées aux carcinomes mammaires, les métastases osseuses avec PSA élevé chez l'homme apparentés aux carcinomes prostatiques, et les carcinoses péritonéales de carcinomes séreux de haut grade apparentées aux cancers de l'ovaire chez la femme. Les CPI de pronostic favorable bénéficient de prise en charge thérapeutique similaire à celle des cancers auxquels ils sont apparentés, avec des survies sensiblement comparables.

Les CPI de pronostic défavorable représentent la grande majorité des cas rencontrés en pratique clinique, et se caractérisent par une présentation clinique et anatomo-pathologique non spécifique ne permettant pas d'identifier leur origine tissulaire. Les sites métastatiques les plus fréquemment touchés sont les aires ganglionnaires, le foie,

les poumons, les os, le péritoine et le cerveau, et les histologies les plus fréquentes sont les adénocarcinomes et les carcinomes indifférenciés. La prise en charge thérapeutique repose classiquement sur l'administration d'une chimiothérapie empirique à base de sels de platine, mais la survie globale médiane demeure largement inférieure à un an, avec une large proportion de patients décédant dans les 3 mois suivant le diagnostic.

Au cours de la dernière décennie, le développement de l'utilisation des approches de biologie moléculaire en oncologie a conduit à de profonds changements dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des CPI (5). En effet, la caractérisation génomique et transcriptomique est désormais recommandée en routine dans la prise en charge des CPI, car elle permet d'identifier des signatures moléculaires spécifiques d'un primitif vraisemblable et/ou la mise en évidence d'altérations moléculaires cibles permettant la mise en place de traitements personnalisés. Le bénéfice clinique de ces approches moléculaires tissu-gnostique et tissu-agnostique a très récemment été démontré dans deux essais cliniques randomisés, conduisant à un changement de paradigme dans la prise en charge des CPI (6).

En France, une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale (RCP CPI) a été mise en place en 2020 pour guider le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique (7). Cette RCP est accessible pour tous les patients atteints de CPI sur le territoire national, et permet l'accès aux examens de séquençage nouvelle génération via le Plan France Médecine Génomique 2025, dans le cadre d'une pré-indication dédiée. L'inscription à la RCP nationale CPI se fait par envoi d'un mail de demande d'inscription à l'adresse suivante : RCPmolCurieSeqoia@curie.fr.

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan diagnostique des CPI, bien que complexe, doit être réalisé de façon optimale afin de garantir une prise en charge thérapeutique la plus rapide possible.

Bilan clinique et radiologique

Le bilan minimal pour tous les patients doit comprendre la réalisation d'un examen clinique complet avec recueil des antécédents, facteurs de risque et examen physique, un bilan biologique complet, un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien injecté, et une mammographie bilatérale chez la femme (3).

Les autres explorations seront réalisées en fonction de la présentation clinique, et pourront inclure notamment le dosage de marqueurs plasmatiques spécifiques, ou la réalisation d'IRM cérébrale ou pelvienne. Les endoscopies digestives (fibroscopie oesogastroduodénale et coloscopie) sont recommandées en cas de métastases hépatiques et/ou péritonales de carcinome compatible avec une origine digestive.

La réalisation d'une tomographie par émission de positrons au 18-FDG n'est pas obligatoire et ne permet généralement pas d'identifier un primitif occulte, mais est utile pour le bilan des lésions ganglionnaires et osseuses, et/ou en cas de maladie oligométastatique pouvant bénéficier d'une prise en charge locorégionale.

Biopsie et anatomopathologie

Une analyse anatomopathologique et immunohistochimique sur un prélèvement tumoral de bonne qualité issu d'une biopsie ou d'une exérèse d'une lésion métastatique est indispensable au diagnostic des CPI. Le diagnostic anato-

Tableau 1 : Profil immunohistochimique des principales origines tissulaires identifiées dans les CPI

Marqueurs primaires	Origine tissulaire	Marqueurs secondaires à réaliser
CK7+ CK20-	Bronchopulmonaire	TTF1, BRG1, Synaptophysine
	Thyroïde	Thyroglobuline, TTF1, PAX8
	Digestif haut et pancréaticobiliaire	CK19, SMAD4, BAP1, CDX2
	Endomètre et ovaire	PAX8, RO, RP, WT1, P53
	Rein	PAX8, CAIX, Racemase, CD10
	Vessie	GATA3, p63
CK7+ CK20+	Digestif haut et pancréaticobiliaire	CK19, SMAD4, BAP1, CDX2
	Colorectal	CDX2, SATB2
	Vessie	GATA3, p63
CK7- CK20+	Colorectal et digestif haut	CDX2, SATB2
	Merkel	Synaptophysine
CK7- CK20-	Rein	PAX8, CAIX, Racemase, CD10
	hépatocellulaire	Arginase1, HepPar1
	Prostate	NKX3.1, PSMA
	Carcinome épidermoïde	P40, p63, CK5/6

Tableau 2 : Principales analyses moléculaires réalisées à visée théranostique dans les CPI.

* valable pour les panels larges (>500 gènes) ; ** examen accessible dans le cadre du PFMG2025

	Analyse	Matériel	Résultats
Analyses génomiques (ADN)	Panel ADN	Tumeur congelée ou FFPE, ou plasma	Mutations, altérations de nombre de copies*, charge mutationnelle*, statut microsatellite*
	Séquençage de l'exome complet (WES) ou du génome complet (WGS)**	Tumeur congelée ou FFPE	Mutations, altérations de nombre de copies, charge mutationnelle, statut microsatellite, signatures mutationnelles
Analyses transcriptomiques (ARN)	Panel ARN	Tumeur congelée ou FFPE	Transcrits de fusion
	Séquençage du transcriptome complet (RNAseq)**	Tumeur congelée ou FFPE	Transcrits de fusion, profil d'expression

mopathologique des CPI est difficile et repose sur l'analyse morphologique couplée à un algorithme immuhistochimique complexe visant à orienter sur l'origine tissulaire possible de la maladie (Tableau 1) (8). Cependant, dans près de 75 % des cas, l'analyse anatomopathologique et immunohistochimique n'est pas suffisante pour conclure à une origine tissulaire spécifique.

Biologie moléculaire

La réalisation d'analyses de biologie moléculaire est recommandée en routine dans la prise en charge diagnostique des CPI afin d'identifier de potentielles altérations spécifiques d'une origine tissulaire ou des anomalies moléculaires actionnables (Tableau 2). Ces analyses peuvent être limitées par le matériel tumoral disponible le plus souvent issu de microbiopsies et parfois restreint après les analyses anatomopathologiques. Le matériel tumoral doit être cryopréservé autant que possible afin de permettre une caractérisation moléculaire optimale.

Analyses génomiques

Les analyses génomiques ont pour objectif de rechercher des mutations et des altérations de nombre de copies qui pourraient orienter sur le tissu d'origine ou guider la prise en charge thérapeutique. La réalisation d'un panel ADN « large » (contenant au moins une centaine de gènes d'intérêt) en séquençage nouvelle génération est recommandée et peut être réalisé à partir de matériel tumoral cryopréservé ou issu de paraffine, mais également à partir d'ADN tumoral circulant. L'évaluation de la charge mutationnelle et du statut des microsatellites est également recommandée pour identifier les patients à même de bénéficier d'une immunothérapie.

Analyses transcriptomiques

Les analyses transcriptomiques permettent de rechercher des transcrits de fusion à impact diagnostique et thérapeutique. Elles peuvent être réalisées sur matériel issu de paraffine ou cryopréservé, soit par des techniques de panel, soit par analyse pantranscriptomique (RNAseq). Les analyses de RNAseq permettent également l'accès au profil d'expression de la tumeur et l'utilisation de classifications diagnostiques pour identifier le tissu d'origine. Ces techniques permettent d'orienter les décisions thérapeutiques dans les cas de CPI pouvant bénéficier d'un traitement basé sur le tissu d'origine.

Profil moléculaire dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025

La réalisation d'un profil moléculaire complet associant séquençage du génome tumoral et constitutionnel, séquençage de l'exome, et séquençage du transcriptome complet par RNAseq est accessible à tous les patients atteints de CPI sur le territoire national dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, pré-indication CPI (9). La réalisation de ce profil moléculaire passe par la présentation du dossier en RCP nationale et par la validation de l'indication CPI, puis les analyses sont réalisées sur les deux plateformes nationales SeqOIA et Auragen à partir de matériel tumoral cryopréservé. La classification diagnostique TransCUPtomics basée sur l'analyse du profil d'expression par RNAseq pour identifier le tissu d'origine des CPI a été intégrée aux analyses standards effectuées dans le cadre du PFMG2025 (10). Depuis 2024, certaines analyses peuvent également être réalisées à partir de matériel conservé en paraffine. Les résultats des analyses moléculaires sont discutés en RCP nationale, intégrés aux caractéristiques cliniques et anatomopathologiques et rendus au médecin référent afin d'orienter le diagnostic et la stratégie thérapeutique (7).

Apport et perspectives de l'intelligence artificielle pour le diagnostic des CPI

Depuis quelques années, la mise à disposition d'un nombre exponentiel de données de caractérisation des cancers sur les plans pathologique et moléculaire a servi de rationnel au développement d'outils d'intelligence artificielle (IA) capables de reconnaître et de distinguer les différents types de cancers sur la base de leurs caractéristiques spécifiques, avec des scores de précision très élevés (11). Ces outils sont basés sur l'entraînement de la machine sur une très vaste base de données homogènes constituant la cohorte d'apprentissage (par exemple des dizaines de milliers d'images de lames d'anatomopathologie ou de profils moléculaires), pour leur apprendre à différencier plusieurs groupes de tumeurs grâce à l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage profond (12). Dans un second temps, les outils entraînés sont ensuite appliqués à des cohortes tests afin d'évaluer leurs performances pour classifier ces tumeurs.

Plusieurs outils d'IA de classification pan-cancers ont été développés au cours des dernières années et ont montré leur intérêt pour prédire l'origine tissulaire des CPI. Ils sont

tous basés sur l'hypothèse qu'au moins une partie du profil biologique de la tumeur primaire est conservée dans les métastases, et qu'il peut être apparié à une référence de cancers dont le tissu d'origine est connu. En termes d'analyses d'images, des classifications basées sur l'analyse automatique de lames de pathologie ou de cytologie ont montré des performances de près de 60 % pour identifier l'origine tissulaire de prélèvements issus de CPI (13, 14). Sur le plan moléculaire, des classifications basées sur l'analyse de données d'expression issues de séquençage ARN (RNAseq), de méthylation de l'ADN, et de données génomiques (panel ADN ou séquençage du génome complet), permettent d'identifier l'origine tissulaire probable des CPI dans 60 à 80 % des cas (15-19). En France, l'outil TransCUPomics, basé sur l'analyse par IA de données de RNAseq pour prédire le tissu d'origine le plus probable de la maladie (10), a été intégré aux analyses bioinformatiques effectuées en routine par la plateforme SeqOIA du PFMG 2025 et est accessible via la RCP nationale CPI.

À terme, le développement de classifications multiparamétriques d'IA intégrant des données cliniques, anatomo-pathologiques, et moléculaires devrait permettre d'augmenter encore les performances de classification et l'identification de l'origine des CPI (20). Cependant, des challenges persistent quant à l'utilisation en routine de tels outils, en particulier en terme d'accessibilité et d'interprétabilité des résultats. Ils devront donc être utilisés dans un processus encadré par des experts biologistes et cliniciens afin d'en faire le meilleur usage.

Prise en charge thérapeutique

Les CPI représentent une urgence thérapeutique relative, et la réalisation du bilan diagnostique (en particulier des analyses moléculaires) ne doit pas retarder la mise en place du traitement oncologique, qui pourra être réajusté dans un second temps à réception de l'ensemble des résultats des examens complémentaires. La discussion du projet thérapeutique doit être effectuée en RCP, et le recours à la RCP nationale est possible pour tous les patients dès le diagnostic. Chez les patients atteints de CPI de pronostic défavorable et présentant un état général altéré (score OMS > 2), le bénéfice du traitement doit être discuté, et la mise en place de soins palliatifs précoces ou exclusifs est recommandée (3).

À l'exception des patients qui présentent une maladie oligométabolique et qui peuvent bénéficier d'un traitement locorégional, la prise en charge des patients atteints de CPI repose sur l'administration d'un traitement systémique dont les modalités dépendent de la présentation de la maladie.

CPI de pronostic favorable

Les CPI de pronostic favorable bénéficient d'une prise en charge thérapeutique similaire à celle des cancers métastatiques auxquels ils sont apparentés (21). Par exemple, les patients présentant des métastases d'adénocarcinomes CK7-CK20+ CDX2+ apparentés aux cancers colorectaux bénéficient de chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI avec des taux de réponse et des survies relativement comparables à ceux de patients atteints de cancers colorectaux métastatiques (22). Les patients atteints de CPI d'origine rénale présumée bénéficient également de traitements orientés sur l'origine rénale primitive, avec un bénéfice des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques (23).

CPI de pronostic défavorable

Chimiothérapie empirique

La prise en charge thérapeutique standard des CPI de pronostic défavorable repose sur l'administration d'un doublet de chimiothérapie empirique à base de sels de platine selon les recommandations internationales (3). Différentes combinaisons de chimiothérapie associant sels de platine avec taxanes, gémcitabine, irinotecan, ou vinca-alcaloides ont été évalués avec des résultats similaires en termes d'efficacité. Il n'existe aucun standard thérapeutique en deuxième ligne de traitement.

Prise en charge guidée par la biologie moléculaire

La caractérisation moléculaire des CPI permet dans un nombre significatif de cas d'orienter la prise en charge thérapeutique et de proposer des stratégies thérapeutiques personnalisées, basées soit sur l'identification du tissu d'origine probable de la maladie, soit sur la mise en évidence d'altérations moléculaires actionnables indépendamment du tissu d'origine (4). Ces approches ont très récemment montré leur bénéfice en survie dans le cadre de la prise en charge des CPI (Tableau 3) (6).

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'intérêt de l'utilisation de profils transcriptomiques ou de méthylation de l'ADN pour guider le traitement des CPI en se basant sur leur tissu d'origine probable. Si les premiers essais cliniques randomisés n'ont pas montré de bénéfice d'un traitement orienté sur l'origine tissulaire comparativement à une chimiothérapie empirique

Tableau 3 : Résumé des essais cliniques randomisés ayant montré le bénéfice des approches thérapeutiques guidées par la biologie moléculaire dans les CPI

	Essai clinique	Design	Test moléculaire	Critère de jugement principal
Approche tissu-gnostique	Phase 2 randomisée, Liu et al., Lancet Oncol 2024 (24)	Chimiothérapie empirique vs. chimiothérapie tissu-spécifique N=182 patients randomisés	Signature d'expression de 90 gènes pour prédire le tissu d'origine	PFS : 9,6 mois (groupe tissu-spécifique) vs. 6,6 mois HR=0,68, p=0,017
Approche tissu-agnostique	Phase 2 randomisée, Krämer et al., Lancet 2024 (25)	Chimiothérapie empirique vs. traitement guidé par le profil moléculaire N=436 patients randomisés	Panel FoundationOne CDx (Foundation Medicine)	PFS : 6,1 mois (groupe traitement guidé par la biologie moléculaire) vs. 4,4 mois HR=0,72 ; p=0,0079

(26), l'essai Fudan CUP-001 publié en 2024 a démontré une augmentation de la survie sans progression de 6,6 mois à 9,6 mois (HR=0,68, p=0,017) chez les patients traités avec une chimiothérapie « site-spécifique » déterminée par la réalisation d'un test transcriptomique, comparativement aux patients traités par chimiothérapie empirique (24). Dans cet essai qui a inclus 182 patients, les origines tissulaires les plus fréquemment identifiées par le test moléculaire étaient les carcinomes œsogastriques, les carcinomes bronchiques, les carcinomes ovariens et gynécologiques, et les carcinomes mammaires. Cet essai randomisé est le premier à démontrer le bénéfice des approches tissus-gnostiques dans la prise en charge des CPI.

En dehors des traitements basés sur l'origine tissulaire probable, les CPI bénéficient également de traitements basés sur leurs profils moléculaires indépendamment de leur tissu d'origine dans le cadre d'une approche tissu-agnostique. Si le profil moléculaire des CPI est très hétérogène, des altérations moléculaires potentiellement actionnables ont été rapportées chez près de la moitié des patients (27). Le bénéfice d'une stratégie thérapeutique tissu-agnostique dans les CPI vient d'être démontré par l'essai clinique de phase 2 randomisé CUPISCO, qui a évalué l'efficacité d'un traitement guidé par la biologie moléculaire versus une chimiothérapie empirique en première ligne de traitement dans les CPI de pronostic défavorable (25). Le design de l'essai recommandait l'initiation d'un traitement par doublet à base de sels de platine pendant 3 cycles, temps pendant lequel un profil génomique par panel ADN large était réalisé. Les patients présentant une maladie stable ou en réponse après la chimiothérapie d'induction étaient ensuite randomisés entre la poursuite de la chimiothérapie empirique ou l'administration d'un traitement basé sur leur profil génomique (PG). Pour les patients ne présentant pas d'altération ciblable et randomisés dans le groupe PG, la chimiothérapie empirique était poursuivie avec ajout d'une immunothérapie par atezolizumab à partir du 4^e cycle. 436 patients ont été randomisés entre les deux groupes, et la survie sans progression était significativement augmentée chez les patients du groupe PG (6,1 versus 4,4 mois, HR=0,72, p=0,0079), et particulièrement chez ceux ayant une altération moléculaire actionnable (8,1 versus 4,7 mois, HR=0,65). Cet essai démontre pour la première fois le bénéfice de la réalisation d'un profil moléculaire précoce et d'une prise en charge thérapeutique personnalisée pour les patients atteints de CPI de pronostic défavorable.

Conclusions

En conclusion, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des CPI répond à un algorithme décisionnel complexe intégrant l'ensemble des données cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques de la maladie. Au cours des dernières années, le développement des approches de biologie moléculaire a permis le démembrément de multiples sous-types de CPI et l'amélioration de la survie des patients grâce à la mise en place de stratégies thérapeutiques personnalisées basées sur le tissu d'origine probable ou sur des altérations moléculaires ciblables indépendamment de l'origine tissulaire. L'accès à ces techniques de caractérisation tumorale et l'interprétation de leurs résultats est possible par le recours à la RCP nationale CPI.

Références

- Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med.* 2014;371(8):757-65.
- Binder C, Matthes KL, Korol D, Rohrmann S, Moch H. Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer Med.* 2018;7(9):4814-24.
- Kramer A, Bochtler T, Pauli C, Bacarelli G, Delorme S, Hemminki K, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(3):228-46.
- Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin—diagnosis and treatment. *Nature reviews Clinical oncology.* 2011;8(12):701-10.
- Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(9):541-54.
- Rassy E, Andre F. New clinical trials in CUP and a novel paradigm in cancer classification. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024.
- Jacquin N, Kamal M, Le Tourneau C, Watson S. Cancer of unknown primary: a national multidisciplinary consultation board for diagnostic and therapeutic orientation. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie.* 2022;8(6):295-8.
- Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(3):149-67.
- Sanlaville D. Plan France Médecine Génomique 2025-Plateformes AURAGEN et SeqOia. *Morphologie.* 2022;106(354):S2.
- Vibert J, Pierron G, Benoist C, Gruel N, Guillermot D, Vincent-Salomon A, et al. Identification of Tissue of Origin and Guided Therapeutic Applications in Cancers of Unknown Primary Using Deep Learning and RNA Sequencing (TransCUPomics). *J Mol Diagn.* 2021;23(10):1380-92.
- Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine. *Cancer discovery.* 2021;11(4):900-15.
- Huang S, Yang J, Fong S, Zhao Q. Artificial intelligence in cancer diagnosis and prognosis: Opportunities and challenges. *Cancer letters.* 2020;471:61-71.
- Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, Zhao M, Shady M, Lipkova J, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature.* 2021;594(7861):106-10.
- Tian F, Liu D, Wei N, Fu Q, Sun L, Liu W, et al. Prediction of tumor origin in cancers of unknown primary origin with cytology-based deep learning. *Nat Med.* 2024;30(5):1309-19.
- Nguyen L, Van Hoeck A, Cuppen E. Machine learning-based tissue of origin classification for cancer of unknown primary diagnostics using genome-wide mutation features. *Nature communications.* 2022;13(1):4013.
- Moon I, LoPiccolo J, Baca SC, Sholl LM, Kehl KL, Hassett MJ, et al. Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary. *Nature Medicine.* 2023;29(8):2057-67.
- Zhao Y, Pan Z, Namburi S, Pattison A, Posner A, Balachander S, et al. CUP-AI-Dx: A tool for inferring cancer tissue of origin and molecular subtype using RNA gene-expression data and artificial intelligence. *EBioMedicine.* 2020;61:103030.
- Darmofal M, Suman S, Atwal G, Toomey M, Chen JF, Chang JC, et al. Deep-Learning Model for Tumor-Type Prediction Using Targeted Clinical Genomic Sequencing Data. *Cancer Discov.* 2024;14(6):1064-81.
- Moran S, Martinez-Cardus A, Boussios S, Esteller M. Precision medicine based on epigenomics: the paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):682-94.

20. Lorkowski SW, Dermawan JK, Rubin BP. The practical utility of AI-assisted molecular profiling in the diagnosis and management of cancer of unknown primary: an updated review. *Virchows Arch.* 2024;484(2):369-75.
21. Rassy E, Parent P, Lefort F, Boussios S, Baciarello G, Pavlidis N. New rising entities in cancer of unknown primary: Is there a real therapeutic benefit? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;147:102882.
22. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):596-9.
23. Jacquin N, Flippot R, Masliah-Planchon J, Grisay G, Brillet R, Dupain C, et al. Metastatic renal cell carcinoma with occult primary: a multicenter prospective cohort. *NPJ Precis Oncol.* 2024;8(1):147.
24. Liu X, Zhang X, Jiang S, Mo M, Wang Q, Wang Y, et al. Site-specific therapy guided by a 90-gene expression assay versus empirical chemotherapy in patients with cancer of unknown primary (Fudan CUP-001): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(8):1092-102.
25. Kramer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, de Menezes JJ, et al. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet.* 2024;404(10452):527-39.
26. Ding Y, Jiang J, Xu J, Chen Y, Zheng Y, Jiang W, et al. Site-specific therapy in cancers of unknown primary site: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2022;7(2):100407.
27. Kato S, Alsafar A, Walavalkar V, Hainsworth J, Kurzrock R. Cancer of unknown primary in the molecular era. *Trends in cancer.* 2021;7(5):465-77.

5

Les cinq points forts

- Les cancers primitifs indéterminés sont des cancers rares et très hétérogènes de diagnostic complexe et de pronostic réservé.
- La biologie moléculaire est devenue indispensable dans le cadre du bilan diagnostique des cancers primitifs indéterminés.
- Le recours à la RCP nationale des cancers primitifs indéterminés permet l'accès aux analyses moléculaires pour tous les patients sur le territoire national.
- Les outils d'intelligence artificielle permettent d'aider à identifier l'origine tissulaire des cancers primitifs indéterminés dans deux tiers des cas.
- Les approches thérapeutiques guidées par la biologie moléculaire ont récemment montré un bénéfice en survie dans la prise en charge des cancers primitifs indéterminés.

Traitements ablatifs/chirurgicaux des métastases hépatiques du cancer colorectal : quelles sont les indications et limites ?

 Olivier SCATTON

 Service de chirurgie digestive, hépato-biliaire et transplantation hépatique - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne, Paris (France)
 olivier.scatton@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes classes de résécabilité
- Connaître les différentes possibilités de traitement chirurgical
- Connaître les différentes modalités de traitement loco-régional non chirurgical
- Connaître les possibilités de stratégies combinées

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Résécabilité - métastases hépatiques - ablation - stratégies chirurgicales -transplantation hépatique

ABRÉVIATIONS

Abréviations citées dans le texte

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus courants dans le monde, se classant au troisième rang en termes d'incidence chez l'homme et au deuxième chez la femme. On estime qu'environ 20 à 25 % des patients atteints de cancer colorectal présentent des métastases hépatiques au moment du diagnostic initial, et jusqu'à 50 % d'entre eux développeront une atteinte hépatique métastatique au cours de l'évolution de la maladie. Les métastases hépatiques d'origine colorectale représentent donc un problème majeur en oncologie en raison de leur fréquence et de leur impact sur le pronostic des patients.

Le taux d'opérabilité ou de résécabilité des métastases hépatiques colorectales est un élément central dans la stratégie thérapeutique. Les progrès de la chimiothérapie, de la radiologie interventionnelle et de la chirurgie hépatique ont permis une augmentation significative du nombre de patients éligibles à une résection curative. Actuellement, entre 20 et 30 % des patients présentant des métastases hépatiques synchrones ou métachrones sont considérés opérables.

Pour les patients non opérables, des alternatives comme la radiofréquence, la chimiothérapie systémique ou intra artérielle et les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux) peuvent être envisagées pour réduire la charge tumorale et, dans certains cas, rendre les patients éligibles à la chirurgie. Globalement, le pronostic des métastases hépatiques colorectales dépend de la possibilité de réaliser une résection complète, ainsi que de la réponse aux traitements systémiques, avec un taux de survie à 5 ans estimée entre 25 % et 50 % pour les patients opérés.

De nos jours, la résection hépatique entraîne des taux de mortalité périopératoire d'environ 1 à 3 % à 90 jours et une morbidité globale de 30 %, avec une récidive de la maladie chez environ deux tiers des patients opérés à 5 ans. Par conséquent, la sélection optimale des patients pour la chirurgie hépatique doit intégrer des critères techniques/ chirurgicaux et oncologiques/pronostiques afin de maximiser le rapport bénéfice-risque et d'éviter des interventions inutiles. Ces critères sont bien rappelés et facilement accessibles dans le Thésaurus National de Cancérologie digestive (TNCD). La sélection des malades doit se faire impérativement au cours d'une RCP dédiée.

Selon les recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), trois scénarios distincts sont proposés, chacun intégrant différents traitements chirurgicaux et systémiques :

- 1. Résection hépatique suivie d'une chimiothérapie adjuvante** (principalement avec les schémas FOLFOX ou CAPOX), recommandée sur la base de l'avantage observé en termes de survie sans progression par rapport à la chirurgie seule.
- 2. Chimiothérapie périopératoire**, comprenant trois mois de traitement avant la chirurgie et trois mois après, avec FOLFOX ou CAPOX. Ce régime est basé sur l'avantage observé dans l'essai clinique de phase III EORTC Intergroup trial 40983.
- 3. Chimiothérapie systémique initiale**, incluant les schémas de triplet (FOLFOXIRI/FOLFIRINOX) plus bevacizumab ou des combinaisons de doublet (FOLFOX/CAPOX/ FOLFIRI) avec une thérapie ciblée, suivie de la chirurgie hépatique.

Dans le domaine de la chirurgie, 3 avancées majeures ont marqué ces 10 dernières années

1. L'augmentation du taux de résécabilité grâce aux progrès médicaux (chimiothérapie et thérapie ciblées), radiologiques (embolisation portale, bi embolisation veineuse et portale, chimiothérapie intra artérielle, destruction percutanée), radiothérapie en condition stéréotaxique, et chirurgicaux par le développement de stratégies parfois complexes nécessitant une expertise reconnue.
2. L'approche mini invasive par laparoscopie conventionnelle ou par voie robot assistée, même pour des interventions dites complexes, qui a permis une reprise plus **précoce des chimiothérapies adjuvantes**
3. La « transplant-oncologie » qui a révolutionné cette année la prise en charge des métastases hépatiques isolées au foie chez des malades très sélectionnés.

Dans ce texte, nous aborderons principalement : 1) le problème de la résécabilité et sa classification, du niveau d'expertise requis pour l'évaluer, 2) les stratégies chirurgicales pour rendre opérable des malades jugés initialement non résécables 3) l'apport de la chirurgie mini invasive 4) la place de la transplantation dans le traitement des métastases isolées au foie.

La résécabilité : pourquoi, comment évaluer et par qui ? (1, 2, 3)

Entre 36 % et 81 % des patients atteints de CCR sont diagnostiqués avec des métastases multisites. Celles-ci sont souvent considérées comme non résécables et, par conséquent, exclusivement traitées par une chimiothérapie systémique. Bien que les traitements systémiques se soient

nettement améliorés au cours des dernières décennies, avec une survie médiane de 30 mois environ, le taux de survie globale reste faible à 5 ans, inférieur à 20 %.

Des études issues de centres spécialisés ont suggéré des taux de résection variant de 7 % à 84 % et des taux de conversion à la chirurgie de 0 % à 61 %, conduisant à des taux de survie globale à 5 ans de 16 % à 75 %. Il est donc important d'évaluer la résécabilité de manière structurée. La résécabilité technique et la conversion (chirurgie après traitement d'induction) sont parfois difficiles à évaluer, et susceptibles d'être sous-estimées par les chirurgiens non hépato-biliaires et les oncologues cliniciens par rapport aux chirurgiens hépato-biliaires expérimentés.

Alors que les patients devraient être évalués lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) pour garantir une évaluation correcte, les évaluations répétées et spécifiques à un organe par un centre spécialisé sont loin d'être une pratique courante dans le monde entier, comme l'ont montré des essais récents. La résécabilité des métastases tout au long du parcours du patient basée sur les données cliniques, biologiques et radiologiques de réponse au traitement sont souvent mal présentées dans les essais randomisés, et on sait peu de choses sur le modèle et la dynamique de la maladie métastatique dans des populations non sélectionnées.

Dans une étude de registre finlandaise récente, la perte de chance de ne pas opérer les malades jugés résécables mais non opérés était très significative. Ainsi le taux de survie globale à 5 ans passait de 10 % à plus de 60 % pour des malades jugés résécables mais non opérés et ceux jugés résécables mais opérés. (Figure 1)

Il est donc impératif que la résécabilité soit déterminée en centre expert de chirurgie hépato-biliaire comprenant idéalement la transplantation, et de réévaluer les possibilités opératoires (taux de conversion) régulièrement. (Figure 2)

Figure 1

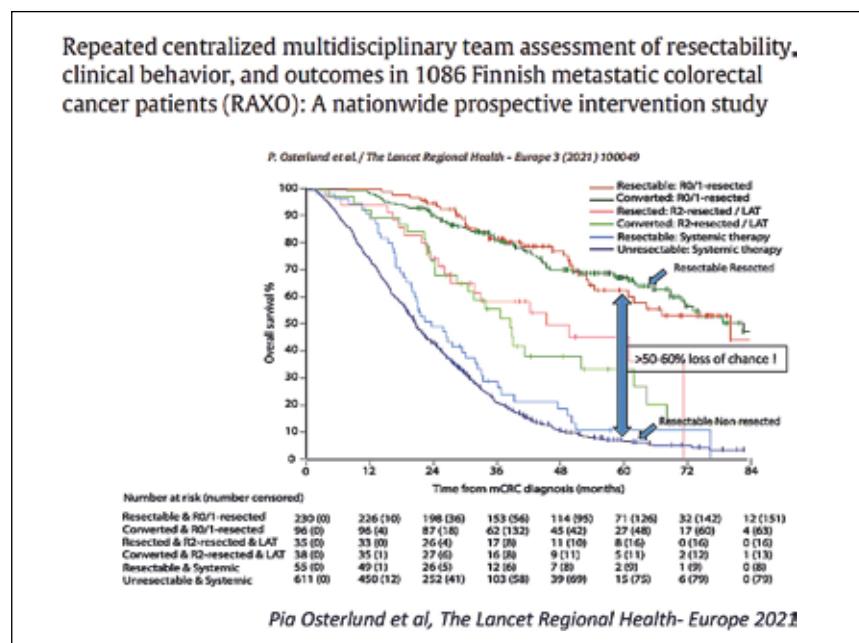


Figure 2

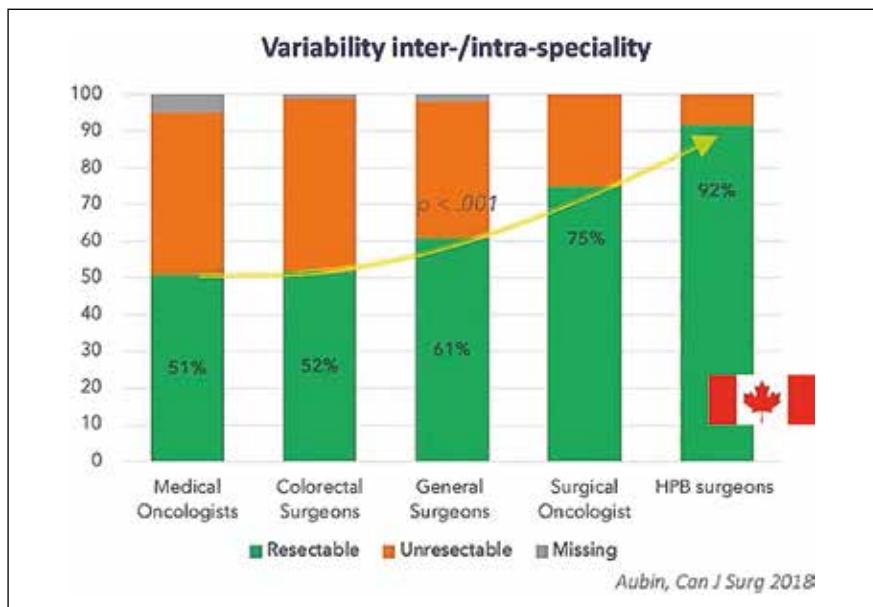


Figure 3

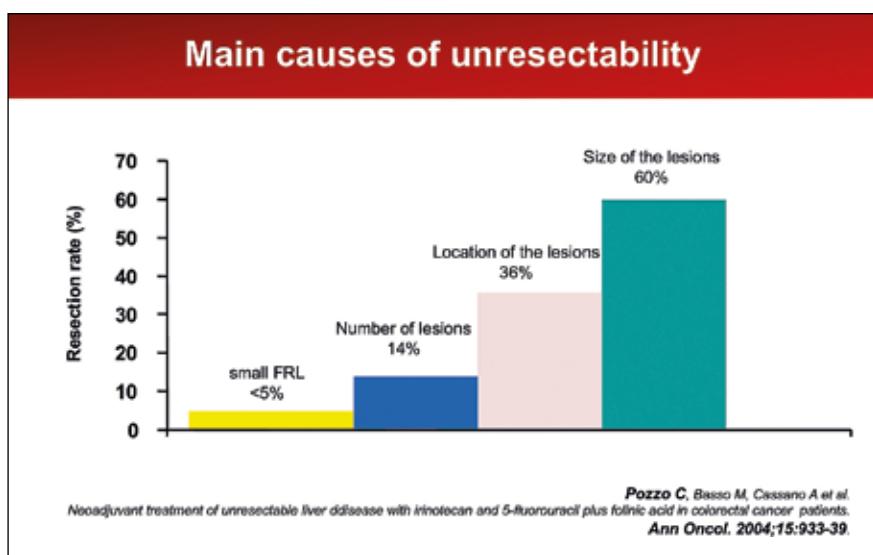
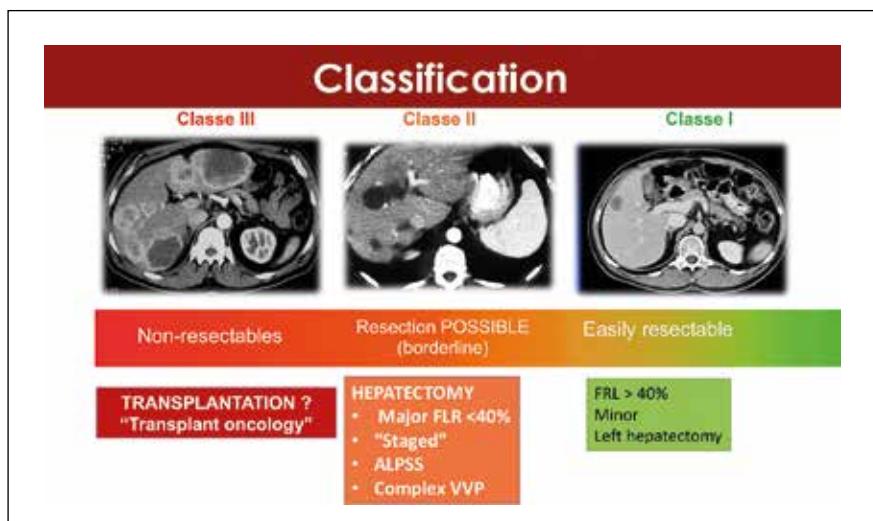


Figure 4



La résécabilité peut être limitée par trois facteurs morphologies et oncologiques : 1) le volume du futur foie restant jugé trop petit mais ce problème représente en fait une très faible proportion des malades (moins de 10 %), 2) le nombre de lésions et leur taille qui concentre l'essentiel des limites du traitement chirurgical, 3) et la localisation des lésions. (Figure 3)

La résécabilité technique est la capacité à traiter toutes les métastases avec des marges microscopiques saines tout en laissant un futur foie restant d'un volume suffisant. En général, cela nécessite la préservation de 2 segments hépatiques contigus avec un afflux vasculaire entrant artériel et portal, ainsi qu'un drainage veineux et biliaire correct. Le volume de futur foie restant (FLR) minimum nécessaire à la fonction post opératoire est de 20 % chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et de 30 % chez les patients traités par chimiothérapie. La modulation du volume du foie restant est abordée ultérieurement.

Au terme de l'analyse morphologique, trois classes de résécabilité sont définies pour les métastases hépatiques :

- Classe 1** : « métastases facilement résécables » au prix d'une chirurgie simple et d'un futur volume de foie restant non à risque
- Classe 2** : « métastases potentiellement résécables » au prix d'une résection complexe et de manœuvres pré-opératoires
- Classe 3** : « jamais résécables ». (Figure 4)

Les stratégies pour rendre opérables les malades non résécables d'emblée

L'insuffisance de volume (4)

Environ 20 % des malades ont anatomiquement et constitutionnellement un foie restant inférieur à 25 % du foie total, ce qui nécessite chez la plupart de ces malades de préparer toute hépatectomie majeure droite par une embolisation portale droite. En règle générale, un malade qui reçoit plus de 6 cures de chimiothérapie pré opératoire a besoin de plus de 30 % de foie restant (30 % par rapport au volume total de son foie) ou plus de 0,5 % de son poids. Des volumétries doivent donc être réalisées à l'aide

de logiciels dédiés avant toute hépatectomie majeure (qui retire plus de 3 segments du foie).

Afin d'obtenir un volume suffisant, il existe plusieurs techniques radiologiques : soit une embolisation portale isolée si l'hypertrophie nécessaire semble modeste (passer de 25 à 30 % par exemple), soit une double embolisation portale et veineuse sus hépatique qui permet une meilleure hypertrophie à un mois. L'étude DRAGON ainsi que plusieurs méta analyses ont démontré l'intérêt de cette double embolisation.

Une alternative chirurgicale consiste à réaliser une intervention dite de ALPPS (Associating liver participation to Portal Ligation). Cette intervention comprend une ligature de la veine porte et une transection hépatique dans le même temps opératoire, et permet une hypertrophie en une semaine plutôt qu'un mois. Cette technique est détaillée plus loin.

Le nombre et localisation des lésions :

les stratégies d'épargne parenchymateuse (PSH) et deux temps, y compris le ALPPS (5, 6)

La répartition des métastases peut bien entendu varier et les stratégies vont s'adapter aux nombres et à la localisation des lésions. Ci-dessous, vous pouvez comprendre les différentes stratégies potentielles en fonction des localisations centro-hépatiques ou au contraire périphériques des lésions et en fonction de l'atteinte droite ou gauche. À titre d'exemple, la stratégie peut être soit une épargne parenchymateuse lorsque la majorité des lésions sont périphériques des deux côtés ou au contraire des stratégies d'hépatectomie en deux temps lorsque l'atteinte est profonde d'un côté et périphérique de l'autre. Ces exemples illustrent les deux principales stratégies que sont :

- 1. l'épargne parenchymateuse,**
 - 2. les hépatectomies complexes** en deux temps plus ou moins associées à l'embolisation portale. Une forme encore plus extrême de la chirurgie est représentée par l'intervention dite de ALPPS.
- *Epargne parenchymateuse (PSH)*

Visant des marges microscopiquement négatives, la PSH utilise l'échographie per opératoire pour effectuer plusieurs hépatectomies partielles non anatomiques. Les avantages reposent sur le fait que cette approche s'effectue en une seule étape et qu'elle préserve plus de tissu hépatique sain (risque d'insuffisance hépatique amoindri). Le dernier avantage repose sur la préservation d'une anatomie hépatique qui autorise des réinterventions plus simples en cas de récidive, ce qui est fréquent dans les maladies bi lobaires. (Figure 5)

- *Les hépatectomies en deux temps* s'adressent aux malades qui ont des lésions centrales et intraitables autrement que par une hépatectomie majeure anatomique. Elle est issue d'une longue évolution des techniques d'hépatectomie permettant la « clairance » d'un côté (souvent le côté gauche), l'hypertrophie ensuite du futur foie restant par

des techniques d'embolisation radiologique puis l'hépatectomie majeure, souvent droite ou droite élargie, qui clôture la séquence. L'avantage repose sur la radicalité mais les inconvénients sont la complexité de la prise en charge, les suites de la dernière hépatectomie et le risque de progression entre le 1^{er} et le 2^e temps d'environ 30 %. Une alternative à ce risque d'évolution et d'hypertrophie repose sur l'intervention dite de ALPPS qui associe une transection du foie dès le premier temps de clairance et qui permet un « boost » hypertrophique en une semaine plutôt qu'un mois, empêchant ainsi toute progression entre chaque temps. Le malade peut donc avoir une hépatectomie en deux temps lors d'une même hospitalisation. Les inconvénients reposent sur la complexité et les suites post opératoires plus compliquées. (Figure 6)

Mini invasif (7)

La chirurgie des métastases peut être réalisée par voie mini invasive, par voie laparoscopique classique, ou par voie robot assistée. Les avantages en termes de suites post opératoires par rapport à la voie ouverte ont été démontrés dans 2 études randomisées. De plus, nous avons montré avec notre équipe, confirmée ensuite par une dernière étude randomisée, que la reprise de la chimiothérapie post opératoire était plus précoce après résection mini invasive. Enfin, cette voie d'abord facilite la faisabilité des ré-hépatectomies pour récidive en raison de l'absence d'adhérences post opératoires. Les procédures même complexes comme les hépatectomies en deux temps sont aussi réalisables dans les équipes expertes par voie mini invasive.

La transplantation hépatique (8)

Il s'agit probablement d'une des plus grandes révolutions des 30 dernières années en matière de prise en charge des métastases. Après un échec initial de cette stratégie dans les années 90-2000 lié à l'immaturité technique de la greffe, de la mauvaise sélection de malades et à la méconnaissance de la biologie tumorale, cette stratégie a été proposée dans les pays nordiques qui ne souffraient pas de pénurie d'organe. Cette stratégie ne s'adresse qu'aux malades ayant une maladie isolée au foie de classe 3 jugée non résécable par un centre expert en greffe et en chirurgie hépato-biliaires.

Figure 5

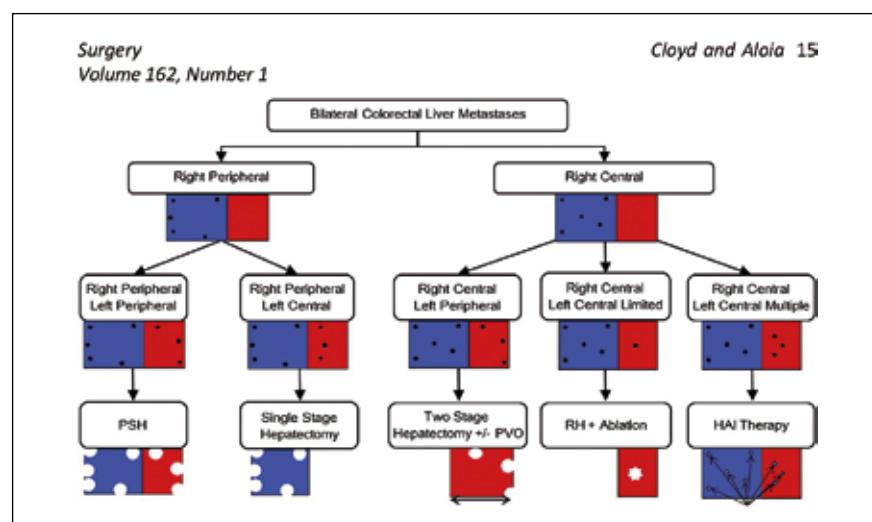


Figure 6

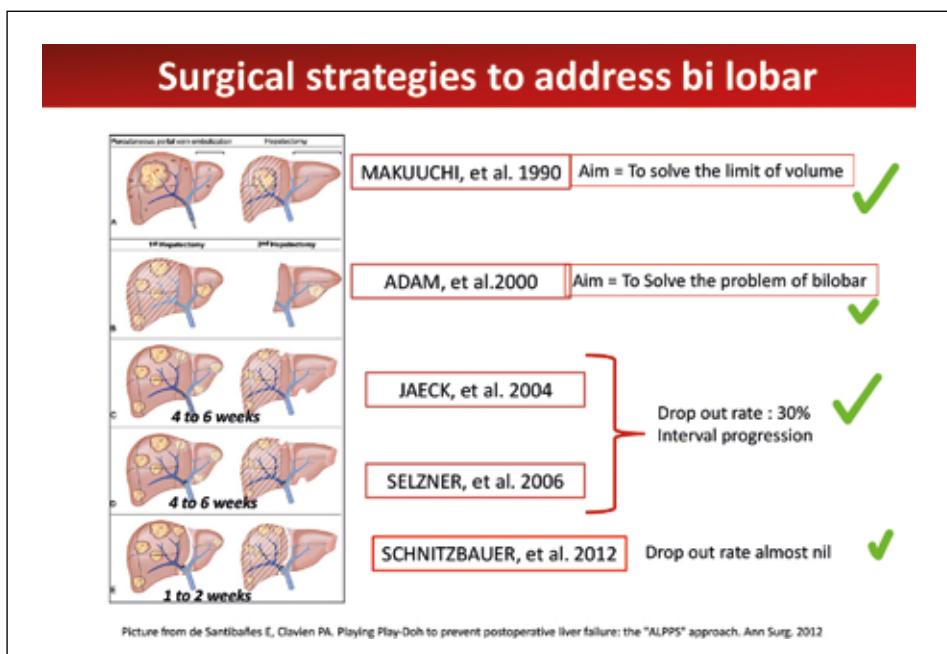
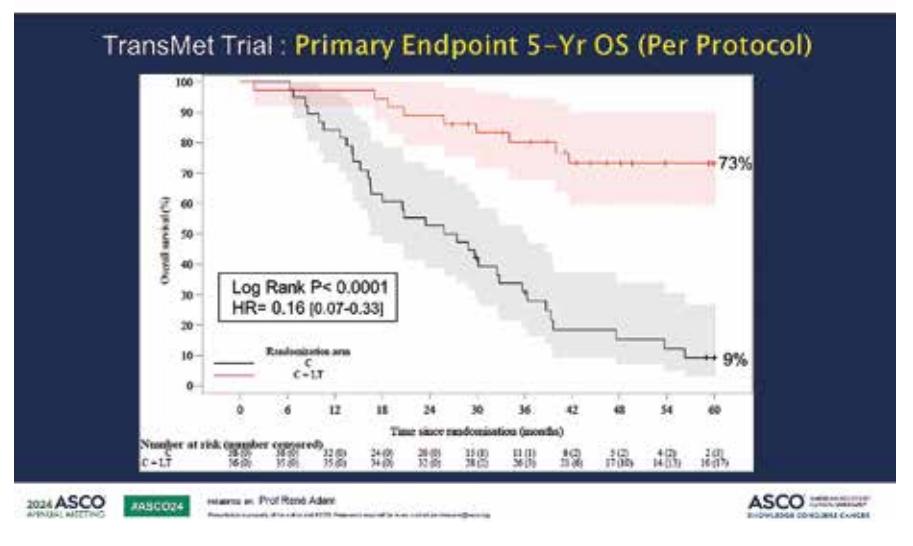
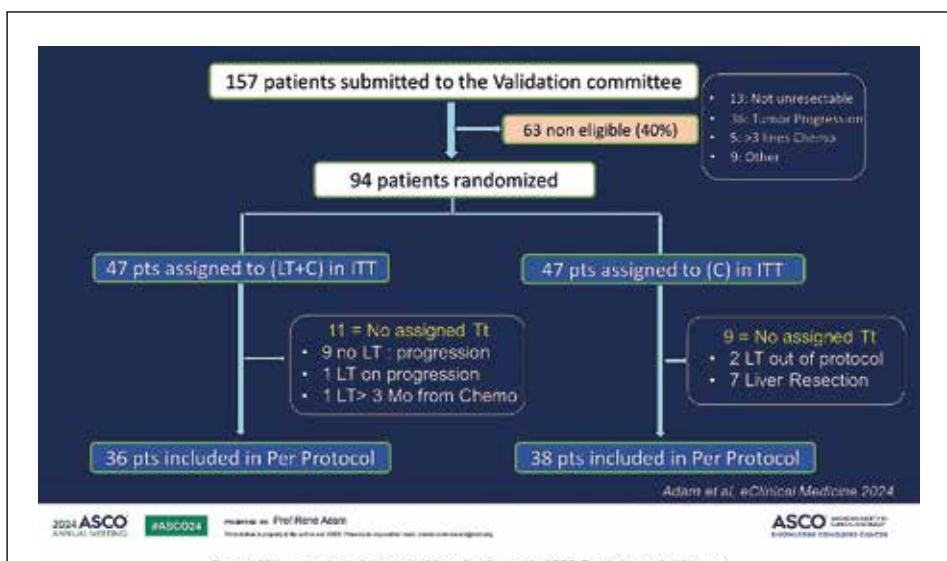


Figure 7



Les critères d'Oslo ont été proposés comme première base de sélection de malades ayant des métastases isolées au foie, évaluées non résécables par des équipes expertes, et ayant une biologie tumorale plutôt favorable (marqueurs bas, chimio sensibles, métachrones, etc.). Une seule étude randomisée, française, a démontré l'intérêt de la greffe par rapport à la chimiothérapie seule. Par rapport aux critères d'Oslo, les équipes françaises ont centralisé l'expertise de tous les candidats, les malades devaient être toutes chimio sensibles à moins de 3 lignes, BRAF non muté, et avec une tumeur primitive opérée de façon optimale. Cet essai a montré qu'en per protocol, en respectant strictement les groupes TH et chimio (différent de « en intention de traiter » initial), le taux de survie globale à 5 ans était de 73 % pour la TH versus 9 % pour la chimiothérapie, malgré un taux élevé de récidive de l'ordre de 70 % (majoritairement pulmonaires et traitables). La greffe fait donc maintenant partie de l'arsenal thérapeutique. (Figure 7)

Modalités non chirurgicales

Le traitement loco-régional des métastases hépatiques peut aussi être assuré par d'autres techniques alternatives non chirurgicales. Parmi ces techniques, la destruction percutanée ou per opératoire est validée dans de nombreuses études lorsque les tumeurs ont une taille inférieure à 5 cm, idéalement inférieure à 3 cm. La radiofréquence ou plus récemment la destruction par micro-ondes est la référence. Lorsque le risque de brûlure est trop important (pédicule biliaire par exemple), les techniques de destruction par électroporation ou radiothérapie en condition stéréotaxique ont été décrites.

La radiothérapie a une place limitée et son efficacité a été moins démontrée. Néanmoins, elle est une alternative intéressante en cas de récidive en particulier.

La chimiothérapie intra artérielle est potentiellement une vraie solution soit en induction afin de permettre une meilleure réponse à la chimiothérapie en la délivrant localement et à une meilleure concentration (étude OSCAR), soit comme traitement complémentaire adjvant après résection chirurgicale (étude PACHA). L'étude française PACHA (non encore publiée) a montré des résultats positifs en diminuant le taux de récidive locale après résection/destruction de métastases hépatiques. Cette technique sera certainement en développement à l'avenir.

La radio-embolisation représente enfin une dernière possibilité en permettant une radiothérapie interne vectorisée de particules chargées. Sa place reste encore à définir à l'avenir.

Références

1. Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jan 29;3:100049. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100049. eCollection 2021 Apr.
2. Aubin JM, Bressan AK, Grondin SC, Dixon E, MacLean AR, Gregg S, et al. Assessing resectability of colorectal liver metastases: How do different subspecialties interpret the same data?. *Can J Surg.* 2018 Aug;61(4):251-256. doi: 10.1503/cjs.014616.
3. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004;15:933-39.
4. Heil J, Korenblit R, Heid F, Bechstein WO, Bemelmans M, Binkert C, et al. Preoperative portal vein or portal and hepatic vein embolization: DRAGON collaborative group analysis. *Br J Surg.* 2021 Jul 23;108(7):834-842. doi: 10.1093/bjs/znaa149.
5. Cloyd JM, et al. Hammer versus Swiss Army knife: Developing a strategy for the management of bilobar colorectal liver metastases. *Surgery.* 2017. PMID: 28109616 Review.
6. Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012.
7. Fichtinger RS, Aldrighetti LA, Abu Hilal M, Troisi RI, Sutcliffe RP, Besselink MG, et al. Laparoscopic versus Open Hemicolectomy: The ORANGE II PLUS Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2024 May 20;42(15):1799-1809.
8. Adam R, Piedvache C, Chiche L, Adam JP, Salamé E, Bucur P, et al. Lancet.Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *2024 Sep 21;404(10458):1107-1118.*



Les cinq points forts

- La résécabilité est évaluée en 3 classes de faisabilité par un centre expert en chirurgie hépatique et tout au long de la prise en charge.
- La chirurgie et la transplantation donnent une survie significativement supérieure à celle d'une chimiothérapie seule.
- Les 3 causes principales de non résécabilité sont la localisation des lésions dans le foie, le nombre et la taille des lésions et le faible volume de foie restant.
- La radiologie interventionnelle joue un rôle essentiel en permettant d'augmenter le volume du foie, de délivrer une chimiothérapie intra artérielle, de détruire des métastases par différentes techniques et d'être une alternative à la chirurgie lorsque les lésions sont peu nombreuses et de petite taille.
- La transplantation hépatique est indiquée pour des malades hyper sélectionnés avec des métastases hépatiques exclusives de classe 3 avec un taux de survie globale à 5 ans d'environ 70 %.

Place des RCP moléculaires en cancérologie digestive

 **Géraldine PERKINS**

 CHU Pontchaillou - 2 rue Henri le Guilloux - 35000 Rennes (France)
 geraldine.perkins@chu-rennes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de RCP moléculaire en cancérologie digestive
- Connaître les prérequis pour inscrire un dossier en RCP moléculaire
- Connaître les apports de la biologie moléculaire
- Connaître l'impact des RCP moléculaires sur la prise en charge des patients

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant, expert : MSD, Sanofi
 Cours, formation : MSD, Servier
 Invitations congrès : Amgen, MSD, Merck, Servier

MOTS-CLÉS

Médecine de précision ; séquençage de haut débit ; ADN tumoral circulant

ABRÉVIATIONS

TMC : thérapie moléculaire ciblée
 NGS : Next generation sequencing
 ADNtc : ADN tumoral circulant
 WES : whole exome sequencing
 WGS : whole genome sequencing
 RNAseq : séquençage de l'ARN
 PFGM2025 : plan France Médecine Génomique 2025

Introduction

Depuis les années 2000, le développement des thérapies moléculaires ciblées (TMC), parallèlement à celui des techniques de séquençage des tumeurs, a permis d'enrichir les possibilités thérapeutiques en oncologie, à l'origine de la médecine de précision.

La médecine de précision consiste en la recherche d'altérations moléculaires tumorales, pour guider le choix d'un traitement.

On nomme marqueur théranostique une anomalie (moléculaire) qui permet de guider un traitement. Historiquement, le premier marqueur théranostique était l'amplification du gène *ERBB2* dans le cancer du sein, puis les mutations du gène *EGFR* dans le cancer du poumon.

Actuellement, la démarche agnostique, c'est à dire la sélection d'une TMC en fonction d'une altération moléculaire identifiée dans la tumeur, indépendamment de l'organe atteint, n'est

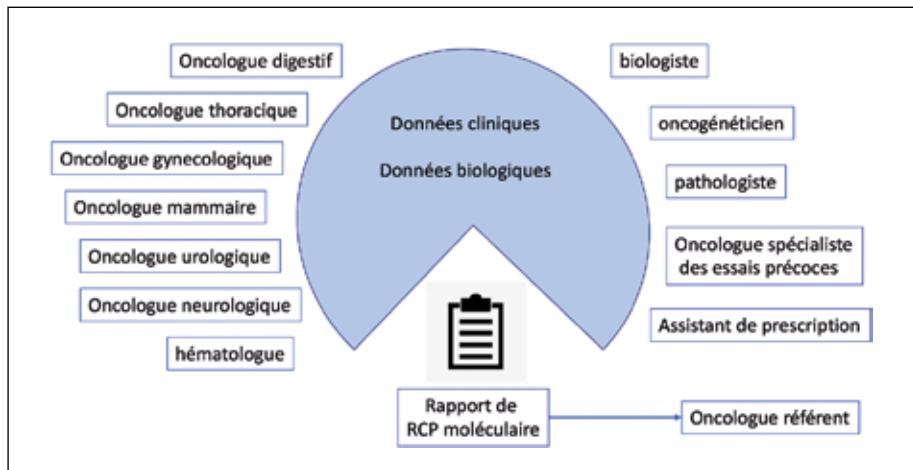
réservé qu'à de rares traitements, et une approche globale (prise en compte de l'organe et des altérations moléculaires) est la règle, notamment en oncologie digestive. C'est dans ce contexte que se sont développées les RCP moléculaires, réunissant différents intervenants de formation différente dont le but est d'analyser les données moléculaires pour en sortir des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à des TMC, dans le but de choisir le traitement le plus adapté pour un patient.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus pour déterminer les intervenants d'une RCP moléculaire, mais sont en général réunis des oncologues, des pathologistes, des biologistes moléculaires, des oncogénéticiens et des bio-informaticiens (1).

Rôle des différents intervenants (figure 1) :

- Médecins oncologues : sélection du patient éligible, information au patient notamment concernant les données incidentes (cf. *infra*), recueil du consentement lorsque nécessaire, rendu du résultat et proposition thérapeu-

Figure 1 : Organisation des RCP moléculaires



tique. La présence de plusieurs oncologues spécialisés dans la prise en charge de cancer de différents organes permet d'enrichir les discussions, notamment thérapeutiques.

- Médecin pathologiste : évaluation du matériel tumoral, de sa qualité, aide à la sélection du test à privilégier, analyse morphologique
- Biographe moléculaire : réalisation du test moléculaire, interprétation des résultats, travail de bibliographie pour déterminer le potentiel de cible pour une TMC
- Médecin oncogénéticien : en cas d'altération potentiellement constitutionnelle : sélection des patients à qui proposer un test génétique constitutionnel
- Bio-informaticien : interprétation des résultats moléculaires grâce à des pipelines bio-informatiques pour minimiser le bruit de fond et mettre en évidence les altérations d'intérêt.

Les autres intervenants potentiels :

- Médecin radiologue : évaluation de l'étendue de la maladie et de la réponse au traitement
- Pharmaciens : choix du traitement, évaluation des interactions médicamenteuses, analyse pharmaco-génétique pour prédire la toxicité et la réponse au traitement
- Médecin oncologue spécialisé en essai thérapeutique de phase précoce/ attaché de recherche clinique : sélection des essais thérapeutiques en fonction des altérations moléculaires identifiées

Les assistants de prescription sont les personnes clés pour la gestion des échantillons tumoraux, sanguins, le suivi du dossier depuis la prescription jusqu'au rendu de résultat, pour une organisation optimale des RCP moléculaires.

grande sensibilité. La technique historique de référence était le séquençage de type Sanger, qui analysait un seul gène à la fois. La technique NGS permet d'étudier simultanément plusieurs altérations (mutations, amplifications, délétions) dans plusieurs gènes, à partir d'un seul échantillon d'ADN, afin d'identifier à la fois des cibles thérapeutiques et des marqueurs de résistance à un traitement donné.

Par exemple, les mutations au niveau des gènes *RAS* (*KRAS* et *NRAS*), détectées par la technique NGS, sont des marqueurs moléculaires de résistance aux anticorps anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) : cétuximab, panitumumab, dans les cancers colorectaux métastatiques, contre-indiquant leur prescription dans cette indication.

La technique NGS peut aussi être utilisée pour l'analyse de l'ARN, notamment dans le cadre de panels dits « fusion », pour la détection des translocations de gènes d'intérêt, entraînant l'augmentation de l'expression de ces gènes, dont plusieurs sont des cibles thérapeutiques de TMC.

Les panels de gènes peuvent concerner un nombre limité de gènes (plusieurs dizaines), ceux en général utilisés en pratique de routine, à plusieurs centaines de gènes pour les larges panels.

Plus récemment, des analyses globales sont réalisables et accessibles via les RCP moléculaires : le séquençage de l'exome (Whole Exome Sequencing ou WES), le séquençage du génome (Whole Genome Sequencing ou WGS), le séquençage de l'ARN ou transcriptome (RNA sequencing ou RNAseq). Ces types d'analyses génomiques impliquent l'étude en parallèle de l'ADN constitutionnel (afin de distinguer, parmi les milliers d'anomalies détectées, les mutations délétères des polymorphismes constitutionnels non significatifs), et exposent à la possibilité de la découverte d'anomalies génétiques constitutionnelles fortuites, dites aussi incidentes ou secondaires, prédisposant à des maladies génétiques. Cette situation a entraîné une réflexion sur la communication de ces résultats, de la part de différentes sociétés savantes. L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) avait publié en 2013 une liste minimale de 56 gènes, concernant 24 maladies pour lesquelles des mesures préventives et/ou thérapeutiques sont disponibles. Il peut s'agir de maladies cancéreuses, métaboliques, cardio-vasculaires (2). D'autres sociétés ont émis des recommandations, notamment la Société Française de médecine prédictive et personnalisée (SFMP), l'European Society of Human Genetics, ainsi que le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025). Lorsqu'une analyse génomique de type WES ou WGS est proposée au patient, une note d'information comportant la possibilité de découvertes d'anomalies génétiques constitutionnelles fortuites est remise au patient, et ce dernier décide s'il est d'accord pour être informé de cette indication le cas échéant, lors de la signature du consentement dédié. En cas de découverte fortuite, le patient sera orienté vers une consultation d'oncogénétique.

Les apports de la biologie moléculaire

Le développement de techniques de nouvelle génération ou "Next Generation Sequencing" (NGS) a révolutionné les analyses moléculaires tumorales, grâce à leur rapidité et leur

Le plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) est né d'une demande du Premier ministre en 2015 d'organiser la mise en place de l'accès à la génomique en France. Ce plan se décline sur plusieurs volets : les maladies rares, le cancer et les maladies communes. Concernant la thématique du cancer, plusieurs pré-indications existent : les cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne, les cancers rares (dont font partie les tumeurs neuro-endocrines ou TNE), les cancers de primitif inconnu et des hémopathies. En cas d'acceptation du dossier, le patient signe un consentement pour l'analyse tumorale (genome et RNAseq) et est informé du risque de données incidentes. Les échantillons sont analysés sur 2 plateformes : SEQOIA à Paris et AURAGEN à Lyon, se répartissant le territoire français. Le délai d'obtention des résultats est d'environ 2 à 3 mois (figure 2).

Figure 2 : Organisation du PFMG2025 sur le territoire
<https://pfmg2025.aviesan.fr/>



L'hétérogénéité intra-tumorale ainsi que celle entre la tumeur primitive et les métastases pose le problème de la représentativité des anomalies moléculaires identifiées uniquement à partir de la tumeur primitive pour l'ensemble de la maladie métastatique (3). L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est un moyen de pallier ce problème, et permet de fournir un portrait moléculaire de la maladie métastatique actuelle, de détecter l'acquisition de mutation de résistance sous traitement par TMC pour le changement de thérapies ciblées. L'autre intérêt de cette technique est son innocuité par rapport au risque d'une biopsie et de la facilité de répéter les prélèvements sanguins au cours du suivi des patients sous traitement. L'analyse d'ADNtc est utilisée en routine en oncologie thoracique, lors de la prise en charge diagnostique pour la recherche de mutation EGFR, et lors du suivi pour la recherche de mutation de résistance en cours de traitement par TKI anti-EGFR.

En oncologie digestive, l'analyse de l'ADNtc est recommandée dans 2 situations dans le cancer colorectal métastatique pour l'analyse des gènes RAS et BRAF : en 1^{re} ligne de traitement, lorsque l'analyse sur tissu est impossible et/ou que le résultat est urgent ; en cas de discussion de « rechallenge » des anticorps anti-EGFR (nouvelle ligne de traitement à distance

de 6 mois d'une ligne précédente ayant montré une réponse thérapeutique), car la présence d'une mutation RAS ou BRAF a été démontré comme un facteur de résistance à une nouvelle exposition aux anti-EGFR (4).

De larges panels de plusieurs centaines de gènes sont aussi développés pour la technologie de l'ADNtc, et en cours d'évaluation dans le cadre d'essais.

Indications de RCP moléculaire en cancérologie digestive

L'organisation d'une RCP moléculaire varie selon les organisations internes, avec des missions diverses.

Un des temps de la RCP moléculaire est consacré à la sélection du test moléculaire à proposer en fonction du type de cancer, du matériel tumoral disponible, et du délai raisonnable d'obtention du résultat du test pour la prise en charge du patient.

En effet, différentes analyses moléculaires peuvent être proposées : des analyses sur tissu tumoral (inclus en paraffine (FFPE), congelé, d'archive ou à partir d'une nouvelle biopsie) ou des biopsies liquides (ADNtc) obtenues par prélèvement sanguin (d'autres prélèvements peuvent être analysés tels que les liquides pleuraux, péritonéaux, le LCR...). Ce temps de sélection de test peut avoir lieu lors des RCP d'organe en fonction des organisations locales, sauf pour le PFMG2025, qui doit avoir une validation en RCP d'amont en cours de RCP moléculaire (cf. *infra*).

Le temps principal de la RCP moléculaire est la discussion des résultats des analyses moléculaires, leur potentiel comme cible thérapeutique et la proposition d'un traitement ciblé, guidé par des échelles, ESCAT ou OncoKb.

En 2018, l'ESMO (European Society of Medical Oncology) a établi une échelle ESCAT (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets) pour classer les altérations moléculaires en 5 catégories en fonction des preuves disponibles d'efficacité pour une TMC donnée (figure 3) :

- ESCAT I : utilisation en routine,
- ESCAT II : données d'efficacité nécessitant une preuve de bénéfice,
- ESCAT III et ESCAT IV : cible hypothétique,
 - ESCAT III : données dans d'autres types tumoraux,
 - ESCAT IV : données pré-cliniques d'efficacité,
- ESCAT V : absence de bénéfice clinique.

Les décisions thérapeutiques lors d'une RCP moléculaire concernent les 2 premières catégories (5).

OncoKb est une base de données de variants génétiques reconnue par la FDA (Food drug administration), classant les altérations moléculaires en fonction de l'efficacité d'une TMC, en 5 catégories : autorisation de mise sur le marché, données de soin courant, données cliniques, données biologiques et données de résistance.

Comme décrit précédemment, des données incidentes de variants génétiques constitutionnels peuvent être mises en

Figure 3 : ESCAT : Échelle ESMO d'actionnabilité des altérations moléculaires pour les thérapies moléculaires ciblées



évidence, notamment avec les larges panels, et sont discutées avec l'oncogénéticien présent en RCP moléculaire et une orientation en consultation d'oncogénétique peut être proposée à cette occasion.

Les dossiers discutés pour PFMG2025 occupent actuellement une place majeure dans les RCP moléculaires. En effet, avant inclusion, le dossier doit être validé lors de la RCP d'amont, qui occupe un temps dédié pendant la RCP moléculaire, avec décision du prélèvement à analyser : tissu d'archive ou nouvelle biopsie, tissu congelé dans la majorité des types tumoraux, tissu inclus en FFPE possible pour les adénocarcinomes du pancréas, des cholangiocarcinomes, des tumeurs neuro endocrines et les carcinomes sans primitif (CUP), l'analyse sur tissu congelé étant à privilégier. Au moment des résultats, le rapport rendu par les biologistes est discuté, et une orientation thérapeutique est proposée si possible.

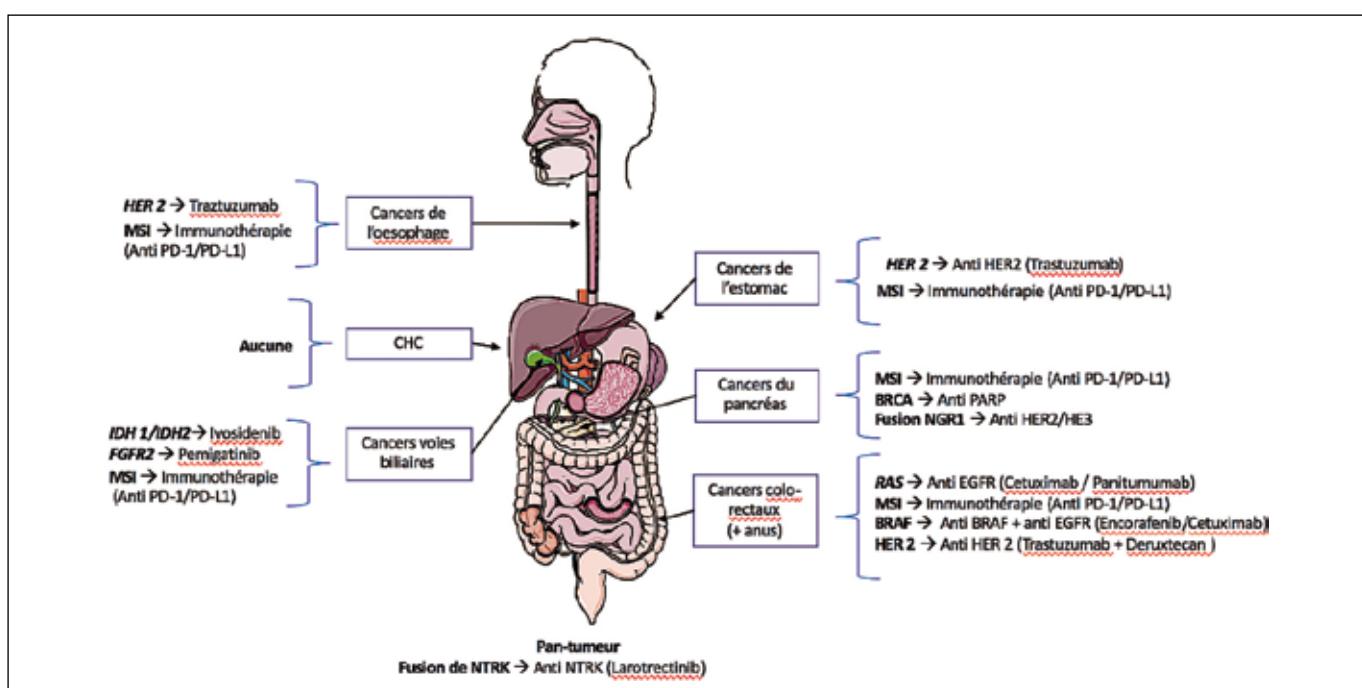
Prérequis pour inscription d'un dossier en RCP moléculaire

Tous les patients ne sont pas candidats pour une présentation en RCP moléculaire. Les prérequis sont :

- Patients ayant un cancer avancé,
- sans altération moléculaire identifiée dans un panel de routine,
- éligible à un essai thérapeutique (bon état général, fonctions biologiques normales).

En effet, le but de la RCP moléculaire est de discuter les altérations moléculaires cibles ou actionnables par une TMC, non disponible en routine (les traitements ayant une AMM pour la pathologie concernée sont sélectionnables à partir des données moléculaires de routine).

Figure 4 : Principales altérations moléculaires et leur option thérapeutique, d'après (6)



En oncologie digestive, les altérations biologiques à vérifier en routine sont : le statut MMR (Mismatch Repair ou réparation des mésappariements) dans l'ensemble des localisations, le statut RAS et BRAF, pour le cancer colorectal, le statut HER2 pour les cancers céso-gastrique, vésiculaire et colorectal, le statut IDH et FGFR pour le cholangiocarcinome, le statut BRCA1 et BRCA2 constitutionnel pour le cancer pancréatique (figure 4).

Jusqu'à récemment, le statut RAS muté n'était qu'un facteur prédictif de résistance aux anti-EGFR. Le développement d'inhibiteurs spécifiques des mutations KRAS G12C et aussi G12D, avec des résultats d'efficacité, change ce paradigme. Le détail de la mutation KRAS est important pour pouvoir orienter les patients vers des essais dédiés.

-La disponibilité de matériel tumoral : le clinicien doit récupérer l'information si du matériel congelé est disponible ou facilement disponible par biopsie, ce qui déterminera par la suite le test qui peut être proposé.

L'impact des RCP moléculaires sur la prise en charge des patients

Plusieurs évaluations des décisions thérapeutiques dans le cadre des RCP moléculaires, à partir de tests moléculaires différents, ont fait l'objet de publications.

Après l'essai SAFIR-01 paru en 2014, qui avait montré la faisabilité d'une approche de séquençage de tumeurs avancées du sein pour le choix d'une TMC, avec un bénéfice clinique, l'essai SAFIR-02, toujours pour le cancer du sein, est paru en 2022. Les patientes incluses avaient une analyse moléculaire tumorale étendue. Si une altération moléculaire était identifiée, et en cas de contrôle de la maladie sous chimiothérapie, les patientes étaient randomisées entre un traitement par TMC ou la poursuite de la chimiothérapie. Cet essai a montré la supériorité du traitement par TMC permettant une amélioration de la survie sans progression (7)

Des programmes SAFIR pour d'autres tumeurs sont en cours, notamment dans le cholangiocarcinome (SAFIR-ABC10).

L'essai MOSCATO paru en 2017 a inclus 1 035 patients atteints d'un cancer avancé, ayant reçu une médiane de 4 lignes de traitement, pour une analyse moléculaire de type NGS de l'ADN et de l'ARN à partir de tumeur congelée, obtenu majoritairement par une biopsie dédiée. Le résultat était utilisé pour permettre l'inclusion dans un essai thérapeutique guidé par l'altération moléculaire mise en évidence. Une altération était identifiée dans environ la moitié des cas et une TMC a pu être reçue chez environ 200 patients. La survie sans progression sous TMC était supérieure à celle de la ligne de traitement précédente (PFS2>PFS1) montrant un intérêt de cette approche (8).

L'essai PRISM avait pour but d'évaluer l'apport d'une analyse moléculaire par large panel à partir de l'ADNtc. Le test utilisé permettait l'analyse de 324 gènes, la charge mutationnelle ainsi que le statut MMR. Sur les 1 772 patients inclus en un peu plus d'une année, le résultat était disponible dans 94 % des cas et dans un délai médian de 12 jours. Une anomalie moléculaire actionnable était identifiée dans plus de la

moitié des cas (64 %), et une orientation thérapeutique a été proposée dans 56 % des cas, majoritairement dans le cadre d'essais cliniques. Parmi les patients traités, plus de la moitié (72 %) ont eu un contrôle de la maladie sous la TMC décidée en RCP moléculaire. Cet essai montre la faisabilité de l'approche ADNtc dans cette situation (9).

Un consortium allemand a mené une étude observationnelle prospective du WGS et RNAseq, chez 1 310 patients traités pour un cancer avancé. Une recommandation de TMC a eu lieu dans un tiers (33 %) des cas, permettant une amélioration de la réponse par rapport à la ligne précédente, ainsi que de la SSP. Une révision du diagnostic a eu lieu dans 4,4 % des cas, concernant les cancers rares (CUP et sarcomes de tissus mous). Enfin, une prédisposition génétique a été mise en évidence dans 14 % des cas (10).

Conclusion

Les RCP moléculaires permettent la discussion d'anomalies moléculaires et l'analyse de larges panels. L'avènement du PFMG2025 permet par ses indications larges d'analyser le génome tumoral des patients éligibles à un essai thérapeutique, avec des publications montrant le bénéfice pour les patients d'accéder à la médecine de précision. Dès que cela est possible, une présentation en RCP moléculaire doit faire partie de la prise en charge des patients d'oncologie digestive.

Références

- Brenno Pastò, Giulia Buzzatti, Clorinda Schettino, Umberto Malapelle, Alice Bergamini, Carmine De Angelis, et al. Unlocking the potential of Molecular Tumor Boards: from cutting-edge data interpretation to innovative clinical pathways. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024 Jul;199:104379. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104379. Epub 2024 May 7.
- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
- Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, Pusztai L, Swanton C. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 28;4(127):127ps10.
- Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2022 Aug;33(8):750-768. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.520. Epub 2022 Jul 6.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018 Sep 1;29(9):1895-1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263.
- Bayle A, Basile D, Garinet S, Rance B, Laurent-Puig P, Blons H, et al. Next-Generation Sequencing Targeted Panel in Routine Care for Metastatic Colon Cancers. *Cancers* 2021, 13, 5750. <https://doi.org/10.3390/cancers13225750>

7. Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature*. 2022 Oct;610(7931):343-348. doi: 10.1038/s41586-022-05068-3. Epub 2022 Sep 7.
8. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017 Jun;7(6):586-595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396. Epub 2017 Apr 1.
9. Bayle A, Belcaid L, Palmieri LJ, Teysonneau D, Cousin S, Spalato-Ceruso M, et al. Circulating tumor DNA landscape and prognostic impact of acquired resistance to targeted therapies in cancer patients: a national center for precision medicine (PRISM) study. *Mol Cancer*. 2023 Nov 4;22(1):176. doi: 10.1186/s12943-023-01878-9.
10. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hüllein J, et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov*. 2021 Nov;11(11):2780-2795. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0126. Epub 2021 Jun 10.

5

Les cinq points forts

- La RCP moléculaire réunit les oncologues spécialistes de différents organes, les biologistes moléculaires, les pathologistes et les oncogénéticiens.
- La RCP moléculaire permet de discuter l'indication des analyses moléculaires et d'en interpréter les résultats.
- L'ADN tumoral circulant est une technique prometteuse en cours d'évaluation.
- Le séquençage du génome tumoral est possible grâce au Plan France médecine génomique.
- La médecine de précision permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques

 Thomas WALTER

 Service d'oncologie médicale de l'hôpital E Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon (France)
 thomas.walter@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître la classification anatomopathologique selon l'OMS
- Connaître les indications du traitement chirurgical et endoscopique
- Connaître les différents traitements systémiques et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊTS

Conseiller pour Novartis, ITM, Terumo, Ipsen.
 Dédommagement pour des interventions : Terumo, MSD, Esteve
 Invitation à un congrès médical : Pierre Fabre et MSD

MOTS-CLÉS

Caractérisation initiale ; pluridisciplinarité ; réseau de soin.

ABRÉVIATIONS

5FU : 5-fluorouracile
 ASS : analogue de la somatostatine
 CAPTEM : capécitabine et témozolomide
 DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique
 EI : effets indésirables
 G1-3 : grade tumoral des TNE (de G1 à G3)
 GTE : Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines
 IM : index mitotique
 NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1
 MGMT : O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase
 MiNEN : tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine
 OMS : organisation mondiale de la santé

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaires

RIV : radiothérapie interne vectorisée

TNE-p : tumeur neuroendocrine pancréatique

TRO : taux de réponse objective

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

STZ : streptozotocine

SZE : syndrome de Zollinger-Ellison

TAP : thoraco-abdomino-pelvien

TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive

VHL : Von Hippel Lindau

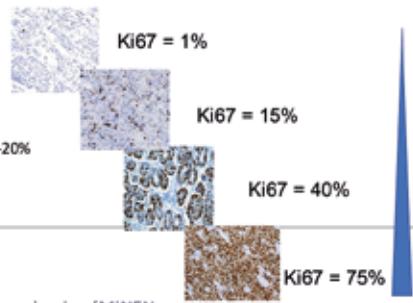
VIP : vaso-intestinal peptide

Introduction et classification OMS

Selon la classification de l'OMS, les néoplasmes neuroendocrines sont séparés entre les carcinomes neuroendocrines, par définition peu différenciés, et les tumeurs neuroendocrines (TNE) qui sont bien différencierées (1). Les TNE sont ensuite classées en trois groupes selon le grade tumoral, qui prend en compte le nombre de mitoses (IM) /2 mm² et l'indice de prolifération Ki67 : NET-G1 (Ki67<3 % et IM<2), NET-G2 (Ki67 3-20 % ou IM 2-20), et NET-G3 (Ki67>20 % ou IM>20) (Figure 1).

Figure 1. Classification OMS des néoplasmes neuroendocrines (NNE) pancréatiques de 2017 : NNE = TNE + CNE

- Tumeur neuroendocrine (TNE), G1
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique <2 et index Ki-67 <3%
- Tumeur neuroendocrine (TNE), G2
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki-67 = 3%-20%
- Tumeur neuroendocrine (TNE), G3
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique >20 et/ou index Ki-67 >20%
- Carcinome neuroendocrine (CNE)
 - à grandes cellules
 - à petites cellules
- Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine (MiNEN, mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm)



Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNE-p) ont une incidence croissante mais restent des tumeurs rares [environ 1-2/100 000 habitants/an (2)]. Elles se forment à partir des îlots endocrines du pancréas et peuvent produire des hormones (insuline, gastrine, glucagon, ...). Avec les progrès de l'imagerie conventionnelle, la découverte fortuite de petite lésion pancréatique, asymptomatique (« incidentalome ») est de plus en plus fréquente. Cependant, les TNE-p restent fréquemment (~50 % des cas) avancées dès le diagnostic au niveau locorégional ou à distance. Elles ont une histoire naturelle bien plus favorable que les adénocarcinomes pancréatiques puisque même en présence de métastases à distance, le taux de survie à 5 ans dépasse les 50 %.

La prise en charge des TNE-p reste complexe car leur pronostic est très variable. Il est principalement influencé par l'index de prolifération Ki67 et le stade tumoral. Les dossiers doivent impérativement être discutés lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) spécialisées, en France dans le cadre du réseau RENATEN-ENDOCAN (<https://www.reseau-gte.org/renaten/>). Les principaux objectifs thérapeutiques doivent être établis au cas par cas et partagés avec le patient à chaque étape de la prise en charge : guérison, augmentation de la durée de vie, contrôle local, contrôle symptomatique, amélioration ou maintien de la qualité de vie, etc. Afin de guider cette prise en charge, la première étape est de parfaitement caractériser la TNE-p.

Importance de bien caractériser la tumeur neuroendocrine

On peut schématiser la caractérisation d'une TNE-p en 10 étapes indispensables (Figure 2).

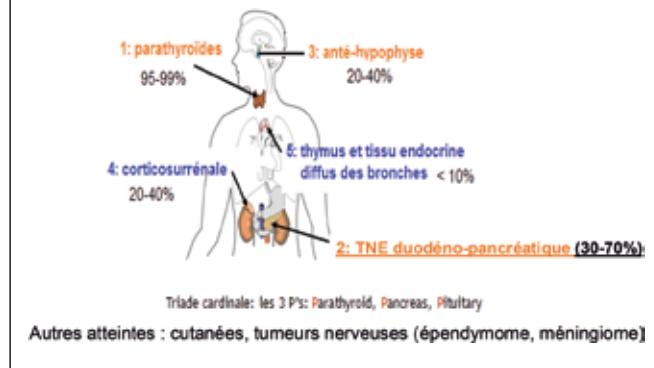
- Peut-être encore plus que pour une tumeur plus agressive, il est essentiel d'avoir une idée claire des caractéristiques du patient, de son environnement et de ses projets de vie, puisque le plus souvent il n'est pas géné par les symptômes de sa maladie (une fois pris en charge le syndrome sécrétoire s'il est présent), mais sa qualité de vie peut être plus altérée par les traitements prescrits.

Figure 2. Les 10 éléments indispensables pour la RCP

- Patient : âge /genre/ comorbidité, "mode de vie du patient"
- Eliminer un syndrome de predisposition génétique (NEM1 et VHL principalement)
- Evaluer les symptômes : i) liés aux masses et/ou ii) liés à un syndrome sécrétoire (gastrinome et insulinoïde principalement)
- Biologie : chromogranine A et dosages des hormones orientés par la clinique
- Histologie : classification OMS (différenciation et grade tumoral), index Ki67, classification pTNM +/- statut MGMT si indication de chimiothérapie
- Imageries en coupe pour :
 - Localiser des métastases (TDM TAP avec injection triphasique +/- IRM foie +/- IRM rachis) : hépatique et/ou extra-hépatique
 - Apprécier le volume tumorale (% envahissement hépatique)
 - Et la pente évolutive (sur la tumeur primitive et sur les métastases hépatiques et/ou extra-hépatiques)
- Imagerie nucléaire : rechercher une expression au TEP au ⁶⁸Ga-Dotatoc (+/- fixation au TEP-¹⁸FDG)
- Localiser la tumeur pancréatique (tête, corps, queue) et ses répercussions locales

- Il faut aussi vérifier les antécédents personnels et familiaux pour éliminer un syndrome de prédisposition génétique, principalement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, Figure 3), qui va entraîner un dépistage dans la famille mais aussi modifier le type de chirurgie pancréatique en cas de TNE-p non métastatique.

Figure 3. Principales lésions de la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1



Les TNE duodéno-pancréatiques liées à la NEM1 sont fréquemment multiples et fonctionnelles (environ 40 % des cas), le plus souvent des gastrinomes ou des insulinosomes. À l'inverse, la probabilité de NEM1 est d'environ 25 % chez un patient présentant un gastrinome, et environ 5 % chez un patient présentant un insulinoïde, un VIPome ou un glucagonome. Les TNE-p non métastatiques associées à une NEM1 sont simplement surveillées lorsqu'elles sont asymptomatiques et < 20 mm car associées à un faible risque de mortalité spécifique (3).

En cas de TNE-p métastatique, la présence d'une maladie de Von Hippel Lindau (VHL) peut permettre au patient de bénéficier du bezülfan, particulièrement efficace dans cette situation.

- Le diagnostic des TNE-p est souvent réalisé de manière fortuite, mais il faudra évaluer la présence de symptômes : i) soit liés aux masses tumorales comme toute tumeur pancréatique, de la tumeur primitive (ictère, douleur pancréatique, occlusion intestinale haute, ischémie par envahissement vasculaire) ou des métastases, et/ou ii) liés à un syndrome sécrétoire.

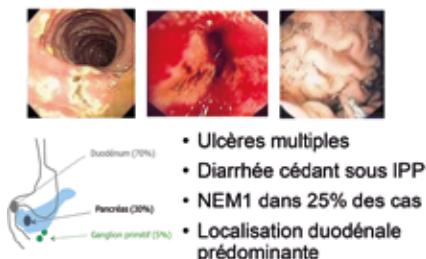
La recherche clinique d'un syndrome sécrétoire doit être systématique, et son traitement prioritaire, en raison du risque de complications parfois mortelles. L'indication du dosage des hormones et peptides endocrines doit être guidée par la clinique. Les deux plus fréquents sont le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE, gastrinome) et l'insulinoïde (Figure 4 et Tableau 1) ; les autres syndromes sécrétaires sont bien plus rares (glucagonome, VIPome, cushing, PTH-rp, somatostatine...).

Tableau 1 : Principaux syndromes sécrétaires associés aux TNE-p, adapté du TNCD (3)

Hormone	Signes cliniques	Signes biologiques
Insuline	Tremblements, sueurs, palpitations, céphalées, confusion, flou visuel, amnésie, aggravation à jeun	↗ Glycémie ↗ Insulinémie ↗ Pro-insulinémie ↗ Peptide C
Gastrine	Ulcères gastro-duodénaux et œsophagites peptiques, Diarrhée cédant aux IPP	↗ Gastrinémie à jeun
Glucagon	Diabète, érythème nécrolytique migrateur, diarrhée, perte de poids, phlébite, troubles visuels	↗ Glucagonémie ↗ Glycémie
Vaso-intestinal peptide (VIP)	Douleurs abdominales, diarrhée aqueuse, perte de poids, déshydratation	↗ VIP ↘ Kaliémie Acidose métabolique

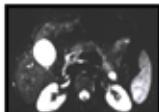
Figure 4. Syndromes sécrétaires des TNE duodéno-pancréatiques

Syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome)



Insulinome

- Hypoglycémie
- ↗ insulinémie, ↗ pro-insuline et peptide C, +/- test de jeûne
- 9/10 unique, petit, « bénin »



Autres plus rares : VIPome, glucagonome, Cushing, PTHrp...

Les **insulinomes** sont souvent de petites tumeurs de très faible risque évolutif. La principale complication est l'hypoglycémie et ses conséquences (3). Si le diagnostic n'est pas évident, une épreuve de jeûne peut être réalisée en hospitalisation, idéalement dans un service d'endocrinologie.

Le **syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)** résulte de l'hyper-sécrétion gastrique acide secondaire à une hypersécrétion de gastrine. Les gastrinomes sont généralement d'origine duodénale ou pancréatiques, et sont à haut risque de malignité. L'hyper-sécrétion acide gastrique peut occasionner des complications hydroélectrolytiques du fait de la diarrhée (déshydratation, hypokaliémie) et peptiques (œsophagite sévère, ulcères duodénaux pouvant se compliquer de perforation digestive ou d'hémorragie), potentiellement graves voire mortelles, à prévenir par IPP à doses suffisantes dès le diagnostic évoqué (3). Une diarrhée qui cède sous IPP est caractéristique d'un SZE. On verra souvent sur l'imagerie en coupe ou en écho-endoscopie un épaississement réactionnelle de la paroi gastrique (gros plis).

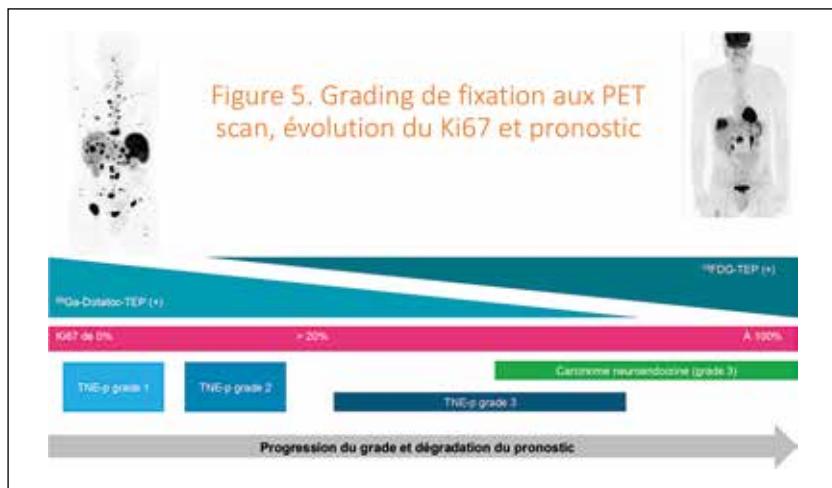
4. À côté du dosage des hormones, de manière orientée par la clinique, on peut réaliser le dosage de la chromogranine A qui ne sera pas utile pour la prise en charge immédiate, mais qui peut être utilisé pour évaluer le pronostic initial et comme marqueur précoce de réponse d'une TNE-p métastatique par exemple. On peut cependant retenir que la chromogranine A n'est pas un bon marqueur tumoral, avec de nombreux faux positifs (dont les gastrites chroniques, la prise d'IPP,...) et qu'on n'initiera jamais un traitement uniquement sur la seule évolution de son taux.

5. Le plus important est probablement d'avoir une analyse histologique la plus précise et complète possible, dans le cadre du réseau ENDOCAN-PATH. Le pathologiste doit classer la TNE-p selon l'OMS (Figure 1), indiquer le grade tumoral et la valeur absolue de l'index de prolifération Ki67 (de 0 % à 100 %). En cas de TNE-p métastatique, il n'y a normalement pas besoin

de réaliser une écho-endoscopie de la tumeur primitive, car il est préférable d'avoir alors le Ki67 sur la maladie métastatique souvent hépatique (moins invasif et plus informatif sur le pronostic), donc facilement accessible par une ponction biopsie hépatique. En cas d'indication de chimiothérapie, le pathologiste peut aussi déterminer le statut de la O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT) qui est à ce jour le seul biomarqueur prédictif de l'efficacité d'une chimiothérapie alkylante (meilleure réponse en cas de MGMT déficient) et pourrait faire préférer une chimiothérapie à base d'oxaliplatin ou un autre traitement systémique en cas de MGMT proficent (3).

Le bilan d'extension par des imageries morphologiques et nucléaire va guider la prise en charge initiale :

6. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection triphasique pour mieux visualiser les TNE-p qui sont des tumeurs hypervasculaires est à réaliser en première intention. L'IRM hépatique avec injection de gadolinium et séquences de diffusion sera plus sensible pour détecter de petites métastases hépatiques, celle-ci doit être systématique avant de discuter une chirurgie pancréatique.
7. Le scanner TAP, l'IRM hépatique, +/- l'IRM du rachis (utile en cas de métastases osseuses pour évaluer le risque locorégional et pour le suivi thérapeutique) vont permettre avec l'imagerie nucléaire d'apprecier le volume tumorale (% envahissement hépatique et extra-hépatique) et ainsi appréhender où sera le pronostic de la maladie (tumeur primitive, foie, extra-hépatique).
8. Une fois l'étendue de la maladie évaluée, le facteur pronostic le plus important (par définition non disponible à la première imagerie en coupe) est la pente évolutive des lésions. Il convient de l'évaluer au niveau de la TNE-p primitive et/ou des métastases hépatiques et/ou extra-hépatiques. Son évaluation doit se faire par deux imageries en coupe comparables (deux TDM TAP ou deux IRM). Une progression selon les critères RECIST en moins de 6 mois sera considérée par exemple comme rapide et en revanche, on sera conforté de continuer à surveiller une TNE-p centimétrique stable sur un an.



9. L'imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine par un TEP/TDM au ⁶⁸Ga-Dotatoc est indispensable au bilan de toute TNE-p. Il va participer à parfaire le bilan d'extension (plus sensible sur la maladie ganglionnaire et osseuse), parfois trouver une tumeur primitive jusque-là non identifiée, et apprécier le volume tumoral global. Il existe des faux positifs (nodules de splénose, lymphome, granulomateux) à ce TEP puisque ces récepteurs peuvent être présents sur les lymphocytes. Il nous donne aussi des indications sur le pronostic de la TNE-p puisqu'une forte expression des récepteurs de la somatostatine est associée à un meilleur pronostic. Ce sera le contraire pour le TEP/TDM au ¹⁸FDG qui sera d'autant plus fixant que la tumeur est proliférante (Figure 5). Enfin, il est un prérequis si on envisage une radiothérapie interne vectorisée (RIV) ciblant ces récepteurs. Le TEP/TDM au ¹⁸FDG présente donc un intérêt pronostique, mais il ne doit être réalisé que si son résultat est susceptible de faire changer la prise en charge.
10. Enfin, en cas de TNE-p non métastatique, l'IRM pancréatique et l'écho-endoscopie peuvent permettre de mieux localiser la/les TNE-p, en particulier les petits insulinomes parfois difficiles à identifier. Ils vont aussi participer à évaluer la résécabilité de la tumeur primitive (envahissement artériel péri-pancréatique, proximité avec le canal de Wirsung si une destruction par écho-endoscopie est envisagée, thrombose veineuse, circulation collatérale). Le type de chirurgie, fonction de la localisation de la tumeur pancréatique (tête, corps, queue), va forcément influencer la décision thérapeutique si une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est nécessaire, bien plus à risque de morbidité et mortalité qu'une pancréatectomie gauche (Tableau 2).

D'autant plus si on envisage une surveillance d'une TNE-p, l'enjeu majeur de la ponction sous écho-endoscopie est de permettre une analyse fiable des paramètres critiques pour l'évaluation de la malignité : différenciation, grade, index Ki67. Il existe une bonne corrélation entre l'expression du Ki67 déterminée à partir du matériel de ponction obtenu par écho-endoscopie et celui obtenu sur la pièce de résection chirurgicale, sous réserve d'un nombre de cellules suffisant. Dans l'étude de Larghi *et al.*, il y avait une discordance significative dans 17 % (2/12) des cas entre la valeur du Ki67 déterminé sur le matériel de ponction et celui de la pièce de résection chirurgicale (4). L'écho-endoscopie avec contraste participe

aussi à évaluer le pronostic, les tumeurs richement vascularisées ayant une moindre agressivité.

La prise en charge d'un syndrome sécrétatoire est prioritaire

Le traitement des TNE-p présenté ici reprend largement ce qui est détaillé dans le TNCD (3). Le traitement antisécrétatoire des TNE-p est une priorité et souvent une urgence, car les conséquences cliniques et biologiques de l'hypersécrétion hormonale sont source

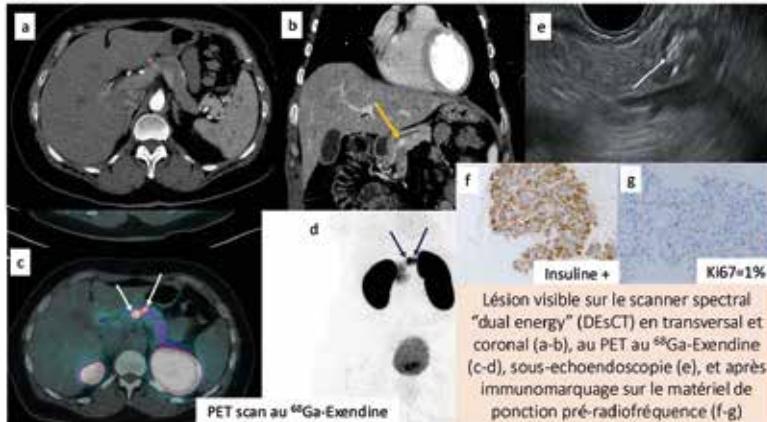
de morbidité et de mortalité. Le traitement par IPP doit être démarré immédiatement en cas de SZE sans attendre le résultat biologique de la gastrinémie. La dose d'IPP est adaptée à la réponse clinique et endoscopique, en débutant à 80-120 mg d'équivalent oméprazole. Les patients doivent être prévenus de la nécessité d'un traitement au long cours et de ne jamais l'interrompre. Concernant, l'insulinome, les mesures diététiques (fractionnement de l'alimentation et collations systématiques dans la journée) peuvent suffire en cas de syndrome sécrétatoire peu intense. Le patient et son entourage sont informés des symptômes d'hypoglycémie et éduqués aux modalités de surveillance des glycémies capillaires et de resucrage. Le diazoxide (sulfamide hyperglycémiant inhibant la libération d'insuline) est efficace dans environ 50 % des cas, mais souvent pour une courte durée et il est mal toléré ; il est donné avant la résection/destruction de l'insulinome. Le traitement anti-sécrétatoire des rares glucagonomes et VIPomes repose sur l'utilisation des formes retardées des analogues de la somatostatine (octreotide ou lanréotide). Toutefois, en cas de syndrome sécrétatoire non contrôlé de TNE-p, il faut rapidement envisager des traitements de réduction du volume tumoral (notamment hépatique) afin de contrôler les symptômes et diminuer le taux d'hormones circulantes, incluant potentiellement tous les traitements à visée antitumorale disponibles (embolisation intra-artérielle hépatique ou chirurgie de réduction tumorale, chimiothérapie, radiothérapie interne vectorisée, thérapies ciblées). Le pasiretide (autre ASS) et l'éverolimus peuvent être utilisés pour leur effet proglycémiant contre l'insulinome métastatique. L'éverolimus est ainsi une option thérapeutique intéressante dès la première ligne contre les insulinomes métastatiques, non seulement parce que la survie sans progression (SSP) sous éverolimus est similaire à celle sous chimiothérapie (5), mais aussi en raison de son effet proglycémiant (6).

Traitements des TNE pancréatiques non métastatiques

Cas particulier des insulinomes

Le diagnostic d'insulinome peut être affirmé sur la présentation clinique et biologique sans retrouver de correspondance morphologique. Il convient alors de pousser les investigations avec des radiologues et écho-endoscopistes experts

Figure 6. Femme de 48 ans avec des symptômes typique d'insulinome, mais sans correspondante morphologique initiale sur le scanner abdominal, l'IRM pancréatique, ou aux ^{68}Ga -DOTATOC et ^{18}F -FDOPA PET/CT.



du pancréas puisqu'il existe des techniques sensibilisant la détection (exemple ci-dessus du scanner spectral « dual energy » avec coupes fines sur le pancréas, Figure 6a-b). Le TEP au ^{68}Ga -Dotatoc n'est pas toujours contributif puisqu'environ 50 % des insulinomes n'ont pas de récepteurs de la somatostatine. En revanche, l'examen probablement le plus sensible pour identifier ces tumeurs, mais peu accessible en France (Paris et Lyon), est un PET au ^{68}Ga -Exendine (Figure 6c-d).

La résection chirurgicale de l'insulinome est le traitement de référence des formes résécables. Une chirurgie limitée (sans curage systématique en cas de faible taille tumorale) est alors recommandée (par exemple, énucléation) lorsqu'elle est réalisable, étant donné le faible risque d'extension métastatique. La destruction par radiofréquence guidée par écho-endoscopie des insulinomes (Figure 6e) a montré une efficacité à court terme significative (>90 %) et peut être proposée en alternative à la chirurgie en première intention à condition qu'elle soit réalisée en centre expert puisque moins morbide que la chirurgie pancréatique (7). En cas de réponse clinique incomplète, une nouvelle séance de radiofréquence peut être envisagée et cela n'empêcherait pas une chirurgie pancréatique ultérieure. Ce type d'approche de destruction de la TNE-p, sans curage ganglionnaire associé, s'envisage pour les insulinomes car ces TNE-p sont dans plus de 90 % des cas de très bon pronostic (<2 cm, de grade 1, avec une hypervasculisation homogène, sans répercussion sur le canal de Wirsung) et n'ont donc pas besoin d'un traitement carcinologique.

Chirurgie de la TNE-p primitive

La résection chirurgicale doit toujours être discutée en RCP RENATEN. L'alternative d'une surveillance des « petits incidentalomes » de TNE-p prendra en compte l'âge et les comorbidités du patient, les caractéristiques de la TNE-p, le choix du patient et sa capacité à suivre une surveillance prolongée. À l'exception du cas particulier de l'insulinome décrit ci-dessus (énucléation ou destruction par radiofréquence, où l'épargne parenchymateuse est

importante), l'indication d'une chirurgie se pose sur la nécessité d'un traitement carcinologique curatif. Ainsi, toute résection pancréatique doit être associée à un curage ganglionnaire avec un nombre minimal de 12 ganglions réséqués. Si une chirurgie d'épargne parenchymateuse (dont énucléation) est envisagée pour une TNE-p ayant des caractéristiques pronostiques favorables (taille ≤ 20 mm, G1, asymptomatique), par exemple dans un contexte de NEM1, elle doit être associée à la réalisation d'un picking ganglionnaire (3). Le type de geste de chirurgie pancréatique et ses risques associés (Tableau 2) sont à mettre

en balance avec l'alternative d'une surveillance incluant le risque de laisser la maladie évoluer et de la traiter ensuite au stade métastatique (survie >5-10 ans pour une TNE-p métastatique de grade 1 métastatique).

Tableau 2 : Principales complications post-opératoires selon le type de chirurgie pancréatique pour une TNE-p [adapté d'après (8)]

Type de chirurgie pancréatique	Fistule pancréatique	Diabète	Morbidité	Mortalité
Duodeno-pancréatectomie céphalique	20%	10-20%	50%	6-9%
Pancréatectomie gauche	20-30%	20-35%	30-50%	4-5%
Pancréatectomie centrale	40%	2-5%	60-70%	4%
Énucléation	20-40%	<7%	40-50%	1%

L'indication de chirurgie carcinologique se pose dès que la TNE-p est de taille supérieure à 2 cm, ou symptomatique, ou avec suspicion de métastases ganglionnaires péri-pancréatiques, ou en présence de TNE-p progressive sur deux imageries en coupe identiques, et/ou avec des caractères morphologiques (pas de prise de contraste homogène, répercussion sur le canal de Wirsung) et histologiques (Ki67 élevé) de mauvais pronostic. Après une chirurgie pancréatique carcinologique, même en cas de résection R1, d'en-vahissement ganglionnaire, de Ki67 élevé, il n'y a pas de traitement adjuvant recommandé hors essais clinique (essai à venir dans cette situation, comparant une chimiothérapie adjuvante versus une surveillance).

En cas de NEM1, les indications chirurgicales sont identiques à celles des TNE-p sporadiques, à l'exception des gastrinomes pour lesquels le bénéfice de la chirurgie reste débattu en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable. La procédure chirurgicale doit être définie lors d'une RCP avec un chirurgien ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints de NEM1 (exploration du duodénum par transillumination endoscopique et duodénotomie en cas de SZE, échographie per-opératoire pancréatique) et tenant compte des autres atteintes de la maladie et de son pronostic (9).

Prise en charge des TNE-p de type « Incidentalome »

Avec les progrès de l'imagerie conventionnelle, la découverte fortuite d'une TNE-p asymptomatique (« incidentalome ») est de plus en plus fréquente. La première étape est de

confirmer le diagnostic de TNE-p et d'écarte un adénocarcinome. Ces TNE-p de petite taille (≤ 2 cm) asymptomatiques posent actuellement un problème de prise en charge, entre une chirurgie carcinologique non dénuée de risque pour des tumeurs le plus souvent d'extrêmement bon pronostic et une surveillance prolongée. L'objectif est de caractériser au mieux la TNE-p et évaluer son risque d'évolutivité (voir le chapitre ci-dessus). Des analyses moléculaires (DAXX/ATRX, signature « beta/alpha like ») sur le matériel histologique obtenu sous écho-endoscopie nous aideront probablement dans un avenir proche à encore mieux évaluer ce risque de malignité. Aujourd'hui, le TNCD (3) propose une surveillance des petits incidentalomes (<20 mm) de TNE-p sans résection chirurgicale si la découverte est fortuite et donc la tumeur est asymptomatique et non fonctionnelle ; la taille est <20 mm (stade T1) ; les caractéristiques sont typiques de TNE de bas grade avec une prise de contraste marquée à la phase artérielle en scanographie ou en IRM ou en échoendoscopie de contraste, hyperfixation caractéristique en TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATOC ; ils correspondent à des TNE-p de grade 1 (ou de faible grade 2 avec Ki67 $<5\%$, seuil non défini avec précision) si une preuve histologique a été obtenue (la biopsie sous EE est fortement recommandée en cas de taille >10 mm) ; il n'y a aucune suspicion de métastase ganglionnaire ou à distance ; il n'y a pas de dilatation canalaire pancréatique ou biliaire à l'imagerie ; il n'y a pas de progression sur les imageries de suivi ; le patient doit être compliant au suivi et avoir bien compris et consenti à l'option proposée. La surveillance des petits incidentalomes de TNE-p non réséqués peut être réalisée par IRM si elle permet la visualisation parfaite de la TNE, ou alternativement par scanographie (en tenant compte du risque à long terme d'irradiation cumulative). Bien qu'il ne soit pas précisément défini, un suivi peut être proposé à 6 mois puis annuellement. Les résultats préliminaires de 2 études prospectives observationnelles confortent cette prise en charge avec une surveillance active des patients ainsi sélectionnés, même si le suivi à long terme est pour l'instant limité. Dans l'étude Française IPANEM (10), 111 patients ont été inclus et seulement 3 (2,7 %) ont présenté des critères de malignité, 2 ont été opérés dans les 6 mois après inclusion (2 pN+ sur la pièce de résection chirurgicale, sans rechute à ce jour) et 1 patient non opéré a développé une maladie métastatique 12 mois après le diagnostic (la lésion était G1 de 15 mm). Aucun patient n'est pour l'instant décédé de sa TNE-p. Il en est de même dans l'étude européenne (11) qui a inclus 500 patients (406 dans le bras de surveillance active et 94 qui ont bénéficié d'une chirurgie) avec 3 décès non liés à la TNE-p après un suivi médian de 25 (interquartile 16-35) mois.

Bien que l'ablation par radiofréquence écho-endoscopie-guidée des petites TNE-p non

fonctionnelles est techniquement faisable (12), son intérêt carcinologique (modifier l'histoire naturelle de la TNE-p, éviter une évolution métastatique, et *in fine* augmenter la survie) n'est pas démontré par rapport à une surveillance qui sera toujours moins à risque et plus médico-économiquement favorable. Elle n'est pas recommandée en routine hors essai clinique et son indication doit être validée en RCP RENATEN, notamment car elle ne permettra plus d'évaluer la pente évolutive de la TNE-p détruite (donc son risque de métastase ganglionnaire) sur lequel repose principalement l'indication chirurgicale ultérieure. Elle pourrait se poser en alternative par rapport à une surveillance active chez les patients non opérables ou trop comorbes, mais on peut aussi prendre le risque de laisser évoluer une TNE-p vers une maladie métastatique pour laquelle de nombreux traitements systémiques sont possibles et pour laquelle le pronostic au stade métastatique est en médiane supérieur à 5-10 ans.

Traitements des TNE pancréatiques métastatiques

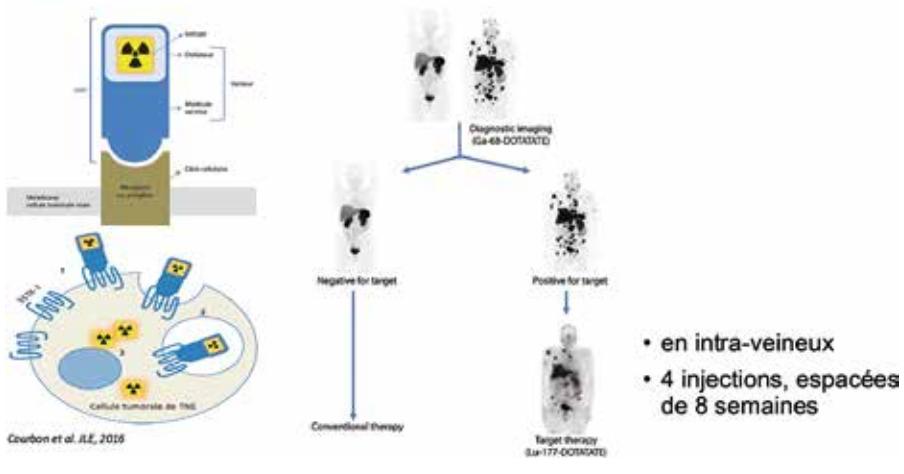
En cas de TNE-p métastatique, plusieurs traitements, systémiques ou locorégionaux, sont disponibles (Tableau 3). Ces derniers comprennent la résection chirurgicale de la tumeur primaire et/ou des métastases (curative ou palliative), les thérapies ablatives (type radiofréquence), l'embolisation du foie (seule ou associée à la chimiothérapie) et la radiothérapie interne selective du foie (non remboursée en France dans cette situation). Parmi les thérapies systémiques pour les TNE-p, deux types de traitements ciblant les récepteurs de la somatostatine peuvent être prescrits, comprenant deux analogues de la somatostatine [ASS, lanréotide (13) et octréotide (14)] et une radiothérapie interne vectorisée [RIV, ^{177}Lu -edotréotide (15), mais accessible dans un certain cadre, Figure 7], deux thérapies ciblées comprenant un inhibiteur de mTOR [évréolimus (16)] et deux inhibiteurs de la tyrosine kinase [sunitinib approuvé pour les TNE-p (17) et probablement bientôt le cabozantinib (18)], et deux types de

Tableau 3 : Les principales armes thérapeutiques contre les TNE-p.

Type	Objectifs thérapeutiques
Surveillance sans traitement	Incidentalome ou TNE-p métastatique indolente ou en réponse au traitement
Traitements loco-régionaux	
Radiofréquence sous écho-endoscopie	Insulinome ou dans le cadre d'essais thérapeutiques
Chirurgie de la tumeur primitive	Curatif ou pour éviter une complication locorégionale
Chirurgie des métastases	Curatif, ou en cas d'oligo-progression, ou à visée cytoreductive pour un objectif anti-sécrétatoire
Transplantation hépatique	« Curatif » uniquement après exérèse de la tumeur primitive
Thermoablation (radiofréquence, electroporation, cryothérapie) du foie	Curatif, ou en cas d'oligo-progression, ou à visée cytoreductive pour un objectif anti-sécrétatoire
Embolisation hépatique (bland, TACE, RIS)	Progression uniquement hépatique ou à visée anti-sécrétatoire
Destruction percutanée, cimentoplastie ou radiothérapie externe sur des métastases extra-hépatiques (os+++)	Curatif, ou en cas d'oligo-progression, ou à visée symptomatique (antalgique, de consolidation, décompressive...)
Traitements systémiques	
Analogues de la somatostatine	Anti-tumoral ou à visée anti-sécrétatoire (ViPome, glucagonome)
Inhibiteur de mTOR (évréolimus)	Anti-tumoral surtout ou à visée proglycémiant (insulinome métastatique)
Inhibiteur tyrosine kinase (sunitinib, cabozantinib)	Anti-tumoral
Chimiothérapie orale ou intraveineuse	Anti-tumoral
Radiothérapie interne Vectorisée	Anti-tumoral (a aussi souvent un effet anti-sécrétatoire notable)

Abréviations : TACE pour "chimio-embolisation" et RIS pour "radiothérapie interne sélective".

Figure 7. Principe de la radiothérapie interne vectorisée



chimiothérapies cytotoxiques comprenant un agent alkylant (tel que la streptozotocine (19), et le temozolamide (20) ou la dacarbazine) et une chimiothérapie à base d'oxaliplatin (21).

La rareté et l'hétérogénéité des TNE-p expliquent le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve associé. Promouvoir les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques doit être une priorité, même dans les situations où il existe des recommandations thérapeutiques. Une liste des études en cours, régulièrement mise à jour, est disponible sur le site du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) (<https://www.reseau-gte.org/protocoles-du-gte>).

Métastases non ou peu progressives, macroscopiquement résécables

Bien qu'il n'y ait pas de définition validée, une progression lente peut être arbitrairement définie par une augmentation de la taille de la tumeur $\leq 20\%$ (critères RECIST) en 12 mois. La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toutes les métastases visibles doit toujours être discutée, dans la mesure du possible (en combinant éventuellement différentes procédures et différentes modalités et en prenant en compte les risques de complications associées) (3, 22). En effet, cette stratégie semble être associée à la survie la plus prolongée, bien qu'elle n'ait jamais été correctement comparée à d'autres traitements. Néanmoins, la récidive est généralement la règle en raison de tumeurs microscopiques persistantes chez tous les patients et ce type de prise en charge agressive ne doit se discuter qu'après avoir vérifié que l'histoire naturelle est favorable (3). Les chirurgies hépatiques en deux étapes, ou une hépatectomie mineure associée à une destruction des métastases des autres segments par radiofréquence peropératoire doivent être mises en balance avec le risque presque inévitable de récidive métastatique à long terme, la morbidité et la mortalité des procédures extensives, et le volume hépatique restant qui pourrait limiter l'administration ultérieure de traitements loco-régionaux ou à distance.

Métastases non résécables

La résection de la TNE-p primitive en cas de métastases peut se discuter en RCP RENATEN, surtout si le geste n'est pas une

DPC, afin d'éviter d'éventuelles complications locales (hypertension portale) ou d'anticiper une transplantation hépatique, mais uniquement après plusieurs mois de surveillance ou de traitement systémique. La transplantation hépatique se discute dans des cas exceptionnels (<10 transplantations hépatiques par an en France dans cette indication) en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki67 bas (<5-10 %, seuil non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, chez un patient jeune (<55-60 ans), avec une tumeur primitive déjà réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique (3).

Au départ, les médecins doivent concevoir une séquence thérapeutique complète *a priori*, dont chaque étape doit être rediscutée en fonction des résultats du traitement précédent. Plusieurs questions doivent être discutées à chaque étape : si le pronostic et les symptômes sont liés à la tumeur primitive ou aux métastases, au volume tumorale et/ou à la sécrétion hormonale. La nécessité de réduire rapidement la charge tumorale (en raison des symptômes liés à la tumeur et du risque de complications locales) ou d'arrêter une progression rapide sera plus souvent satisfaite par un traitement loco-régional (lorsque cela est possible, chirurgie ou traitement radiologique), la chimiothérapie ou la RIV. En revanche, si l'objectif du traitement est de prolonger la qualité de vie d'un patient asymptomatique présentant de bons facteurs pronostiques, il convient de cibler les traitements présentant le meilleur profil de sécurité, comme les ASS (13). Le choix d'un traitement est fonction de trois objectifs différents : viser la plus grande efficacité du traitement, viser le meilleur profil de sécurité, ou suivre les préférences du patient. Aucun de ces objectifs n'étant meilleur que les autres en soi, le contexte particulier de chaque situation doit être pris en compte.

Concernant l'efficacité, si on regarde les résultats des essais cliniques randomisés récents, qui utilisent la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) comme principaux critères de jugement (Tableau 4), on peut dire qu'en terme d'efficacité : les ASS sont associés à une amélioration de la SSP par rapport à une stratégie d'observation (placebo) pour les TNE-p (13) ; la double chimiothérapie (CAPTEM, capécitabine et temozolamide) est associée à une amélioration de la SSP et du TRO par rapport au temozolamide (TEM) dans les TNE-p, même si les résultats sont déjà bons pour le TEM en monothérapie chez les patients qui ne toléraient pas la capécitabine (CAP) (20) ; la double chimiothérapie (5FU-Streptozotocine) est associée à une SSP similaire à celle de l'éverolimus dans les TNE-p, mais avec un TRO plus élevé sous chimiothérapie (5) ; l'éverolimus (16), le sunitinib (17) et le cabozantinib (18) sont associés à une amélioration de la SSP et du TRO par rapport au placebo dans les TNE-p ; même si l'essai n'était pas comparatif, la SSP est numériquement plus longue sous RIV (¹⁷⁷Lu) qu'avec le sunitinib (23).

Tableau 4 : Études randomisées évaluant les traitements systémiques dans les TNE-p métastatiques

Etudes (référence)	Type	n	Bras	TRO (%)	SSPm (months)	HR de la SSP [95%CI]	Commentaires
ASS vs placebo							
CLARINET, Caplin (13)	III	42	Lanréotide	<2	Non atteint	0.58 [0.32; 1.04]	96% de maladie stable à l'entrée dans l'étude
		49	Placebo	<2	12.1		
ASS vs placebo, en traitement de maintenance							
REMINET, Lepage (25)	IIR	27	Lanréotide	8	19.4	Non comparatif	Taux de RO élevée mais ASS donné en maintenance après chimiothérapie dans 96%
		26	Placebo	12	7.6		
Type de chimiothérapies							
ECOG-ACRIN E2211, Kunz (20)	IIR	68	CAPTEM	40	22.7	0.58 [0.36; 0.93]	MGMT déficient associé à la RO
		65	TEM	34	14.4		
MGMT-NET, Walter (JCO, sous presse)	IIR	32	ALKY	62	16.5	Non comparatif	MGMT déficient associé à une meilleure efficacité sous ALKY, et n'influence pas la chimiothérapie à base d'oxaliplatin
		23	Gemox/ 5FU-Oxaliplatin	30	15.3		
Chimiothérapie vs thérapie ciblée							
SEQTOR study, Salazar (26)	III	70	5FU-STZ	30	23.6	Pas de différence	
		71	Everolimus	11	21.5	$p=0.334$	
Thérapie ciblée vs placebo							
RADIANT-3, Yao (16)	III	207	Everolimus	5	11.4	0.35 [0.27; 0.45]	50% après chimiothérapie
		203	Placebo	2	5.4		
NCT00428597 (17)	III	86	Sunitinib	9	11.1	0.42 [0.26; 0.66]	1/3 après chimiothérapie
		85	Placebo	0	5.5		
		59	Placebo	2	3.7		
CABINET, Chan (18)	III	64	Cabozantinib	19	13.8	0.23 [0.12 ; 0.42]	26% après sunitinib, 11% de TNE-p G3
		31	Placebo	0	4.4		
RIV vs thérapie ciblée ou ASS							
OCLURANDOM, Baudin (27)	IIR	41	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	ND	20.7	Non comparatif	$\geq L2$
		43	Sunitinib	ND	11.0		
NETTER-2, Singh (24)	III	82	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	43*	ND	0.34 [0.20; 0.56]	En L1, Ki67 médian de 16%
		41	Octréotide double dose	9*	ND		

* dans l'ensemble de la population, pas uniquement sur les TNE-p.

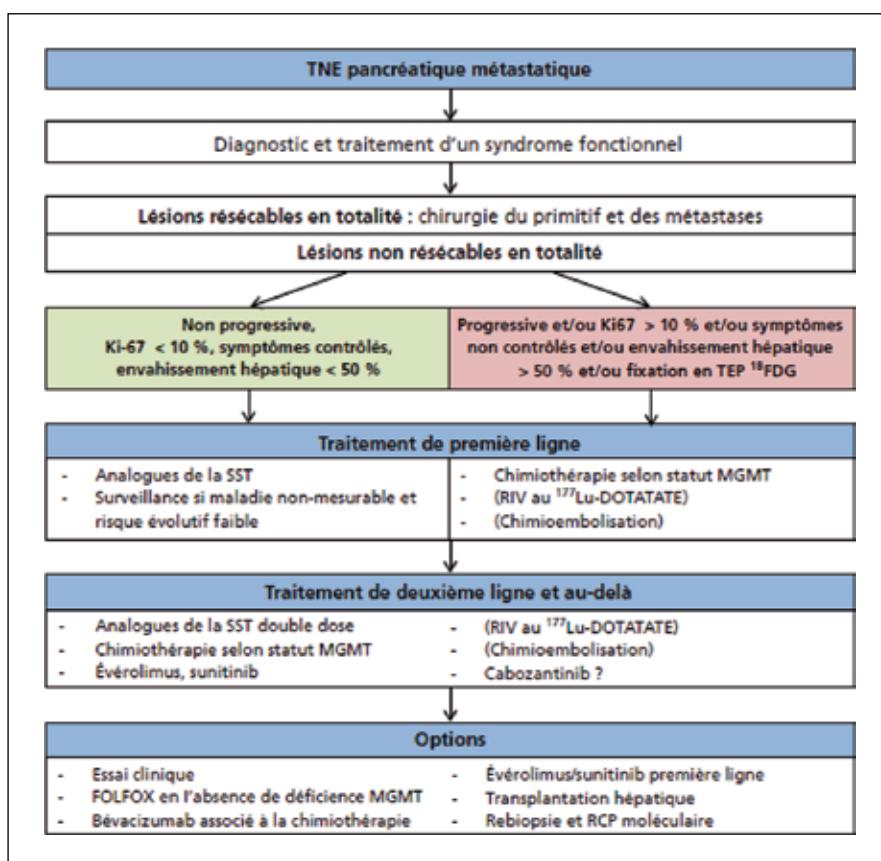
Abbreviations : HR, hazard ratio ; L, ligne de traitement ; MGMT, O6-methylguanine DNA methyltransferase ; TRO, taux de réponse objective ; SSPm, survie sans progression médiane ; RIV, radiothérapie interne vectorisée ; ASS, analogue de la somatostatine ; STZ, streptozotocine ; ND, non disponible ; 5FU, 5-fluorouracile.

De plus, la RIV est associée à une amélioration de la SSP et du TRO par rapport à la double dose d'ASS en première ligne de traitement d'une TNE-p (54 % de primitif pancréatique dans cette étude) de grade 2-3 (Ki67 entre 10 % et 55 %) (24). Cependant, il faut attendre les résultats de COMPOSE (NCT04919226), pour savoir si la RIV est plus efficace que la chimiothérapie, qui est le traitement de référence dans cette situation.

Si l'on prend la tolérance/sécurité thérapeutique comme objectif principal de notre traitement (ne pas dégrader la qualité de vie d'un patient asymptomatique), il convient de différencier la toxicité à court et long terme. La toxicité à court terme, c'est-à-dire la tolérance au traitement, est estimée par la fréquence et le grade des effets indésirables (EI). Certains EI peuvent être très fréquents, mais de faible grade, et avoir néanmoins un impact sur la qualité de vie du patient. Cet aspect doit être considéré en tenant compte de la durée du traitement (par exemple, fréquence élevée d'EI pour l'embolisation du foie ou la chimiothérapie IV, mais ces traitements sont administrés pendant une courte période). La fréquence des EI symptomatiques, leur degré et la durée du traitement auront un impact sur la qualité de vie et les préférences des patients. Concernant le risque de toxicité à long terme, c'est-à-dire de séquelles, celles-ci sont généralement plus rares mais importantes, car elles peuvent empêcher l'administration d'autres traitements. En ce qui concerne les traitements systémiques, les ASS sont les seuls pour lesquels il n'y a pas de risque cumulatif, et dont l'administration à très long terme peut être effectuée sans risque de séquelles. Les risques de lithiasse biliaire et d'insuffisance exocrine pancréatique sont facilement gérables

en pratique courante. En revanche, les chimiothérapies, les thérapies ciblées (éverolimus, sunitinib et cabozantinib), ou la RIV nécessitent de la prudence, un suivi clinique et biologique régulier car les EI sont plus fréquents sous traitement, mettent parfois en jeu le pronostic vital (de grade 3-4), et/ou sont associés à un risque de séquelles telles que l'insuffisance rénale (streptozotocine, thérapies ciblées, et RIV), la cardiotoxicité (sunitinib et cabozantinib), et la toxicité hématologique (tous sauf les ASS). Le choix entre une double chimiothérapie (CAPTEM) et une monothérapie par temozolamide (TEM) dans les TNE-p doit tenir compte des toxicités (doublement des taux de toxicité de grade 3-4 dans le bras CAPTEM par rapport au bras temozolamide), contrebalancées par l'efficacité supérieur du CAPTEM. Le choix entre l'éverolimus et le sunitinib, qui semblent avoir une efficacité relativement similaire dans les TNE-p, sera principalement déterminé par leurs profils respectifs de contre-indication et de toxicité, qui sont plus métaboliques pour l'éverolimus et cardiovasculaires pour le sunitinib/cabozantinib. Un autre point très important, qui n'est pas étudié dans les essais cliniques randomisés est le risque cumulatif de l'administration de ces différents traitements en association (rarement) ou séquentiellement. Berdelou *et al.* ont rapporté que sur une durée médiane de SG de 5 ans, la fréquence des événements toxiques chroniques augmentait avec le nombre de lignes reçues, de 4 % après la première ligne à 24 % après cinq lignes (25). Deux exemples classiques de ces toxicités chroniques concernent l'insuffisance rénale chronique sévère qui peut apparaître sur 3-5 ans en raison de la néphrotoxicité cumulée de chaque traitement (streptozotocine, éverolimus, sunitinib, RIV, iodé en raison des TDM multiples ou lors de l'embolisation hépatique) et le risque

Figure 8 : Algorithme thérapeutique de prise en charge de patients ayant une TNE-p métastatique adapté du TNCD (3) et tiré de Palle J et al. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2024 ; 31 :607-618



de syndrome de myélodysplasie/leucémie aiguë, qui peut être augmenté par l'association d'agents alkylants et de RIV (26). Ceci illustre l'importance des données en vie réelle pour l'évaluation du risque de toxicité cumulative, ce qui est l'objectif de l'étude TOLERATE qui va se mettre en place courant 2025. Enfin, l'ablation chirurgicale de la tumeur primitive, est risquée en post-opératoire bien sûr, mais aussi en termes d'effets à long terme comme l'insuffisance pancréatique exocrine après résection duodéno-pancréatique qui constituera aussi une contre-indication relative à des embolisations hépatiques du fait d'un risque accru de complications infectieuses.

En somme, si l'on ne considère que les traitements systémiques disponibles, il existe au moins 6 options pour les TNE-p (Tableau 3). En théorie, 3 options thérapeutiques correspondent à 6 séquences possibles, 4 options thérapeutiques à 24 séquences, 5 options thérapeutiques à 120 séquences, etc. Heureusement, des recommandations existent, principalement guidées par la présence de symptômes, le volume tumoral, le grade de la tumeur/pente évolutive et l'expression des récepteurs de la somatostatine (3, 22).

Les ASS sont le traitement initial recommandé pour les TNE-p métastatique de grade 1-2 (Ki67<10 %), et/ou de faible volume tumorale, ou à croissance lente. En revanche, la chimiothérapie (à base de streptozotocine ou de témozolamide) est considérée comme le traitement systémique standard d'emblée pour les patients présentant une maladie volumineuse, une croissance tumorale rapide (progression

RECIST sur moins d'un an), un Ki67 élevé (>10 %) et/ou des TNE-p symptomatiques. Lorsque le traitement vise à réduire la charge tumorale rapidement, une bi-chimiothérapie (CAPTEM ou 5FU-STZ) est préférable. Pour les patients chez qui une réponse objective n'est pas nécessaire, une thérapie ciblée pourrait être une option de traitement de première ligne (comme l'a montré l'étude SEQTOR avec l'éverolimus) (5).

En deuxième ligne, après un ASS ou une chimiothérapie, l'éverolimus et le sunitinib sont recommandés dans les TNE-p progressives de type G1-2, tandis que le belzutifan est le traitement de choix pour les patients atteints de TNE-p avancées liées à VHL (3). Les patients atteints d'une TNE-p avec expression des récepteurs de la somatostatine peuvent être traités par RIV avant l'administration de thérapies ciblées (23, 24). Son accessibilité est néanmoins actuellement réduite en France dans cette indication en raison de l'absence de remboursement spécifique.

Conclusions

La prise en charge des TNE-p reste complexe car leur pronostic est très variable. La prise en charge d'un syndrome sécrétoire (principalement insulinome et SZE) est prioritaire. De nombreux traitements sont disponibles, qu'ils soient loco-régionaux (dont la chirurgie, la radiofréquence, et l'embolisation hépatique) ou systémiques (cinq classes thérapeutiques dont la RIV). Les dossiers doivent impérativement être discutés, à chaque étape, lors de RCP dédiées dans le cadre du réseau RENATEN-ENDOCAN. Promouvoir les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques doit être une priorité dans cette maladie rare et complexe.

Références

- WHO. WHO classification of Tumours Editorial Board; Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition. 2019;12019.
- White BE, Rous B, Chandrasekaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. Lancet Reg Health Eur. 2022;23:100510.
- de Mestier L WT, Hadoux S, Cros J, Deguelte S, Gaujoux S, Hautefeuille V, et al. « Néoplasies Neuroendocrines Digestives ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Novembre 2023, [<http://www.tncc.org>].
- Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. Gastrointest Endosc. 2012;76(3):570-7.

5. Salazar R TSKMTAG-CRKHJCBSIEBTEMJR, editor Randomized open label phase III study comparing the efficacy and safety of everolimus followed by chemotherapy (CT) with streptozocin (STZ)-5FU upon progression or the reverse sequence, in advanced progressive panNETs: The SEQTOR study (GETNE 1206). ESMO; 2022; Paris.
6. Bernard V, Lombard-Bahas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):665-74.
7. Crinò SF, Napoleon B, Facciorusso A, Lakhtakia S, Borbath I, Caillol F, et al. Endoscopic Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation Versus Surgical Resection for Treatment of Pancreatic Insulinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(11):2834-43.e2.
8. Tamburro D, Partelli S, Renzi C, Crippa S, Muffatti F, Perali C, et al. Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNENs). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(1):65-73.
9. Gaujoux S, Martin GL, Mirallé E, Regenet N, Le Bras M, Pattou F, et al. Life expectancy and likelihood of surgery in multiple endocrine neoplasia type 1: AFCE and GTE cohort study. *Br J Surg*. 2022;109:872-9.
10. Gincul R NB, Perrier M, Karsenti D, Palazzo L, Maire F, Borbath I, et al. editor Incidentalomes pancréatiques neuroendocrines non fonctionnels de petite taille (≤ 2 cm) : quel risque évolutif à 3 ans ? Résultats d'une étude prospective multicentrique nationale IPANEMA. *JFHOD*; 2023; Paris.
11. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, Niccoli P, Kwon W, Landoni L, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg*. 2022;109(12):1186-90.
12. Barthet M, Giovannini M, Gasmi M, Lesavre N, Boustière C, Napoleon B, et al. Long-term outcome after EUS-guided radiofrequency ablation: Prospective results in pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms. *Endosc Int Open*. 2021;9(8):E1178-e85.
13. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
14. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
16. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.
17. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bahas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
18. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2024.
19. Moertel CG, Lefkopoulos M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326(8):519-23.
20. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, et al. A Randomized Study of Temozolamide or Temozolomide and Capecitabine in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2022;101200JCO2201013.
21. Girot P, Baudin E, Senellart H, Bouarioua N, Hentic O, Guimbaud R, et al. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Well-Differentiated Digestive Neuroendocrine Tumors: A Multicenter National Retrospective Study from the French Group of Endocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2022;112(6):537-46.
22. Pavel M, Oberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60.
23. Baudin E WTASDHJLCTDACLDEQE, for the E-Rn, Gte, editors. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177lutetium-octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial. ESMO; 2022; Paris.
24. Singh S HD, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus longacting octreotide versus highdose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an openlabel, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024.
25. Berdelou A, Boige V, Arfi-Rouche J, Malka D, Ederhy S, Izzidine H, et al. All Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumour (pNET) Will not Benefit from all Approved or Recommended Therapeutic Options: A Real Life Retrospective Study. *Neuroendocrinology*. 2016.
26. Brieau B, Hentic O, Lebtahi R, Palazzo M, Ben Reguiga M, Rebours V, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after 177Lu-octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(5):L17-23.

5

Les cinq points forts

- La caractérisation initiale est essentielle et doit obligatoirement comporter : la différenciation et le grade tumorale, la recherche d'un syndrome sécrétoire, l'estimation du volume tumoral, la pente évolutive de la maladie et l'imagerie des récepteurs de la somatostatine.
- La médiane de survie des patients avec une tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique dépasse habituellement les 5 ans.
- Chaque traitement doit être validé en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée : RENATEN).
- Seule la chirurgie carcinologique est curative à l'exception de certains insulinomes qui peuvent être traités par radiofréquence sous écho-endoscopie.
- De nombreux traitements systémiques peuvent être envisagés : analogues de la somatostatine, chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie interne vectorisée.



SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS



SYNTÈSE 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)

→ **Apport du microbiote dans le traitement de certaines pathologies digestives ; recommandations de l'Association Américaine de Gastroentérologie**

Philippe SEKSIK (Paris)

● **Question 1**

La TMF est-elle recommandée pour la prévention des récidives d'infections à C.difficile ?

1 seule réponse exacte

- A. Oui, comme première ligne de traitement.
- B. Oui, dès la 2^e récidive (3 épisodes) chez l'immunocompétent.
- C. Non, elle est réservée uniquement aux essais cliniques.
- D. Oui, mais uniquement chez les patients sévèrement immunodéprimés.
- E. Non, la TMF n'a pas d'efficacité prouvée.

● **Question 2**

La TMF est-elle indiquée pour traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ?

1 seule réponse exacte

- A. Oui, la TMF est une thérapie de première ligne pour la colite ulcéreuse.
- B. Non, la TMF est uniquement proposée dans le cadre d'essais cliniques.
- C. Oui, mais seulement pour la maladie de Crohn.
- D. Non, elle est contre indiquée pour toutes les formes de MICI.
- E. Oui, mais uniquement chez les patients sévères.

● **Question 3**

À propos de la TMF :

1 seule réponse exacte

- A. La TMF est contre-indiquée chez les patients sévèrement immunodéprimés ; cependant elle peut être envisagée en cas de balance bénéfice/risque favorable.
- B. En cas de récidives multiples (c'est-à-dire à partir du 3^e épisode ou de la 2^e récidive), la TMF n'est plus recommandée.
- C. La TMF est uniquement délivrée au cours d'une coloscopie.
- D. Chez les patients recevant des antibiotiques au long cours, ou ayant recours fréquemment à une prophylaxie antibiotique, l'efficacité de la TMF n'est pas impactée par perturbations induites du microbiote intestinal.

→ **Prise en charge du carcinome hépatocellulaire**
(Recommandations de l'Association Française pour l'Étude du Foie)

Charlotte COSTENTIN (Grenoble)

1 seule
réponse
exacte

● **Question 1**

Pour faire le diagnostic de carcinome hépatocellulaire

- A. Un diagnostic radiologique est suffisant en l'absence de cirrhose.
- B. Une élévation de l'AFP >10 000 UI/l est suffisante.
- C. Le PET-scanner au FDG est recommandé.
- D. Un scanner abdominal sans injection est suffisant.
- E. Il est recommandé de réaliser une analyse histologique devant toute suspicion de tumeur maligne hépatique.

1 seule
réponse
exacte

● **Question 2**

Il n'est pas recommandé de pratiquer une chimioembolisation si :

- A. Child-Pugh <B7.
- B. Ascite radiologique.
- C. Score ALBI 3.
- D. PS-ECOG >0.
- E. Albumine <33 g/l.

1 seule
réponse
exacte

● **Question 3**

Concernant les précautions d'emploi des combinaisons à base d'immunothérapie

- A. Il est possible de débuter une immunothérapie chez les patients avec maladies auto-immunes évolutives.
- B. Il n'est pas recommandé de débuter un traitement par bevacizumab dans les 4 semaines avant ou après une intervention chirurgicale.
- C. Il est possible de proposer un traitement systémique à tous les patients dont la fonction hépatique est Child-Pugh B.
- D. Il n'est pas recommandé de traiter par analogues de nucléotides/sides les patients avec Ag HBs positif.
- E. Il est recommandé de traiter par antiviraux de manière systématique les patients porteurs d'hépatite C.

→ Place des bio-marqueurs dans la prise en charge de la maladie de Crohn
(Recommandations de l'association américaine de gastroentérologie 2023)

Marie DOUBREMELLE (Angers)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Chez un patient ayant une MC asymptomatique et dont la dernière évaluation endoscopique date de moins de 3 ans :

- A. Le dosage des biomarqueurs tous les 3 mois est recommandé.
- B. Une CF < 250 µg/g est suffisante pour exclure une rémission endoscopique.
- C. Une CF < 150 µg/g et CRP < 5 mg/l sont suffisantes pour exclure une inflammation active endoscopique.
- D. La performance diagnostique de la CF est la même quelle que soit l'atteinte endoscopique.
- E. En cas de biomarqueurs élevés, une évaluation endoscopique n'est pas nécessaire pour ajuster le traitement.

1 seule réponse exacte

● Question 2

Chez un patient ayant une MC avec symptômes modérés à sévères :

- A. L'évaluation des biomarqueurs est recommandée tous les 12 mois.
- B. Des biomarqueurs élevés confirment une inflammation active, l'endoscopie n'est pas nécessaire avant changement thérapeutique.
- C. Des biomarqueurs bas excluent une inflammation active, la confirmation endoscopique n'est pas nécessaire.
- D. Les biomarqueurs ne sont d'aucune utilité.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Chez un patient ayant une MC asymptomatique après une chirurgie de moins de 12 mois :

- A. Une CRP < 5 mg/l permet d'éviter la réalisation d'une endoscopie de contrôle.
- B. Une CF < 50 µg/g permet d'éviter la réalisation d'une endoscopie de contrôle.
- C. Tous les patients ayant 1 ou plusieurs facteurs de risque de récidive post-opératoire doivent avoir une évaluation endoscopique.
- D. Une CRP < 5 mg/l et une CF < 250 µg/g permet d'éviter la réalisation d'une endoscopie de contrôle.
- E. Il n'est pas nécessaire de surveiller les biomarqueurs en post opératoire.

→ Recommandations sur la prise en charge des TIPMP (consensus international 2024)

Diane LORENZO (Marseille)

1 seule réponse fausse

● Question 1

Parmi les affirmations suivantes sur les TIPMP :

- A. Dans la surveillance des TIPMPs, on réalise le dosage régulier (1 fois par an) de l'ACE sanguin.
- B. La présence d'un signe de haut risque justifie une intervention chirurgicale en raison d'un risque de 40 % de décès lié à la TIPMP à 5 ans.
- C. Les patients avec caractéristiques préoccupantes nécessitent une surveillance accrue.
- D. Il est possible d'interrompre la surveillance des TIPMP-CS de moins de 20 mm après 5 ans de stabilité.
- E. Les TIPMPs des canaux secondaires représentent 80 % des kystes pancréatiques.

● Question 2

Parmi les éléments suivants, lequel n'est pas un signe à haut risque :

- A. Apparition récente ou exacerbation du diabète.
- B. Ictère obstructif associé à une lésion kystique dans la tête du pancréas.
- C. Nodule mural \geq 5 mm ou présence d'une composante solide.
- D. Dilatation du canal pancréatique principal \geq 10 mm.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Parmi les éléments suivants, lequel n'est pas une caractéristique préoccupante (WF) ?

- A. Pancréatite aiguë.
- B. Augmentation du taux sérique de l'ACE.
- C. Apparition récente ou exacerbation du diabète au cours de l'année écoulée.
- D. Kyste \geq 30 mm.
- E. Nodule mural $<$ 5 mm.

1 seule réponse exacte

→ Ischémie mésentérique aiguë : Actualités et synthèse des recommandations 2024

Alexandre NUZZO (Clichy-la-Garenne)

1 seule réponse exacte

● Question 1

À propos de l'ischémie mésentérique aiguë suspectée aux urgences :

- A. Le diagnostic est improbable en l'absence de terrain vasculaire.
- B. Une CRP et un lactate plasmatique normaux éliminent le diagnostic.
- C. Elle est évoquée devant toute douleur abdominale aiguë non soulagée par les antalgiques de palier 2.
- D. Une atteinte isolée du colon droit élimine le diagnostic.
- E. Une échographie-doppler de l'artère mésentérique est plus adaptée en cas d'insuffisance rénale.

● Question 2

L'ischémie touchant le côlon droit :

- A. Est généralement moins sévère que l'ischémie mésentérique (intestinale).
- B. Est généralement d'origine infectieuse.
- C. Est souvent révélée par une hémorragie digestive.
- D. Nécessite une coloscopie en urgence.
- E. Nécessite une analyse précise de l'artère mésentérique supérieure par angioscanner.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Concernant le traitement de l'ischémie mésentérique aiguë :

- A. La revascularisation doit être chirurgicale.
- B. Les anticoagulants doivent être continués même en cas d'hémorragie grave.
- C. Le patient devrait être surveillé en unité de soins intensifs.
- D. Une antibiothérapie intraveineuse est systématiquement administrée.
- E. Une laparotomie est toujours nécessaire pour évaluer la viabilité intestinale.

1 seule réponse exacte

Apport du microbiote dans le traitement de certaines pathologies digestives ; recommandations de l'Association Américaine de Gastroentérologie

 **Philippe SEKSIK**

-  1. Service de Gastroentérologie et Nutrition, Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRS, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris (France)
2. FHU PACEMM
3. Centre de Transplantation fécale de l'APHP, Hôpital Saint-Antoine, Paris (France)
-  philippe.seksik@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare des honoraires de Janssen, Takeda, Merck MSD, Biocodex, Mayoly Spindler, Astellas, Amgen, Pfizer, Pilege et Abbvie. L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt lié à ce travail.

MOTS-CLÉS

Transplantation de microbiote fécal (TMF) ; Infections à *C.difficile* ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

ABRÉVIATIONS

TMF : *Transplantation de microbiote fécal*

ICD : *Infections à C.difficile*

MICI : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*

FDA : *Food and Drug Administration*

AGA : *American Gastroenterological Association*

MC : *Maladie de Crohn*

RCH : *Rectocolite hémorragique*

SSI : *Syndrome de l'intestin irritable*

GRADE : *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*

PICO : *Population, Intervention, Comparateur, Résultats*

ERC : *Essais randomisés contrôlés*

CAR-T : *Thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique*

AIEC : *Escherichia coli adhérant invasif*

CSP : *Cholangite sclérosante primitive*

IC : *Intervalle de confiance*

RR : *Risque relatif*

Introduction

Présentation des thérapies basées sur le microbiote fécal

Le microbiote intestinal est un écosystème dynamique constitué des micro-organismes résidant dans le tube digestif. Il est composé de bactéries, d'archées, de champignons, de levures et de virus (1). Le microbiote intestinal est

identifié comme un acteur majeur en santé humaine, exerçant des effets directs sur des axes essentiels de la physiologie. Il intervient notamment dans le maintien de l'homéostasie métabolique, la maturation et la stimulation du système immunitaire, la fonction de barrière en évitant la colonisation par des pathogènes, et la digestion de composé non digérable par les enzymes humaines (2). Au cours de cette dernière décennie, les capacités d'étude du microbiote ont massivement augmenté, grâce au développement du séquençage de nouvelle génération et de méthodes d'analyse fonc-

tionnelle (protéomique, métabolomique) dont les prix ont drastiquement diminué au cours du temps. La compréhension des interactions complexes entre le microbiote, l'immunité, le métabolisme et l'environnement par des méthodes « omiques » ou expérimentales sont complexes et nécessitent des expertises multidisciplinaires (3). L'intérêt pour le rôle du microbiote concerne aussi bien les maladies digestives que extra-digestives et le nombre de publications sur le sujet augmente de manière exponentielle. Un des grands enjeux reste de définir ce qui constitue un microbiote « normal », étant donné qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle en termes de composition et qu'il évolue et s'adapte en permanence aux pressions de l'hôte et de l'environnement (4). Malgré cette difficulté, les données récentes permettent d'identifier des altérations du microbiote intestinal, souvent qualifiée de « dysbiose » (bien que ce terme soit sujet à débat) qui sont associées à des pathologies et/ou à leur pronostic (5). Plus récemment encore, un nouveau « saut » a été franchi en montrant le rôle « causal » des altérations du microbiote dans certaines pathologies, notamment grâce aux essais cliniques de transplantation de microbiote fécal (TMF). Cibler le microbiote avec un objectif thérapeutique devient donc une stratégie logique. Les thérapies basées sur le microbiote fécal comprennent la TMF et les thérapies autorisées par la Food and Drug Administration (FDA) que sont les probiotiques de nouvelles générations, sous forme de souche unique ou de combinaisons de souches (on parle de « consortium »), qui ont d'ailleurs maintenant une qualification spécifique par la FDA : les produits biothérapeutiques vivants (ou « Live Biotherapeutic products »). Néanmoins dans cette revue de l'AGA, ces derniers sont très peu étudiés et l'entièreté des recommandations ne concerne en pratique que la TMF.

Objectifs des recommandations de l'AGA

C'est dans ce contexte que l'American Gastroenterological Association (AGA) a émis récemment une série de recommandations sur l'utilisation des thérapies basées sur le microbiote fécal chez les adultes souffrant d'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) récidivantes, d'ICD sévère à fulminante, de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) comprenant la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la pochite chronique, et enfin chez les patients vivants avec le syndrome de l'intestin irritable (SII) (6). Le public cible par ce guide comprend les professionnels de santé, les patients et les certains décideurs. Les recommandations visent à fournir la base d'une prise de décision rationnelle et informée pour les patients et les professionnels de santé utilisant ces thérapies basées sur le microbiote fécal.

Méthodologie

Explication de la méthode GRADE

Les recommandations cliniques de l'AGA sur les thérapies basées sur le microbiote fécal ont été élaborées en utilisant la classique méthode GRADE (Grading of Recommendations,

Assessment, Development, and Evaluation) en formulant les questions selon le format PICO (Population, Intervention, Comparateur, Résultats). Cette méthode est appliquée ici au champ des maladies gastro-intestinales suivantes : les ICD récidivantes, les MICI (MC, RCH, pochite chronique) et le SII.

Le groupe de travail, composé d'experts cliniques et méthodologiques, a utilisé les critères « Evidence-to-Decision » pour formuler des recommandations. Les questions cliniques pertinentes ont été identifiées, puis des seuils de différence cliniquement significatifs ont été établis pour chaque résultat. Par exemple, pour prévenir la récidive des ICD, un seuil de delta de 15 % était considéré comme significatif et donc retenu.

Les bases de données électroniques telles que MEDLINE, Embase et la « Cochrane Database » ont été consultées. La dernière mise à jour de la recherche bibliographique a été réalisée en mars 2023. Le processus de sélection des études a été effectué de manière indépendante par plusieurs membres de l'équipe.

Détails sur la sélection des études

L'évidence médicale a été obtenue à partir de multiples essais randomisés contrôlés (ERC) et d'études observationnelles. Un total de 66 études a été inclus dans la revue, en se concentrant principalement sur l'efficacité des thérapies basées sur le microbiote fécal pour les pathologies gastro-intestinales indiquées avec un focus particulier sur les patients immuno-comptéents et immunodéprimés. Plus précisément, pour le traitement des ICD récidivantes, 11 ERC, regroupant 1 172 patients, ont comparé les thérapies à base de microbiote fécal aux traitements standard ou au placebo ou au contrôle (transplantations fécales autologues). Le niveau de preuve global de l'ensemble de ces recommandations a été jugé faible à modéré, principalement en raison de biais (de risque élevé) dans certaines études, d'incohérences dans les résultats et d'imprécisions dues à la taille limitée des échantillons. Pour conclure sur cette section, les méthodes rigoureuses utilisées pour évaluer les preuves permettent de soutenir l'utilisation des thérapies basées sur le microbiote fécal pour les CDI récurrentes, mais mettent en évidence la nécessité de recherches supplémentaires pour d'autres pathologies gastro-intestinales.

Recommandations de l'AGA sur l'utilisation de la FMT ou de thérapies basées sur le microbiote

Dans un souci de clarté, nous proposons, pour chaque indication d'utilisation de TMF ou de thérapies basées sur le microbiote, de faire deux sous-chapitres : le premier sous la forme d'un rappel des liens entre le microbiote et la pathologie concernée et le deuxième sur les recommandations (n=7) émises par l'AGA. Sans dévoiler les conclusions de l'AGA, on peut déjà noter que les niveaux de preuve disponibles pour l'utilisation de la TMF dans les pathologies intestinales hors ICD restent modérés à faibles selon les critères GRADE.

TMF ou thérapies basées sur le microbiote dans les ICD récidivantes

Microbiote et ICD récidivantes

Clostridioides difficile (*C.difficile*) est une bactérie pathogène responsable de la première cause de diarrhée nosocomiale en Europe avec plus de 120 000 cas et près de 3 700 décès par an (7). Cette infection est caractérisée par un risque élevé de récidive après un traitement bien conduit, ce qui a des conséquences importantes. Ce risque est de près de 20 % après un premier épisode et augmente ensuite pour atteindre plus de 60 % après 2 récidives ou en cas de facteur de risque spécifique (8). Les patients atteints d'ICD récidivantes ont une mortalité à 6 mois augmentée de 33 % et des séjours hospitaliers allongés de plus de 50 % associés à un surcoût estimé à plus de 20 millions d'euros par an en France (9, 10). La physiopathologie de l'ICD et son traitement classique sont à l'origine du caractère récidivant de cette infection. Elle implique une perturbation de la composition et des fonctions du microbiote intestinal, le plus souvent dans les suites d'une prise d'antibiotiques, qui favorisent la germination et l'expansion de souches bactériennes de *C.difficile* à partir de sa forme sporulée. La toxine cytotoxique produite est à l'origine d'une inflammation colique responsable des symptômes de la maladie (11). Actuellement, le traitement de première intention est une antibiothérapie orale par fidaxomicine ou vancomycine (12). Ces traitements antibiotiques sont efficaces mais ne permettent pas de corriger la dysbiose sous-tendant la survenue de l'ICD et pourraient même l'aggraver et ainsi favoriser la récidive (13). Les altérations du microbiote s'aggravant au fur et à mesure des récidives, on se retrouve rapidement dans une situation inextricable où le microbiote endogène du patient n'a plus aucune chance de se rétablir. C'est dans cette situation de multi-récidive que la TMF a fait l'objet de recommandation de l'AGA (6). L'efficacité de la TMF dans les formes multi récidivantes d'ICD est validée depuis 2013 (14). En cas de récidives multiples (c'est-à-dire à partir du 3^e épisode ou de la 2^e récidive), la TMF constitue le traitement recommandé en première intention et son taux d'efficacité est de l'ordre de 80 à 90 % avec un bon profil de sécurité (15). Dans une étude ayant fait la comparaison directe, la TMF était supérieure à la vancomycine ou la fidaxomicine dans les formes récidivantes avec des taux d'efficacité clinique à la semaine 8 de 92 % versus 19 % et 42 % respectivement (16).

Recommandations de l'AGA

Recommandation 1 : Chez les adultes immunocompétents atteints d'ICD récidivantes, l'AGA recommande l'utilisation de TMF après antibiothérapie standard, plutôt que l'absence de transplantation de microbiote fécal (recommandation conditionnelle, niveau de preuve : faible)

Chez les patients immunocompétents, la TMF est une option thérapeutique recommandée après l'échec d'au moins deux traitements par antibiotiques pour prévenir les récidives d'ICD. La TMF permet de rééquilibrer le microbiote intestinal perturbé par les antibiotiques en introduisant un microbiote sain provenant d'un donneur sélectionné et testé. L'évidence médicale disponible indique que la TMF est efficace pour prévenir les récidives des ICD ; de fait, la TMF est significa-

tivement plus efficace que les traitements conventionnels pour prévenir les récidives d'ICD. Les études montrent un taux de succès de 74,2 % chez les patients traités par TMF, comparé à 51,7 % pour ceux traités par antibiotiques seuls ou par d'autres interventions. Ces résultats ont été obtenus à partir de 11 essais contrôlés randomisés, incluant plus de 1 100 patients immunocompétents. La réduction des récidives est particulièrement marquée chez les patients ayant récidivé de façon itérative. Les patients immunocompétents, c'est-à-dire ceux qui ne présentent pas de déficit immunitaire sévère, peuvent bénéficier de la TMF en ambulatoire, sous certaines conditions. Le traitement est administré après un cycle d'antibiotiques pour stabiliser l'infection initiale. La TMF peut être effectuée par plusieurs voies d'administration : délivrée au cours d'une coloscopie, apportée sous la forme de capsules orales, ou par lavement, sans qu'une méthode spécifique soit clairement supérieure à une autre. Toujours pour les patients immunocompétents, le recours à la TMF est recommandé lorsque deux ou plusieurs récidives d'ICD ont eu lieu malgré un traitement antibiotique conventionnel (généralement la vancomycine ou la fidaxomicine). Les contre-indications à la TMF sont les états augmentant le risque d'infections graves tels qu'un déficit immunitaire sévère, une obstruction intestinale ou une perforation intestinale. Enfin, les patients recevant des antibiotiques au long cours, ou ceux ayant recours fréquemment à une prophylaxie antibiotique pourraient ne pas bénéficier pleinement de la TMF du fait de la réduction d'efficacité de cette procédure liée à la prise d'antibiotique perturbant de nouveau le microbiote intestinal. Il est donc recommandé dans ce cas de suspendre les antibiotiques quelques jours avant l'administration de la TMF, pour maximiser l'implantation du microbiote sain. La TMF est généralement bien tolérée chez les patients immunocompétents. Les effets indésirables graves sont rares et le taux global d'effets indésirables est similaire à celui des traitements par antibiotiques seuls. Parmi les événements indésirables rapportés, on trouve principalement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés tels que des ballonnements et des douleurs abdominales temporaires. La surveillance après TMF inclut un suivi clinique pour évaluer la résolution de la diarrhée et prévenir une nouvelle récidive. Chez les patients immunocompétents souffrant d'ICD, la TMF représente une option thérapeutique efficace pour réduire le risque de récidive après un traitement antibiotique. La recherche continue sur les thérapies basées sur le microbiote fécal promet de fournir des avancées supplémentaires sur l'optimisation de cette procédure et sur son application éventuelle à d'autres pathologies gastro-intestinales. L'AGA indique également des alternatives stipulant que pour les patients « non intéressés » par les thérapies basées sur le microbiote fécal il est raisonnable de proposer un traitement par vancomycine ou fidaxomicine en « diminution progressive » ou une injection de bezlotoxumab.

Recommandation 2 : Chez les adultes faiblement ou modérément immunodéprimés souffrant d'ICD récidivante, l'AGA recommande une TMF conventionnelle après traitement antibiotique standard, plutôt que l'absence de TMF (recommandation conditionnelle, niveau de preuve : faible). Chez les adultes gravement immunodéprimés souffrant d'ICD récidivantes, l'AGA recommande de ne pas utiliser de thérapies basées sur le microbiote fécal après traitement antibiotique standard (recommandation conditionnelle, niveau de preuve : faible)

L'AGA estime que les indications recommandées de TMF en prévention de l'ICD récidivante sont valables pour les patients légèrement ou modérément immunodéprimés correspondants aux patients immunodéprimés ne répondant pas à leur définition du terme « grave ». Sont considérés, par ces recommandations, comme « gravement immunodéprimés », les patients recevant un traitement cytotoxique actif pour des tumeurs solides et des hémopathies malignes, les patients ayant reçu une thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) ou une transplantation de cellules hématopoïétiques (uniquement en cas de neutropénie), toute neutropénie, les patients présentant un déficit immunitaire primaire sévère, les patients atteints d'une infection à VIH avancée ou non traitée (taux de CD4 <200/mm³, maladie définissant le SIDA sans reconstitution immunitaire ou manifestations cliniques d'un VIH symptomatique). L'AGA estime donc que la TMF est contre-indiquée chez les adultes immunodéprimés sévères.

TMF ou thérapies basées sur le microbiote dans les ICD sévères

ICD sévère

Les principales complications des ICD sont la colite fulminante et le mégacôlon toxique qui doivent faire l'objet d'une prise en charge médico-chirurgicale. Un âge supérieur à 70 ans, les rechutes et la présence d'au moins 2 co-morbidités restent des facteurs associés de manière significative à une forme grave d'infection (18). Les manifestations systémiques comprennent une altération profonde de l'état général avec diarrhée profuse et déshydratation pouvant évoluer secondairement vers le choc hypovolémique. L'abdomen est douloureux et tendu. Une polynucléose >20,000/mm³ est fréquente. Lorsque le diamètre du colon transverse dépasse 6 cm sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodensitométrique, on parle de mégacôlon toxique. Dans ce cas, la diarrhée peut être absente. Au cours des formes sévères d'ICD, le scanner abdominal contribue de façon importante à la prise en charge. Il constitue tout d'abord une aide diagnostique en montrant un épaisseissement des hastrations en « accordéon » dans 7 à 15 % des cas. Il permet également de diagnostiquer la présence d'une ascite, qui est un bon marqueur de sévérité de la colite en association en général avec une hypoalbuminémie marquée (18). Enfin, le scanner abdomino-pelvien, qui visualise constamment les pneumo-péritoines, même minimes, permet de déceler les perforations coliques en péritoine libre, qui constituent une indication chirurgicale formelle de colectomie subtotale en urgence. C'est dans ce contexte que certaines équipes ont proposé une TMF pour traiter ces ICD et prévenir la mortalité chez ces patients.

Recommandations de l'AGA

Recommendation 3 : Chez les adultes hospitalisés pour une ICD sévère ou fulminante ne répondant pas à une antibiothérapie, l'AGA suggère l'utilisation de la TMF plutôt que l'absence de TMF (recommandation conditionnelle, niveau de preuve : faible).

L'AGA définit une ICD sévère ou fulminante chez un patient présentant un choc, un iléus ou un mégacôlon toxique avec hyperleucocytose supérieure à 15.10⁹ /L et/ou une créatininé-

mie supérieure à 1,5 mg/dL. Ces recommandations reposent sur 5 études d'observation portant sur 647 patients atteints d'ICD sévère ou fulminante qui comparaient la TMF conventionnelle aux soins standard, y compris la colectomie. La plupart des études incluaient des adultes hospitalisés atteints d'ICD sévère ou fulminante. Les participants à l'étude étaient principalement des adultes plus âgés dont l'indice de comorbidité de Charlson était élevé. Dans toutes les études, l'intervention était une TMF conventionnelle dont les modalités variaient d'une étude à l'autre. Voici les recommandations plus détaillées de l'AGA dans cette indication. La TMF doit être envisagée chez les patients hospitalisés qui ne répondent pas aux antibiotiques standard, généralement dans les 2 à 5 jours suivant le début du traitement de l'ICD. La TMF n'est pas conseillée chez les patients présentant une perforation ou une obstruction de l'intestin, ou chez ceux qui sont gravement immunodéprimés. La TMF doit être réalisée avec les selles d'un donneur ayant fait l'objet d'un dépistage approprié. La TMF peut être réalisée sans préparation colique si celle-ci semble impossible. La première dose de TMF doit être administrée par coloscopie ou sigmoïdoscopie flexible. La coloscopie permet au prestataire de confirmer le diagnostic et de déterminer la gravité de l'ICD. Dans les cas d'ICD sévère ou fulminante, les preuves sont insuffisantes pour justifier l'administration de la TMF par lavement ou gélules. L'administration de la TMF par sonde naso-entérique est déconseillée en raison du risque accru d'inhalation. La réponse au traitement doit être évaluée par le nombre de selles, la numération des leucocytes circulants et le taux de protéine C-réactive. La plupart des patients atteints d'une ICD sévère ou fulminante devront subir une nouvelle TMF. Le moment exact (généralement tous les 3 à 5 jours) doit être déterminé en fonction de la réponse du patient au traitement et aux soins multidisciplinaires. La voie d'administration de la TMF répétée dépendra de l'expertise locale et de la réponse au traitement. Les antibiotiques peuvent être poursuivis après la TMF. La plupart des publications reprennent les antibiotiques ou poursuivent les antibiotiques lors de l'administration de la TMF. Après la résolution de la colite, la vancomycine doit être poursuivie à la sortie de l'hôpital et une dernière TMF doit être réalisée en ambulatoire pour prévenir la récidive de l'ICD. De sorte que, finalement l'AGA préconise que la-TMF peut être envisagée comme traitement « adjuvant » dans les infections sévères à *C.difficile*.

TMF ou thérapies basées sur le microbiote dans les MICI

Microbiote et MICI

Dans les MICI, les altérations de la composition et de la fonctionnalité du microbiote sont importantes (19). Parmi les plus fréquemment observées, on note une augmentation des Entérobactéries et particulièrement d'*Escherichia coli* adhérant invasif (AIEC) pro-inflammatoires dans la maladie de Crohn iléale (20) et la diminution de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (21, 22). *F. prausnitzii* est considérée comme un des acteurs clés de l'homéostasie intestinale. Cette espèce possède des effets anti-inflammatoires médiés par des mécanismes d'action multiples, avec des actions à la fois sur les cellules épithéliales intestinales et aussi sur différents sous types de cellules immunitaires (23-25).

Recommendations de l'AGA

Recommandation 4 : Chez les adultes atteints de colite ulcéreuse, l'AGA suggère de ne pas utiliser la TMF, sauf dans le cadre d'essais cliniques. (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

Dans la rectocolite hémorragique, dix essais contrôlés évaluant la TMF, réalisés dans différents pays et utilisant des critères d'inclusion et des protocoles d'administration hétérogènes (rythme et voie d'administration, placebo ou des soins cliniques standard comme bras contrôle, TMF autologue) ont démontré que la TMF est globalement plus efficace que le placebo pour induire une rémission clinique et endoscopique de la RCH légère à modérément active, sans augmentation du risque d'événements indésirables (26). Un essai récemment mené en Belgique a été arrêté prématûrement pour futilité, faute de signal d'efficacité lors de l'analyse intermédiaire (27). Les données sur le maintien de la rémission de la RCH après la TMF sont relativement limitées (28). Un essai mené en Inde associant des TMF et un régime « anti-inflammatoire » a montré des taux de succès supérieurs dans le bras de traitement recevant une stratégie combinée (29). En l'absence de recommandations pratiques, que ce soit en traitement d'une poussée (mise en rémission) ou en maintien de la rémission, l'AGA discute des directions futures que devrait prendre ce type d'approche. Des études sont nécessaires pour mieux définir les caractéristiques de l'intervention en termes de voie d'administration (tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur), de fréquence, de type de donneur (unique ou « pool de donneurs »), de moment (induction primaire ou thérapie de secours/concomitante), de préparation des selles (aérobie ou anaérobio ; congelées ou fraîches) et de durée de traitement. Le calcul de la taille de l'échantillon dans la plupart des études est aussi largement discuté. Considérant un effet de la TMF potentiellement plus modeste qu'attendu, comme le montre l'analyse groupée, (delta environ 15 % par rapport au contrôle), une taille d'échantillon plus importante pourrait être nécessaire pour détecter une différence significative. Les études futures devraient donc porter sur des populations plus importantes et sélectionnées, ainsi que sur une sélection rationnelle des donneurs ciblant la dysbiose propre à la RCH et sur des définitions uniformes de la rémission et du moment optimal pour l'évaluer. L'AGA discute bien d'autres points tels que l'appariement optimal donneur-receveur, le rôle du pré-conditionnement antibiotique pour améliorer la prise de la TMF, le recours à des biomarqueurs prédictifs de réponse, ainsi que les thérapies complémentaires potentielles et le rôle de l'alimentation.

Recommandation 5 : Chez les adultes atteints de la maladie de Crohn, l'AGA suggère de ne pas utiliser la TMF, sauf dans le cadre d'un essai clinique. (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible)

Dans le cas de la maladie de Crohn, un seul essai randomisé contrôlé a été publié, incluant 17 patients atteints de la maladie de Crohn en poussée contrôlée par corticoïdes puis traité par une TMF ou un placebo administré par coloscopie. Le taux de rémission clinique sans corticoïdes était supérieur à la semaine 10 dans le groupe TMF (sans différence statistiquement significative). Six semaines après l'intervention, l'activité endoscopique diminuait significativement dans le groupe TMF mais pas dans le groupe placebo. L'efficacité de la TMF était corrélée à la colonisation par le microbiote

du donneur (30). Là encore, l'absence d'essai permettant de conclure fait discuter l'AGA des questions à explorer. Le groupe d'experts de l'AGA reprend les considérations émises pour le RCH. De façon plus spécifique, le rôle du microbiote sur la localisation de la maladie, le phénotype et les complications devraient faire l'objet de recherches. La sélection du donneur ou la sélection d'un microbiote rationnellement choisi en fonction d'une dysbiose spécifique des patients atteints de MC. De nombreuses complications de la MC, telles que les abcès, les fistules et les maladies péri-anales, sont associées à une cause bactérienne et sont généralement traitées par des antibiotiques. Les chercheurs sont invités à déterminer comment la TMF peut améliorer ou exacerber ces complications. L'impact de la TMF sur l'intestin grêle est probablement un facteur important de différenciation par rapport à la RCH. Des études mécanistiques sont nécessaires pour comprendre comment la réponse immunitaire varie en fonction de l'endroit où la TMF est administrée. Bien qu'il y ait un espoir important d'influencer l'histoire naturelle de la MC en manipulant le microbiote, des recherches fondamentales et translationnelles approfondies sont encore nécessaires avant de procéder à des essais cliniques de plus grande envergure dans la MC.

Recommandation 6 : Chez les adultes atteints de pochite l'AGA suggère de ne pas utiliser la TMF, sauf dans le cadre d'essais cliniques. (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

La pochite répond souvent à une thérapie antibiotique ou à une thérapie probiotique sélectionnée. Ainsi, le microbiote en tant que cible thérapeutique pourrait être bénéfique pour certains patients de ce groupe. Dans la pochite, 2 essais contrôlés comparant TMF soit au placebo soit à une TMF autologue ont donné des résultats négatifs (31, 32). Pour les patients atteints de MICI et de cholangite sclérosante primitive (CSP) une seule étude pilote portant sur 10 patients a été menée. Plusieurs études évaluant la TMF dans les MICI sont en cours en France (NCT04997733, NCT03483246, NCT03524352) et ailleurs dans le monde. L'utilisation de probiotiques de nouvelle génération, par exemple basés sur *F.prausnitzii* (33) est également à l'étude dans les MICI. Une récente revue systématique d'études observationnelles à bras unique a révélé que le taux groupé de rémission clinique chez les patients atteints de pochite chronique ayant reçu une TMF conventionnelle était de 20,1 % (IC à 95 %, 6,2-48,7), ce qui est comparable au taux de rémission induit dans le bras placebo des essais cliniques (6). Les études futures devraient inclure une population bien définie de patients atteints de pochite aiguë ou chronique. Des études mécanistes pour une meilleure compréhension du microbiome du réservoir et de la prise de TMF devraient également être conduites.

MF ou thérapies basées sur le microbiote dans le syndrome de l'intestin irritable (SII)

Microbiote et SII

Le SII est une pathologie hétérogène caractérisée par une altération du transit intestinal et des douleurs abdominales dont la prévalence mondiale est estimée à environ 4,1 % (34). Le SII impacte la qualité de vie liée à la santé et la productivité

au travail et représente une source fréquente de consultations et d'examens qui sont associés à des coûts de santé élevés (35). La pathogenèse du SII est multifactorielle mais reste mal comprise. Une modification du microbiote intestinal pourrait participer à la pathogenèse de cette maladie, au moins dans un sous-groupe de patients (36).

Chez des patients atteints du SII comparés à un groupe de contrôles sains, un nombre plus faible de *Bacteroidetes* et un nombre plus élevé de *Firmicutes* ont été trouvés. Les *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* et *Ruminococcus* ont également été trouvés en plus grande abondance chez les patients atteints du SII (37). Une méta-analyse a montré que les patients atteints de SII présentaient des taux plus élevés d'*Escherichia coli* et d'*Enterobacter* dans les selles et des taux plus faibles de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* dans les selles (38).

Recommandations de l'AGA

Recommandation 7 : Chez les adultes atteints du SII, l'AGA suggère de ne pas utiliser la TMF, sauf dans les cas études cliniques (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

Onze essais randomisés (n=671 patients) évaluant l'efficacité de la TMF dans le SII ont été publiés mais ils sont très hétérogènes en termes d'efficacité, de critères d'inclusion et de protocole d'administration. L'amélioration du score IBS-SSS était l'objectif principal de ces études. Une méta-analyse de 8 essais cliniques randomisés (n=484) n'a révélé aucune amélioration globale des symptômes dans les SII traités par TMF vs. placebo (RR, 1,19 ; IC à 95 %, 0,68-2,10) bien que l'amélioration des symptômes ait été la plus marquée chez les patients traités par TMF (39). Il est notable que cette amélioration des symptômes n'était pas associée à une différence de qualité de vie. Certaines études ont mis en évidence un effet délétère de la TMF par rapport au placebo, soulignant le caractère non anodin de la TMF (40). Les questions non résolues sont nombreuses dans ce champ de recherche. L'AGA considère qu'il faudrait inclure des populations plus importantes et sélectionnées de patients atteints de SII dans les essais, prendre en compte les facteurs décrits dans les sections précédentes sur l'ICD et la RCH et intégrer des études mécanistiques pour mieux comprendre comment la TMF exerce ses effets. La dysbiose variable dans le SII devrait être mieux catégorisée et prise en compte dans les études sur la TMF ou sur les thérapies basées sur le microbiote fécal. L'impact du temps de transit colique sur les échantillons de microbiote fécal devrait être pris en compte et, lorsque cela est possible, des biopsies de la muqueuse colique devraient être utilisées pour évaluer la prise de TMF. Les essais devraient inclure le critère d'évaluation de la FDA pour le SII (un seul essai l'a fait jusque-là). Ainsi pourra-t-on déterminer des protocoles de TMF optimaux pour des résultats durables. Sur ces 4 dernières questions posées par l'AGA au sujet de la TMF, on peut conclure que son utilisation dans les MCI et le syndrome de l'intestin irritable est pour l'instant limitée à des essais cliniques.

Conclusion

En conclusion, ces recommandations de l'AGA dans l'utilisation de la TMF ou de produits biothérapeutiques vivants

en gastroentérologie illustrent parfaitement l'apport des connaissances actuelles sur le microbiote dans la prise en charge de nos malades. Les attentes sont grandes mais les questions restent entières. En dehors d'une pathologie qu'on pourrait qualifier de pathologie de barrière telle que l'ICD, l'AGA recommande plus des stratégies de recherche que l'utilisation de la TMF dans le soin courant. Cette frustration se lèvera avec les avancées, toujours trop lentes du point de vue des patients et des soignants, de la recherche translationnelle impliquant la TMF et ses alternatives.

Références

1. Malikowski T, Khanna S, Pardi DS. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(1):8-13.
2. Allegretti JR, Khanna S, Mullish BH, Feuerstadt P. The Progression of Microbiome Therapeutics for the Management of Gastrointestinal Diseases and Beyond. *Gastroenterology*. 14 2024;S0016-5085(24)04915-1.
3. Gevers D, Pop M, Schloss PD, Huttenhower C. Bioinformatics for the Human Microbiome Project. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(11):e1002779.
4. Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Front Nutr*. 2023;10:1225120.
5. Olesen SW, Alm EJ. Dysbiosis is not an answer. *Nat Microbiol*. 2016;1:16228.
6. Peery AF, Kelly CR, Kao D, Vaughn BP, Lebwohl B, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. 2024;166(3):409-434.
7. Facts on Clostridioides difficile infections [Internet]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/clostridium-difficile-infections/facts>
8. Tsigris C. Recurrent Clostridioides difficile infection: Recognition, management, prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(6):347-59.
9. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21(2):164-70.
10. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al. Hospital cost of Clostridium difficile infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect*. 2015;91(2):117-22.
11. Schnizlein MK, Young VB. Capturing the environment of the Clostridioides difficile infection cycle. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(8):508-20.
12. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2021;27 Suppl 2:S1-21.
13. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-31.
14. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
15. Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, Kahn SA, Atreja A, Lewis JD, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. *Gastroenterology*. 2021;160(1):183-192.e3.

16. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1324-1332.e3.
17. Andrews CN, Raboud J, Kassen BO, Enns R. Clostridium difficile-associated diarrhea: predictors of severity in patients presenting to the emergency department. *Can J Gastroenterol* 2003;17:369-73.
18. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, Kahn J, Gottesman BS, Korula J. *Gastroenterology* 1997;112:991-4.
19. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019;569(7758):655-62.
20. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412-21.
21. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731-6.
22. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-9.
23. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415-25.
24. Martín R, Rios-Covian D, Huillet E, Auger S, Khazaal S, Bermúdez-Humarán LG, et al. *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2023;47(4):fua039.
25. Touch S, Godefroy E, Rolhion N, Danne C, Oeuvray C, Straube M, et al. Human CD4+CD8α+ Tregs induced by *Faecalibacterium prausnitzii* protect against intestinal inflammation. *JCI Insight*. 2022;7(12):e154722.
26. Imdad A, Pandit NG, Zaman M, Minkoff NZ, Tanner-Smith EE, Gomez-Duarte OG, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD012774.
27. Caenepeel C, Deleu S, Vazquez Castellanos JF, Arnauts K, Braekleire S, Machiels K, et al. Rigorous donor selection for fmt in active ulcerative colitis: key lessons from a randomized controlled trial halted for futility. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2024;S1542-3565(24)00492-0.
28. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):141-51.
29. Kedia S, Virmani S, K Vuuyuru S, Kumar P, Kante B, Sahu P, et al. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(12):2401-13.
30. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 3 2020;8(1):12.
31. Herfarth H, Barnes EL, Long MD, Isaacs KL, Leith T, Silverstein M, et al. Combined Endoscopic and Oral Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Antibiotic-Dependent Pouchitis: Low Clinical Efficacy due to Low Donor Microbial Engraftment. *Inflamm Intest Dis*. 2019;4(1):1-6.
32. Karjalainen EK, Renkonen-Sinisalo L, Satokari R, Mustonen H, Ristimäki A, Arkkila P, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Chronic Pouchitis: A Randomized, Parallel, Double-Blinded Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 20 2021;27(11):1766-72.
33. Exeliom Biosciences. A Phase 1, Multicentre, 2-Part, Randomised, Parallel-arm, Placebo-controlled, Partially Double-blind Study to Evaluate the Safety and Target Engagement of EXL01 in the Maintenance of Steroid-induced Clinical Response or Remission in Participants With Mild to Moderate Crohn's Disease clinicaltrials.gov; 2023 Report No.: NCT05542355. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05542355>
34. Sperber AD, Bangdiwala SI, Grossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3.
35. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473-86.
36. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome—toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes*. 2015;6(6):364-9.
37. Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med*. 2021;11(1):35.
38. Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8664.
39. Zhang D, Tang Y, Bai X, Li D, Zhou M, Yu C, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome: an overview of overlapping systematic reviews. *Front Pharmacol [Internet]*. 17 oct 2023.
40. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-15.

5

Les cinq points forts

- La transplantation du microbiote fécal (TMF) est efficace pour prévenir les récidives des infections à *C.difficile*.
- La TMF peut être envisagée comme traitement d'appoint dans les infections sévères à *C.difficile*.
- Chez les immunodéprimés sévères (traitement cytotoxique, neutropénie, déficit immunitaire primaire, VIH symptomatique), la TMF est habituellement contre indiquée mais peut faire l'objet au cas par cas d'une évaluation de la balance bénéfice/risque.
- L'utilisation de la TMF dans la maladie de Crohn, la RCH et les pochites chroniques est pour l'instant réservée à des essais cliniques.
- L'utilisation de la TMF dans le syndrome de l'intestin irritable n'est pas recommandée.

Prise en charge du carcinome hépatocellulaire (Recommandations de l'Association Française pour l'Étude du Foie)

 Charlotte COSTENTIN

 Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive CHU Grenoble Alpes (France)
 ccostentin@chu-grenoble.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead, Ipsen, Roche, Abbvie. Pas de lien d'intérêt avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Carcinome hépatocellulaire ; diagnostic ; traitement

ABRÉVIATIONS

G1 Grade 1
 G2 Grade 2
 AE : avis d'expert
 CHC : carcinome hépatocellulaire
 AFP : alfa-fœtoprotéine
 VHB/VHC : virus hépatite B et C
 HTP : hypertension portale
 TDM : tomodensitométrie
 IRM : imagerie par résonance magnétique
 TAP : thoraco-abdomino-pelvien
 TH : transplantation hépatique
 BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer
 CBCT : Cone Beam Computed Tomography
 ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase

Introduction

Les recommandations pour la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) sont le résultat du travail d'un groupe de 33 experts pluridisciplinaires réunis par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AEEF) (1). Les questions jugées pertinentes pour la pratique clinique ont été listées et validées par l'ensemble du groupe. À partir de ces questions, une revue bibliographique exhaustive a été effectuée. Les études pertinentes ont été analysées selon la méthode GRADE qui permet d'établir le niveau de preuve scientifique en fonction du type de chaque étude et de sa qualité méthodologique (2). Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (« il est recommandé

de faire », « il n'est pas recommandé de faire » correspondant au GRADE 1). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (« il est probablement recommandé de faire » ou « il n'est probablement pas recommandé de faire » correspondant au GRADE 2). Lorsque la littérature n'était pas suffisante pour proposer un niveau 1 ou 2, certaines propositions faisaient l'objet d'un avis d'experts. Chaque proposition a été soumise au vote aux 33 experts (mai 2024). Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait dans la même direction. **L'accord était fort pour toutes les recommandations.** Les recommandations ont été ensuite présentées lors de deux journées de restitution des recommandations les 20 et 21 juin 2024. Ce texte reprend les points clefs et/ou nouveaux apportés par ces recommandations de l'AEEF.

Épidémiologie, Facteurs de risque et Dépistage

En France, l'incidence du cancer primitif du foie était estimée à 11 658 nouveaux cas en 2023, avec une stabilité chez les hommes et une hausse chez les femmes (+2,2 % par an). L'analyse des cas entre 2015 et 2017 montre une survie médiane de 12,1 mois contre 9,4 mois pour 2009-2012. Avec un taux de survie nette de 18 % à 5 ans, il représente le 5^e cancer de plus mauvais pronostic en France, et identifié comme une priorité dans la Stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 (3). Une incidence plus élevée et un moins bon pronostic sont associés aux populations socialement défavorisées. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survient dans 90 % des cas sur une maladie chronique du foie, généralement une cirrhose (>75 % des cas). Les principales causes sont la consommation excessive d'alcool, la stéatopathie métabolique et les infections virales chroniques (VHB/VHC), en recul grâce à la vaccination et aux traitements. En France, il est estimé que plus de 75 % des cas de CHC seraient liés au mode de vie et donc évitables (3). L'alcool est impliqué dans 50-70 % des cas (4).

Le pronostic du CHC est étroitement lié au stade au diagnostic : les stades précoces sont éligibles à un traitement à visée curative avec une survie médiane supérieure à 5 ans. Le dépistage du CHC par échographie semestrielle est associé à un diagnostic précoce et à la possibilité de recours aux traitements à visée curative (5, 6). Il est donc essentiel de faire le diagnostic de l'hépatopathie sous-jacente avant la survenue du CHC afin, d'une part, de mettre en place les prises en charges adaptées pour prévenir la survenue du cancer (stratégies de réductions des risques telles que diminution de la consommation d'alcool, accompagnement à la perte de poids, traitement des infections virales) et d'autre part pour mettre en route le dépistage du CHC quand il est indiqué. **Un dépistage semestriel du CHC est recommandé en cas de cirrhose (Child-Pugh A ; Child-Pugh B ; ou Child-Pugh C en attente de transplantation) chez les patients sans comorbidité sévère menaçant leur survie à court terme (G1).** Ce dépistage repose sur l'échographie-doppler hépatique (G1), probablement associé à un dosage sérique de l'alfa-fœtoprotéine (AFP) (G2). En cas d'insuffisance de performance observée de l'échographie-doppler abdominale, les experts préconisent d'effectuer le dépistage du CHC par une imagerie abdominale semestrielle en coupe : TDM ou IRM multiphasique (AE). En dehors du contexte de cirrhose, il est à ce jour recommandé de dépister périodiquement le CHC chez les patients caucasiens infectés par le VHB, sans cirrhose, traités ou non, si le score PAGE-B (calculé avec l'âge, le sexe du patient et le taux de plaquette **tableau 1**) est ≥10 (7) et/ou en cas d'antécédent familial de 1^{er} degré de CHC (G1). Cependant, des données non publiées de la cohorte HEPATHER présentées aux dernières journées de l'AFEF suggèrent que l'incidence du CHC chez les patients avec PAGE-B ≥10 sans fibrose avancée non traités est faible et le dépistage semestriel possiblement futile (8). Pour les populations nées en Afrique ou en Asie, il faut tenir compte de la durée de l'infection virale B généralement acquise tôt par transmission verticale et de l'exposition à l'aflatoxine B1 (9,10). Il n'y a néanmoins pas de consensus quant au moment

Tableau 1 : Score PAGE-B

Age (années)	Sexe	Taux de plaquettes
16-29 : 0	Féminin : 0	≥200 G/I : 0
30-39 : 2	Masculin : 6	100-199 : 6
40-49 : 4		<100 : 9
50-59 : 6		
60-69 : 8		
≥ 70 : 10		

le plus opportun pour débuter le dépistage du CHC chez ces patients car les données sont contradictoires (11, 12).

Il n'est probablement pas recommandé de dépister systématiquement le CHC chez les patients atteints de stéatopathie métabolique en l'absence de cirrhose (G2). Une évaluation au cas par cas tenant compte des cofacteurs de risque de CHC (diabète, consommation de tabac, consommation d'alcool) est néanmoins souhaitable en cas fibrose hépatique avancée (F3) liée à la stéatopathie métabolique mais également en cas fibrose hépatique avancée associée à d'autres causes d'hépatopathie chronique notamment l'hépatite C avec guérison virologique.

Diagnostic du CHC

Compte tenu de l'impact diagnostique, pronostique et théranostique, il est recommandé de réaliser une analyse histologique devant toute suspicion de tumeur maligne hépatique (AE). Chez les patients sans cirrhose il est indispensable d'obtenir une preuve histologique du CHC (G1). En contexte de cirrhose, des critères radiologiques non invasifs ont été développés. Pour appliquer ces critères non invasifs, il faut pratiquer avec rigueur. D'une part, la cirrhose doit être certaine. D'autre part, **il est recommandé de faire une imagerie en coupe (un scanner injecté ou une IRM hépatique injectée avec injection de gadolinium extra-cellulaire, G1).** Un nodule ≥10 mm est considéré comme typique de CHC s'il présente une hypervascularisation en phase artérielle et un lavage en phase portale ou tardive. L'IRM multiphasique étant plus sensible pour les nodules <20 mm (13), il est probablement recommandé de privilégier l'IRM (G2). La standardisation du diagnostic en imagerie à l'aide de l'algorithme LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System « LR ») classant les nodules hépatiques en 5 stades (du définitivement bénin LR 1 au définitivement malin LR 5) permet un diagnostic de CHC avec une valeur prédictive positive rapportée jusqu'à 100% dans certaines études (14). Cependant, il a été récemment rapporté que même en présence d'un nodule LR5 en imagerie, il existe un risque d'erreur qui peut être évitée si l'analyse histologique est faite (15). Il est donc capital d'aller vers une confirmation histologique le plus souvent possible, même en cas de nodule LR5, dès lors que la biopsie est faisable sans que son organisation ne soit préjudiciable à la prise en charge du patient (16). Bien que la biopsie comporte des risques (essaimage <3 %, hémorragies rares), ses bénéfices diagnostiques sont majeurs et la balance bénéfice risque

évaluée en faveur de la biopsie dans ces recommandations de l'AFEF, comme cela était déjà le cas dans le TNCD CHC en 2023.

Le PET-scanner au FDG ou à la Choline ne sont pas recommandés pour le diagnostic de CHC (AE). L'AFP est une α -globuline foetale synthétisée essentiellement par le foie. Elle n'est pas spécifique du CHC et peut également être élevée en cas de cholangiocarcinome intrahépatique ou de tumeurs germinatives (17). **Aussi, il n'est pas recommandé de poser le diagnostic de CHC sur la seule élévation du taux d'AFP (G1), ni de s'aider d'autres marqueurs biologiques (AE).**

Bilan pré-thérapeutique

L'état général du patient est un facteur pronostique clé. **Il est recommandé d'évaluer l'état général du patient (G1) selon la classification ECOG-PS (AE)** sur la base des symptômes apparus depuis le diagnostic de CHC (18). **Il faut rechercher la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose avancée en cas de diagnostic de CHC (AE), y compris par une biopsie hépatique en l'absence d'arguments indirects formels (AE).** En effet, l'interprétation du Fibroscan® peut être difficile en présence de CHC (19).

En cas de découverte concomitante de cirrhose ou si la cause est inconnue, **il est recommandé de faire un bilan de l'hépatopathie chronique par un hépato-gastroenterologue** [comportant au minimum un questionnaire sur la consommation d'alcool type AUDIT (20), un bilan métabolique, des sérologies virales VHB/VHC, une ferritinémie et un bilan auto-immun] (AE).

La fonction hépatique reste déterminante pour le pronostic et la discussion thérapeutique. **Il est recommandé de faire une évaluation de la fonction hépatique par les scores de Child-Pugh (G1), de MELD (G2) et ALBI (G2) pour le bilan pré thérapeutique du CHC.** Le score ALBI, calculé gratuitement sur internet avec les taux d'albumine et de bilirubine, offre une évaluation plus objective que le score de Child-Pugh et différencie des pronostics au sein du même score Child-Pugh (21). L'évaluation de l'hypertension portale (HTP), fréquemment associée au CHC, est indispensable car la présence d'une HTP complique la prise en charge. Il est important de souligner que les critères de Baveno VI et VII ne sont pas adaptés au dépistage des grandes varices ou de l'hypertension portale cliniquement significative chez les patients atteints d'un CHC. Aussi, **il n'est probablement pas recommandé d'utiliser les critères de Baveno VI et VII (22) pour évaluer l'hypertension portale chez les patients avec CHC (AE).** Le gradient porto-cave reste le standard pour évaluer l'hypertension portale

mais c'est un geste invasif peu accessible en dehors des centres experts. **Aussi, il est probablement recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute à la recherche de signes d'hypertension portale chez tous les patients avec CHC sans hypertension portale déjà connue et traitée (G2).** Concernant le traitement de l'hypertension portale en cas d'antécédent de saignement sur rupture de varice œsophagienne chez des patients avec CHC, une étude récente a montré la supériorité des ligatures de varices œsophagiennes par rapport aux béta-bloquants (23).

Le bilan d'extension tumorale du CHC cherche à évaluer l'atteinte hépatique (importance du caractère uni ou bilobaire), s'il existe une invasion vasculaire tumorale et son extension (**tableau 2**) et/ou des métastases extra-hépatiques. Dans ce but, **il est recommandé de faire un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) injecté multiphasique ou une IRM hépatique et un scanner thoracique en première intention pour le bilan d'extension du CHC (G1).** En cas de maladie intra-hépatique isolée, si un scanner TAP a été réalisé en première intention, **il est recommandé de faire une IRM hépatique complémentaire, sans retarder la prise en charge, afin de mieux choisir le traitement optimal (AE).** Un scanner cérébral et une imagerie nucléaire seront réalisés si nécessaire sur point d'appel clinique. **Il est recommandé d'effectuer le bilan d'imagerie et la présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire dans un délai de moins d'un mois (AE).**

Importance de la réunion de concertation pluridisciplinaire et du centre de prise en charge

Des études rétrospectives montrent que la prise de décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée « CHC » améliore la survie globale, surtout pour les cas complexes comme les CHC développés sur une hépatopathie avec fonction hépatique altérée (24, 25). **Il est donc recommandé de respecter un quorum minimal pour discuter la prise en charge d'un patient atteint de CHC suspecté ou avéré en RCP, avec au minimum présence d'un médecin avec compétences en oncologie, un médecin avec compétences en hépato-gastroentérologie, un chirurgien avec compétences en chirurgie hépatique, un radiologue avec compétences en radiologie interventionnelle (AE).** D'autres compétences sont indispensables pour évaluer la faisabilité de certaines options thérapeutiques et les spécialistes adéquats devront être sollicités s'ils ne sont pas présents lors de la discussion (radiothérapeute, médecin nucléaire, chirurgie transplantateur, etc.)

Il est recommandé que tout patient avec CHC sans invasion vasculaire ou extension extra-hépatique, en âge physiologique d'être transplanté et sans contre-indication évidente à la transplantation hépatique (TH), soit présenté en présence d'un chirurgien ayant des compétences en TH (AE). Une prise en charge dans un centre à haut volume (défini par

Tableau 2 : Classification de l'extension des thrombose portales tumorales

VP1	Thrombose distale n'atteignant pas une branche portale de second ordre
VP2	Thrombose dans une branche portale de second ordre
VP3	Thrombose dans la branche portale droite ou gauche
VP4	Thrombose dans le tronc porte ou controlatérale

Figure 1 : Fiche type de RCP type

FICHE RCP DU CHC	
Patient : - Age : <input type="text"/> - Sexe : <input type="text"/> Poids : <input type="text"/> Taille : <input type="text"/> - Score ECOG-PS : <input type="text"/> - Traitements habituels : - Antécédents (Diabète, cardiovasculaires, autres comorbidités notables)	CHC : - Date du diagnostic : - Biopsie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non résultats : <u>ATCD traitement du CHC :</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, type de traitement + Date :
Situation actuelle - Imagerie abdominale (type) : <input type="text"/> - Date : - Nb de nodule : <input type="text"/> - Taille plus gros nodule : <input type="text"/> - Classification LR : - Envahissement vasculaire : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non - Imagerie thoracique (type) : <input type="text"/> - Date : - Méタstase : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non localisation : - AFP (ng/mL) date : <input type="text"/>	Question posée à la RCP : Souhait de prise en charge après la RCP Souhaitez-vous que votre patient soit pris en charge dans l'établissement où a eu lieu la RCP ? <input type="checkbox"/> OUI, quel que soit le traitement proposé <input type="checkbox"/> NON, quel que soit le traitement proposé <input type="checkbox"/> NON pour ces traitements : préciser les traitements que l'adresseur souhaite réaliser S'il est éligible pour un essai thérapeutique, souhaitez-vous qu'il en bénéficie ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Hépatopathie : - Cirrhose documentée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non → si non : évaluation de la fibrose : - Etiologie cirrhose : Si liée à l'alcool : Consommation en cours : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> date du sevrage : - Biologie : date Bilirubine tot (μmol/L): <input type="text"/> Créatininémie (μmol/L): <input type="text"/> Albumine (g/L): TP (%): <input type="text"/> INR : <input type="checkbox"/> patient sous AVK ou AOD => Facteur V % - Encéphalopathie hépatique : <input type="checkbox"/> absente <input type="checkbox"/> modérée (stade 1-2) <input type="checkbox"/> sévère (stade 3-4) Traitement en cours : <input type="checkbox"/> lactulose <input type="checkbox"/> rifaximine - Ascite : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Abondante <input type="checkbox"/> Pas d'ascite clinique mais visible en imagerie <input type="checkbox"/> Pas d'ascite actuellement mais ATCD d'ascite - Hypertension portale : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Gastroscopie : date : <input type="checkbox"/> présence de Varices : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Plaquettes (G/l): Prophylaxie Bloquants : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Scores : CHILD <input type="text"/> MELD <input type="text"/> ALBI	Information du patient après la RCP Habituellement, il appartient au médecin adresseur d'informer son patient de sa future prise en charge. Cependant, si vous et votre patient le souhaitent, nous pouvons informer votre patient de sa prise en charge : <input type="checkbox"/> OUI, et j'ai prévenu le patient qu'il sera contacté par un autre centre <input type="checkbox"/> NON Si oui, comment l'informer ? <input type="checkbox"/> Appel téléphonique <input type="checkbox"/> Consultation médicale à programmer
	Proposition de la RCP :

Figure 2 : Classification BCLC

Stade	BCLC 0 Très précoce* BCLC A précoce**	BCLC B Intermédiaire	BCLC C Avancé	BCLC D Terminal
	* Nodule unique ≤2 cm ** 1 nodule ou maximum 3 nodules chacun ≤ 3 cm ET Fonction hépatique conservée	Multinodulaire non résécable ET Fonction hépatique conservée ECOG-PS 0	Fonction hépatique conservée ECOG-PS 0-2 Invasion vasculaire tumorale et/ou métastases extra-hépatiques	Child B/C ECOG-PS 3-4

plus de 75 patients avec CHC/an) est également associée à une meilleure survie (26). **Il est recommandé de discuter la prise en charge d'un patient avec CHC dans la RCP d'un centre qui prend en charge plus de 75 patients atteints ou suspects de CHC par an (avis d'expert).** Bien que les données sur l'impact des délais entre la décision et le traitement soient limitées, la mise en route rapide du traitement spécifique du cancer semble importante pour éviter la progression tumorale. Les retards de traitement (>3 mois après diagnostic) sont souvent associés à une survie plus faible, bien que certaines études n'aient pas montré de différence significative. Malgré la paucité des données, les experts ont conseillé d'initier le traitement dans les 6 semaines suivant la RCP, en tenant compte des délais d'imagerie.

Une fiche type de RCP comportant tous les éléments indispensables pour pouvoir discuter la prise en charge d'un patient avec un CHC est proposée en **figure 1**.

Même si la classification du Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) est souvent mise en avant dans les recommandations internationales et les essais thérapeutiques, elle comporte certaines imperfections en particulier en situation palliative où elle regroupe des malades et des tumeurs de pronostics différents (en particulier dans les stades intermédiaires BCLC B et avancés BCLC C) (18). Les experts n'ont pas retenu cette classification dans les éléments indispensables à la discussion de RCP. Cependant, cette classification est citée dans les recommandations AFEF à plusieurs reprises et utile à la compréhension des recommandations relatives aux traitements systémiques. Elle est rappelée dans la **figure 2**.

Traitements à visée curative

Résection hépatique

La résection chirurgicale est recommandée chez les patients ayant un CHC unique, quelle que soit la taille, sur foie non cirrhotique (G1) ou sur cirrhose compensée Child A (G1), avec

Tableau 3 : Techniques de destruction percutanée et critères de choix

Techniques de destruction percutanée	Indications/Intérêts
Radiofréquence monopolaire	Lésion <3 cm
Micro-onde	- Lésion <3 cm - Proximité vaisseaux - Lésions multiples car temps d'ablation courts
Radiofréquence multipolaire multi aiguilles	- Lésions jusqu'à 5 cm - Lésions sous capsulaires - Proximité des vaisseaux (dépose de plus d'énergie)
Ablation monopolaire multi aiguilles	- Lésion <3 cm - Lésions sous capsulaires
Electoporation irréversible	- Moins de complications - Respect des structures vasculaires et biliaires

score de MELD <10 sans signes d'HTP (G2). Il est probablement recommandé de réaliser la mesure du gradient porto-cave avant une hépatectomie en cas de doute sur la présence d'HTP (G2). Il n'est pas recommandé de réaliser une résection hépatique majeure lorsque le gradient porto-sus-hépatique est mesuré à plus de 10 mmHg (G1). En effet, Un gradient >10 mm Hg est associé à une augmentation importante du taux de morbi-mortalité postopératoire (27). Il est recommandé de réaliser une volumétrie du futur foie restant en imagerie (scanner ou IRM) avant de proposer une résection hépatique (G1). **La volumétrie du futur foie restant doit être supérieure à 30 % du foie total non tumoral pour un foie non cirrhotique et supérieure à 40 % pour un foie de cirrhose (G2).** En cas de volume de foie résiduel insuffisant, il est recommandé de ne pas réaliser de résection hépatique d'emblée et de procéder à une technique d'hypertrophie du foie restant en préopératoire (G1). L'embolisation portale comme méthode d'hypertrophie du futur foie restant est recommandée en première intention (G1). En cas d'échec (absence d'hypertrophie entre 4 et 8 semaines après la procédure), l'embolisation de la veine hépatique homolatérale est une alternative (G2). La combinaison séquentielle chimioembolisation/embolisation portale ou la radioembolisation, ayant un contrôle sur la maladie et occasionnant une hypertrophie controlatérale, peuvent être recommandées comme alternative à l'embolisation portale seule (AE). Sur le plan technique, il est probablement recommandé de privilégier la voie d'abord mini invasive afin de diminuer la morbidité postopératoire en cas de résection mineure (G2). En cas de résection majeure, les experts conseillent de discuter la voie d'abord mini invasive en centre expert (AE). Dans tous les

cas, il est recommandé de privilégier des résections hépatiques anatomiques avec des marges R0 (marges d'exérèse ne retrouvant pas de cellules tumorale) (G1), et d'obtenir des marges parenchymateuses d'au moins 1 cm (AE). Il n'est pas recommandé de réaliser un curage ganglionnaire systématique lors de la résection d'un CHC (G1).

Destruction percutanée

Sur foie non cirrhotique ou sur foie de cirrhose compensée, l'ablation tumorale percutanée est recommandée chez les patients ayant un CHC unique de moins de 3 cm (G1), et probablement recommandée en cas de CHC bifocal ou trifocal (G2) de moins de 3 cm. Pour les tumeurs ≤3 cm, il est recommandé d'utiliser les techniques d'ablation monopolaire (G1) ou multipolaire (AE) (tableau 3). Il est possible d'utiliser les techniques d'ablation multipolaire pour les tumeurs mesurant 3 à 5 cm lorsque les caractéristiques du patient ou de la tumeur ne permettent pas la résection (G2). Il est recommandé de réaliser une marge d'ablation substantielle, d'au moins 5 mm, lors la destruction percutanée d'un CHC (G1). Pour atteindre cet objectif, il est probablement recommandé d'utiliser les outils de fusion et de simulation pour mieux apprécier les marges d'ablation (AE). Il est possible de ne pas considérer comme une contre-indication absolue la proximité des gros vaisseaux, les localisations sous capsulaires et juxta digestives (G2), ainsi que la non-visibilité en échographie de la lésion (AE), sous réserve de l'utilisation de techniques adaptées en centre expert. Le choix de la technique doit être adaptée aux caractéristiques de la tumeur et à ses rapports anatomiques (AE).

Tableau 4 : Critères de choix entre résection et destruction percutanée

		Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules	Nodule unique	≤ 3 cm	Non limitant
	≥ 2 nodules	2 ou 3 nodules, zones éloignées	2 ou 3 nodules dans le même segment
Localisation des nodules		Non limitant hormis convergence biliaire, organe de voisinage	Lésions superficielles et antérieures et/ou permettant une épargne parenchymateuse
Fonction hépatique		Child A	Child A, Meld <10
Hypertension portale		Non limitant	Limitant
Critères d'agressivité tumorale en IRM		non	oui

Selon les caractéristiques tumorales et de l'hépatopathie sous-jacente, la résection ou la destruction percutanée peuvent être privilégiée sur l'autre technique. **Le tableau 4** synthétise les critères de choix entre les deux options, aucun critère n'étant seul décisif.

Radiothérapie stéréotaxique

Les recommandations de l'AEF ont positionné la radiothérapie externe stéréotaxique comme traitement alternatif à visée curative pour les CHC localisés au foie chez des patients avec un Score Child Pugh ≤B7 et qui ne sont pas candidats à la chirurgie ou à une destruction percutanée (**G2**). Il est recommandé de pratiquer la radiothérapie stéréotaxique pour CHC dans un centre équipé d'un plateau technique adapté au traitement des cibles mobiles (fiduciaires ou IRM Linac) et utilisant une planification multimodale (**AE**). Il est également suggéré d'utiliser un protocole ultra (3-6 fractions) – ou modérément hypofractionné (10-20 fractions) à dose curative adaptée aux contraintes cliniques (fonction hépatique, localisation de la cible) et dosimétriques (**G2**). Le volume tumoral ne doit pas être considéré comme une contre-indication absolue pour la radiothérapie stéréotaxique sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (**G2**). De même, la proximité d'un organe creux digestif n'est probablement pas une contre-indication absolue radiothérapie stéréotaxique sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (**G2**) et d'utiliser une technique de radiothérapie adaptative si nécessaire (**AE**).

Transplantation hépatique

Elle est indiquée chez les **patients atteints de CHC sur cirrhose en l'absence d'invasion vasculaire tumorale macroscopique et de métastases extra-hépatiques (G1)**.

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement théorique « idéal » car traitant la tumeur et sa cause. Pour la sélection des patients candidats à la TH, il est recommandé de prendre en compte comme critère composite d'indication, la morphologie, le taux d'AFP (**G1**) et probablement également la réponse aux traitements antérieurs (**G2**). Depuis 2013, le score AFP, prenant en compte la morphologie (nombre de tumeur et taille du plus gros nodule) et le taux d'AFP est utilisé par l'Agence de la Biomédecine pour la sélection des candidats à la greffe pour CHC (**tableau 5**) (28).

Il est recommandé de retenir un score AFP≤2 pour poser l'indication de TH (G1).

Tableau 5 : Score AFP

Paramètres	Classe	Score
Taille	≤ 3cm	0
	3-6 cm	1
	>6 cm	4
Nombre de nodules	1-3	0
	≥4	2
AFP (g/ml)	≤ 100	0
	100-1000	2
	>1000	3

Le concept actuel est de passer d'une sélection uniquement fondée sur la présentation tumorale à une sélection fondée sur la prise en compte à la fois de la présentation tumorale et de la réponse au traitement. Depuis 2015, un CHC unique avec score AFP≤2 et accessible à un traitement à visée curative (résection ou destruction percutanée) doit en bénéficier en première intention. En cas de récidive intrahépatique isolée, la transplantation hépatique est recommandée si le score AFP est ≤2 (**G1**), sans préjudice en termes de sortie de liste pré greffe et de survie post greffe (29). **La stratégie de résection ou de destruction percutanée première est donc probablement recommandée comme alternative curative à la TH pour les tumeurs uniques (G2)**.

Lorsque la durée prévisionnelle d'attente sur liste est supérieure à 6 mois et que la fonction hépatique le permet, il est **probablement recommandé de réaliser un traitement local ou/et régional d'attente pour éviter la sortie de liste pour progression (G2)**. La surveillance de la progression tumorale en attente de TH doit être réalisée par une imagerie en coupe injectée multiphasique et un dosage d'AFP tous les 3 mois (**AE**). En cas de progression tumorale au-delà des critères de transplantation pendant la période d'attente, il est nécessaire d'obtenir un retour à un score AFP≤2 après stratégie de réduction tumorale par traitement local et/ou régional et d'observer un délai d'au moins 6 mois de recul avant de réactiver le projet de greffe (**AE**).

En cas de CHC sur foie non cirrhotique la transplantation hépatique est probablement recommandée :

- De première intention si le CHC est non résécable avec un score AFP≤ 2, sans invasion macrovasculaire ni métastase extra-hépatique (**AE**)
- De sauvetage s'il y a une récidive intrahépatique exclusive non résécable (**AE**)

Surveillance après traitement curatif

Après un traitement loco-régional à visée curative (résection/destruction percutanée), une **surveillance rapprochée trimestrielle doit être maintenue au minimum pendant 2 ans en raison du risque de récidive**. Cette surveillance comprend une imagerie du foie, idéalement par IRM multiphasique (associée à un scanner thoracique) et à défaut par TDM multiphasique comprenant une exploration thoracique, couplée à un dosage sérique de l'AFP (**AE**). Au-delà de la deuxième année suivant un traitement loco-régional à visée curative, il est recommandé de réaliser une surveillance semestrielle idéalement par imagerie en coupe (**AE**).

Malgré une sélection attentive des patients avec CHC éligibles à un programme de transplantation hépatique, il y a un risque de risque de récidive après greffe allant de 8 à 15 % à 5 ans selon les critères utilisés, avec un impact majeur de la récidive sur la survie des patients, en particulier si la récidive n'est pas accessible à un traitement curatif. Aussi, la surveillance après transplantation semble légitime afin d'identifier précocément une récidive. Cependant, une grande disparité de pratique a été rapportée concernant la méthode de surveillance et l'intervalle de temps entre les examens de surveillance. À ce jour, aucun travail prospectif n'a permis de valider un programme de surveillance personnalisé selon le niveau de risque évalués par ces modèles prédictifs de récidive. Sur la base limitée des données disponibles, le groupe d'experts n'a pas pu formuler de recommandation sur les modalités et

la durée de surveillance pour le dépistage de la récidive du CHC après transplantation hépatique. Investir de ce champ de recherche est un besoin non résolu, car les niveaux de risque de récidive après la greffe sont très différents selon les caractéristiques de l'explant, et il est probable que certains patients pourraient bénéficier d'une surveillance renforcée, mais également allégée dans certains cas (30).

Cas particuliers

Concernant la prise en charge curative dans le cadre d'un CHC rompu, il est probablement recommandé de réaliser une embolisation artérielle première en cas d'instabilité hémodynamique du patient, puis une fois stabilisé, procéder à une évaluation de l'extension tumorale et de la possibilité d'un traitement curatif (**G2**).

En cas de CHC oligo-métastatique extrahépatique, en l'absence d'évolutivité hépatique à court terme, il est recommandé de discuter de la possibilité d'un traitement à visée curative des localisations secondaires (**AE**).

Les traitements intra-artériels

La chimioembolisation

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent antimitotique (cisplatine, doxorubicine, etc.), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et une occlusion artérielle par des particules synthétiques. L'indication consensuelle pour la chimioembolisation concerne le traitement palliatif de première ligne des patients asymptomatiques, en bon état général, avec fonction hépatique conservée et CHC multinodulaires, en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal.

Il existe deux techniques de chimioembolisation, la chimio-embolisation conventionnelle, qui utilise du Lipiodol, et la chimioembolisation avec des microparticules chargées de chimiothérapie. **Il n'y a pas d'argument formel pour privilégier la chimioembolisation avec particules chargées par rapport à la chimioembolisation conventionnelle (aussi appelée chimioembolisation lipiodolée) (G2)**, mais il est probablement recommandé de pratiquer la chimioembolisation plutôt que l'embolisation seule (**AE**).

La chimioembolisation sélective est définie comme le traitement intra-artériel au sein de l'artère hépatique segmentaire, et la chimioembolisation supersélective est définie comme le traitement à l'étage sous-segmentaire au sein des pédicules artériels tumoraux. **Il est probablement recommandé de réaliser une chimioembolisation de manière super-sélective (G2)**. Cela nécessite de cathéteriser le ou les vaisseaux nourriciers de la/les tumeur(s) aussi distalement que possible, ce qui rend indispensable l'utilisation d'un micro-cathéter. Concernant les aspects techniques, il est recommandé d'utiliser une technique d'imagerie « 3D » (de type Cone Beam CT ou Angio-CT) per-procédure pour guider le cathétérisme lors d'un traitement intra-artériel, et si possible des logiciels d'assistance à la navigation endovasculaire (AE). **Il est souhaitable de faire une imagerie 3D (CBCT, scanner ou IRM) immédiatement post chimioembolisation**

pour objectiver le territoire réellement traité et faciliter le suivi ultérieur (AE). Plusieurs scores ont été développés pour aider à identifier les bons candidats à la chimioembolisation mais aucun n'est clairement validé et consensuel.

La place de la chimioembolisation se réduit. Compte tenu de la disponibilité de plusieurs thérapies systémiques efficaces, le choix du bon moment pour passer de la chimioembolisation au traitement systémique est crucial. Le groupe d'expert s'est donc principalement positionné sur les non-indications et les critères d'arrêt de traitement par chimio-embolisation. En pratique, il n'est pas recommandé de pratiquer une chimioembolisation si Child-Pugh>B7, ascite clinique, score ALBI 3 ou PS-ECOG>1 (AE) ni de pratiquer une chimioembolisation seule pour traitement d'un CHC avec thrombose porte tumorale, y compris VP1/2 (G2). Si les obstructions tumorales portales non tronculaires ne représentent pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation, les résultats dans cette situation sont décevants, avec un risque élevé d'échec du traitement et un bénéfice non démontré par rapport au traitement systémique.

De plus il faut envisager d'arrêter de traiter par chimioembolisation en cas : d'absence de réponse objective radiologique dans le territoire traité après 2 cures consécutives ; d'apparition d'un nouveau CHC dans un territoire anatomique traité depuis moins de 3 mois ; d'apparition d'une invasion macrovasculaire ou d'une métastase extra-hépatique ; de détérioration de la fonction hépatique (AE).

Le choix entre traitement intra-artériel et traitement systémique dans les CHC diffus, infiltrants, avec envahissement bilobaire extensif doit être discuté en RCP spécialisée faute de données comparatives dans la littérature (AE).

La radiothérapie interne sélective (SIRT, aussi appelée radioembolisation)

Ce traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'un radioisotope (Yttrium-90 (Y90)) associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement β - . Il est **recommandé de réaliser une simulation (angiographie et scintigraphie 99mTC-MAA) de la SIRT avec scintigraphie au décours pour la sélection des patients (G1)**. Cette phase préalable permet de vérifier l'absence de contre-indication (shunts digestifs ou pulmonaires) et également de vérifier le bon ciblage de la lésion à traiter, de quantifier la dose de radiation absorbée par la tumeur et donc de calculer l'activité à administrer lors de la 2^e phase. La phase de simulation et la phase de traitement peuvent être organisées en 1 jour mais plus souvent sur 2 jours distincts à maximum 15 jours d'intervalle. Le rôle déterminant de cette première étape et de cette scintigraphie a été montré : c'est un outil prédictif précis de la réponse tumorale et de la survie globale, pouvant être considéré comme un « biomarqueur » pour la meilleure sélection des patients (31).

Si la phase de simulation est satisfaisante, la phase de traitement est programmée. **Il est recommandé de faire la SIRT avec une dosimétrie personnalisée (G1)**. En effet, de même qu'il existe un lien entre la dose délivrée à la tumeur et les résultats oncologiques en termes de réponse et survie globale, il existe un lien entre dose délivrée au foie non tumoral et toxicité (32). Il est également recommandé de faire une dosimétrie post-thérapeutique après SIRT (afin

de s'assurer du bon ciblage tumoral et de faciliter le suivi (AE). Compte tenu des délais pour organiser les 2 procédures sans certitude préalable de maintenir la phase thérapeutique, **il est souhaitable de valider en RCP lors de la proposition de SIRT, une alternative thérapeutique en cas de phase « simulation » non satisfaisante** (shunt, ciblage incomplet, réserve hépatique insuffisante) afin de limiter les délais de mise en route du traitement spécifique du cancer et le risque de progression tumorale (AE). De plus, **il n'est probablement pas recommandé de réaliser une SIRT si la simulation met en évidence un mauvais ciblage tumoral (y compris de la thrombose tumorale si présente), ou une dosimétrie tumorale insuffisante (G2)**, en raison du risque de traitement insuffisant.

Comme pour la chimioembolisation, il est important de connaître les situations dans lesquelles la SIRT n'est pas une bonne stratégie en raison d'un risque accru de mauvaise tolérance en particulier. Il s'agit : des patients ayant un score de Child-Pugh > 7, ou une hyperbilirubinémie (à prédominance conjuguée) > 35 µmol/L, ou avec ascite (même si uniquement radiologique), ou un envahissement hépatique majeur, ou avec altération de l'état général (ECOG-PS>1) ou présentant des lésions secondaires extra-hépatiques ou ayant reçu plus de 2 chimioembolisations dans le territoire à traiter par SIRT (AE). Il est recommandé de réaliser une imagerie en coupe et un bilan biologique hépatique à 6 semaines pour s'assurer de l'absence de progression rapide (en particulier en dehors du territoire traité) et pour évaluer la toxicité, en particulier les complications hépatiques liées à la radiothérapie (AE).

Concernant la place de la SIRT dans l'arsenal thérapeutique :

- il n'est pas recommandé de faire une SIRT chez les patients avec thrombose porte tronculaire étendue (ie., VP4) ou une maladie bilobaire (AE) ;
- **l'indication privilégiée de la SIRT avec dosimétrie personnalisée concerne les patients avec thrombose porte VP1/VP2/VP3 avec une maladie tumorale unilatérale et une réserve hépatique suffisante si la simulation de traitement**

est satisfaisante (G2) en particulier s'il y a un objectif de réduction tumorale en vue d'un traitement ultérieur à visée curative (chirurgie) :

- La SIRT est une alternative à discuter dans le CHC classé précoce (BCLC 0/A) chez les patients avec tumeur non résécable, et non accessible à une destruction percutanée (AE).

Deux étude randomisées (33, 34) ayant comparé SIRT vs. chimioembolisation sont concordantes sur une amélioration significative de la survie sans progression, l'une d'elle est très positive également sur le survie globale. Trois études comparatives rétrospectives SIRT vs. chimioembolisation sont concordantes sur une amélioration significative de la survie sans progression (35-37). Aussi, **chez les patients avec un projet potentiellement curatif, il est probablement recommandé préférer la SIRT à la chimioembolisation dans un but de traitement d'induction (réduction tumorale et hypertrophie controlatérale) avant résection ou traitement d'attente préalable à une transplantation (G2)**.

La **figure 3** résume les recommandations concernant les indications de traitements intra-artériels.

Évaluation de la réponse et surveillance après traitement intra-artériel

En l'absence de recommandations sur la surveillance après chimioembolisation dans ces recommandations, il est proposé de se reporter au TNCD CHC actualisé en 2023 et qui propose :

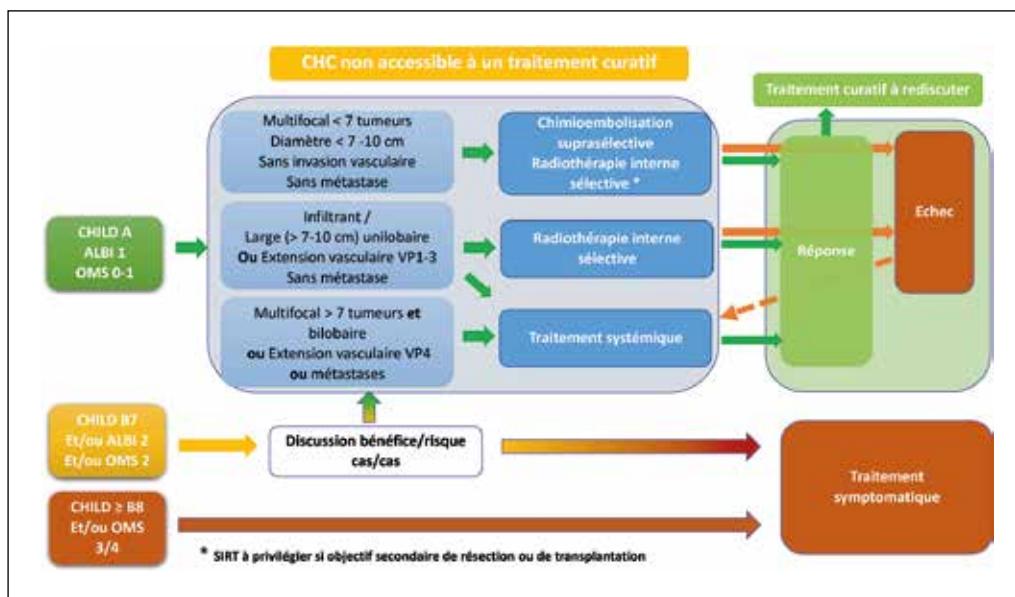
Contrôle 4 à 6 semaines après une séance.

- Évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP).
- IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée) ou TDM multiphasique à défaut.

Étant donné l'hétérogénéité des pratiques, les modalités de surveillance seront adaptées au cas par cas et en fonction du rythme des sessions.

Concernant la SIRT, les experts conseillent d'évaluer la réponse tumorale en imagerie en coupe à 3 mois et 6 mois post SIRT (AE), et d'utiliser les critères mRECIST pour l'évaluation post-thérapeutique après SIRT (AE) sur imagerie en coupe injectée, si possible une IRM, à faire relire par un radiologue expérimenté (AE).

Figure 3 : Indications de traitements intra-artériels



Les traitements systémiques

Patients éligibles

Les essais cliniques dédiés à l'évaluation des traitements systémiques du CHC

ont inclus des patients présentant une invasion macrovasculaire (segmentaire ou tronculaire de la veine porte ou les veines hépatiques) et/ou des métastases extra-hépatiques, tout en excluant ceux présentant des comorbidités significatives. Par conséquent, la plupart de ces essais se sont principalement concentrés sur les patients atteints de CHC aux stades avancés, classés en stade C selon la classification BCLC (18). Cependant, pour certains patients avec un CHC à des stades plus précoce, l'accès aux traitements curatifs et/ou intra-artériels peut être limité par des comorbidités ou des considérations techniques ou les traitements intra-artériels peuvent s'avérer inefficaces. La prise en charge de ces patients s'inscrit alors dans une approche multimodale, intégrant des traitements adaptés à un moment donné, évaluables et ajustables en fonction de l'évolution de la maladie. Par conséquent, chez les patients présentant un CHC à un stade précoce ou intermédiaire pour lesquels le traitement intra-artériel est contre-indiqué ou s'avère suboptimal, un traitement systémique est à envisager tant que la fonction hépatique reste préservée (18). Cette approche pourrait éviter la détérioration de la fonction hépatique chez certains patients, en évitant la répétition des procédures intra-artérielles. De plus, chez certains patients avec un CHC intermédiaire, un traitement intra-artériel semble donner des résultats mitigés en termes d'efficacité (comme des tumeurs de plus de 70 mm, des tumeurs bilobaires multifocales ou à caractère infiltrant). Dans ces situations, un traitement systémique initial pourrait être considéré (18). La possibilité d'adopter ultérieurement une option de traitement intra-artériel, voire à visée curative, pourrait être envisagée en cas de réponse tumorale au traitement systémique.

En pratique, **un traitement systémique en première ligne est recommandé pour les patients atteints de CHC avancés (extension vasculaire et/ou extra-hépatique) avec une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A) et en bon état général selon l'échelle ECOG-PS 0 ou 1 (G1)**, ainsi que pour

les patients atteints de **CHC non éligibles à un traitement curatif et non éligibles à ou en cas d'échec d'un traitement intra-artériel, avec une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A) et en bon état général ECOG-PS 0 ou 1 (G1)**.

Trois combinaisons thérapeutiques à base d'immunothérapie ont prouvé leur supériorité par rapport aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) dans de larges études de phase 3 : l'association atezolizumab-bevacizumab, l'association durvalumab-tremelimumab et l'association nivolumab-ipilimumab (38-40). Aussi, **il est recommandé de proposer l'une de ces trois combinaisons (atezolizumab-bevacizumab OU durvalumab-tremelimumab OU nivolumab-ipilimumab) en 1^{re} ligne de traitement systémique (G1)**. Il n'y a pas de données permettant de privilégier l'une de ces 3 associations dans la population éligible à un traitement systémique, en termes d'efficacité (AE). Il est important de souligner qu'au moment de la rédaction ce texte, l'association nivolumab-ipilimumab n'a pas encore obtenu de remboursement en première ligne de traitement systémique du CHC.

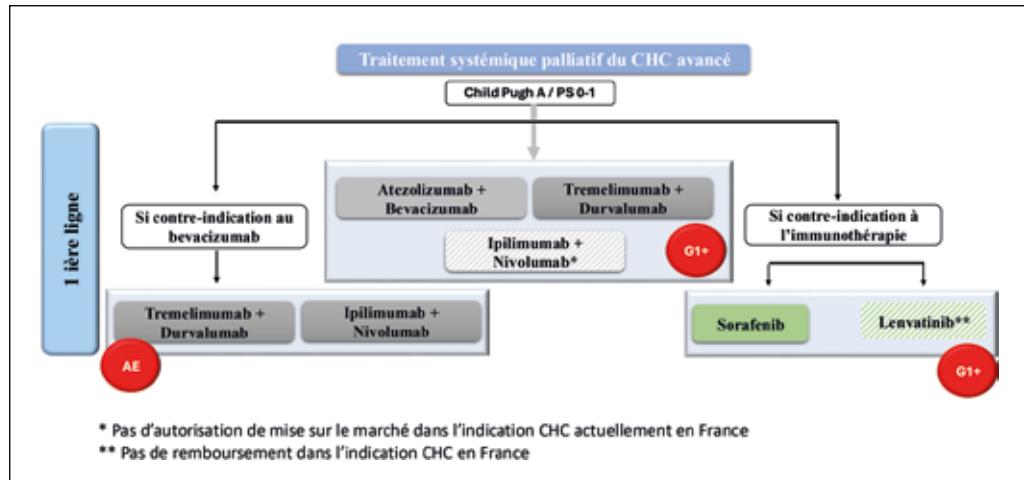
Concernant les précautions d'emploi des combinaisons à base d'immunothérapie, il n'est probablement pas recommandé de débuter une immunothérapie chez les patients avec maladies auto-immunes ou inflammatoires évolutives (hors endocrinopathies substituées, diabète et dermatoses bénignes), sans avis spécialisé, si nécessaire avec recours à une RCP immunotox (AE). De plus, il n'est probablement pas recommandé de débuter un traitement par bevacizumab dans les 4 semaines avant ou après une intervention chirurgicale, dans les 3 mois suivant un accident vasculaire et chez les patients hypertendus non contrôlés (TAS > 150 mm Hg, TAD > 100 mm Hg) (G2). Les situations présentant un sur-risque de complication lors d'un traitement par bevacizumab sont rappelées dans le **tableau 6**.

Lorsqu'une immunothérapie est contre-indiquée il est recommandé de proposer le sorafenib ou le lenvatinib en première ligne de traitement systémique (G1).

Tableau 6 : Situations de sur-risque en lien avec l'utilisation du bevacizumab

	Situations à haut risque de complications (traitement déconseillé)	Situations à risque potentiel sans contre-indication absolue
Cardiovasculaire	Maladie cardiovasculaire significative <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus myocardique ou accident cardiovasculaire dans les 3 mois avant traitement - Insuffisance cardiaque NYHA 2 ou plus - arythmie instable, angor instable 	
	Hypertension mal équilibrée (PAS \geq 150 mmHg et/ou PAD \geq 100 mmHg) malgré un traitement optimal	Hypertension nécessitant déjà une trithérapie
	Maladie vasculaire significative <ul style="list-style-type: none"> - anévrisme de l'aorte nécessitant une intervention - thrombose artérielle périphérique récente) 	Thrombose veineuse récente
Hypertension portale	Patients avec varices non traitées ou à haut risque de saignement	Rupture de varice dans les 6 derniers mois
Plaies	Présence de fistule digestive, abdomino-pelvienne, de perforation, d'occlusion dans les 6 mois avant traitement	ATCD de fistule > 6 mois
	Plaie sévère, ulcère actif, fracture osseuse	ATCD de plaie ou d'ulcère cictré récemment
Rein		Protéinurie \geq 1 g/24h, clairance de la créatinine < 30 mL/min sous réserve d'un avis néphrologique préalable

Figure 4 : Le traitement systémique de première ligne pour CHC



La **figure 4** résume les recommandations concernant le traitement systémique de première ligne. **Il n'y a pas d'élément suffisant pour guider le choix du traitement systémique (choix de l'association d'immunothérapie ou choix-ITK) sur l'étiologie sous-jacente, ou les caractéristiques cliniques, biologiques ou histologiques (AE).** À ce jour, aucun biomarqueur n'est validé pour choisir le traitement systémique (AE).

Quel bilan est à réaliser avant l'initiation d'une immunothérapie

Avant un traitement par immunothérapie, il est recommandé d'effectuer un bilan clinico-biologique spécifique (**tableau 7**) (AE).

Il est recommandé de traiter par analogues de nucléotides/sides les patients avec Ag HBs positif (G1+). Il n'est pas recommandé de traiter par antiviraux de manière systématique les patients porteurs d'Hépatite C ou delta. Ceci doit faire l'objet d'une discussion personnalisée selon l'évolution tumorale (AE).

Association d'une immunothérapie en traitement adjuvant/néoadjuvant d'un traitement loco-régional

L'essai IMbrave050 est une étude de phase 3 internationale ayant inclus des patients (n=668) après traitement à visée curative de CHC mais à haut risque de récidive (pour la chirurgie, de 1 à 3 tumeurs avec au moins une de plus de 5 cm, ou plus de trois tumeurs mais de 5 cm ou moins, ou de 1 à 3 tumeurs de 5 cm ou moins mais avec invasion vasculaire microscopique ou Vp1 ou Vp2 ou peu différenciée ; pour l'ablation, une tumeur entre 2 et 5 cm, ou des tumeurs multiples – maximum 4 – toutes de 5 cm ou moins). Elle comparait en ouvert la surveillance à un traitement par atezolizumab-bevacizumab pendant 12 mois. Les résultats

présentés à l'ESMO 2024 suggèrent l'absence de bénéfice en termes de survie sans progression (objectif principal) et de survie globale (41). **Ainsi, Les données actuelles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter un traitement adjuvant ou néoadjuvant à un traitement curatif d'un carcinome hépatocellulaire (AE).**

Deux essais de phase 3 ont évalué l'association d'une immunothérapie en traitement complémentaire

d'une chimioembolisation dans le CHC. L'essai LEAP 3 a testé la combinaison lenvatinib + pembrolizumab. C'est une étude positive sur son critère de jugement principal (amélioration significative de la survie sans progression dans le bras chimioembolisation + lenvatinib + pembrolizumab (HR 0,66 ; p=0,0002) mais les données de survie globale ne sont pas matures à ce stade (HR 0,80 p=0,09) (42). Dans l'étude EMERALD-1, la chimioembolisation était combinée avec durvalumab +/- bevacizumab. C'est aussi une étude positive sur son critère principal de jugement (amélioration significative de la survie sans progression (HR 0,77 ; p=0,032) mais la survie n'était pas statistiquement significative lors de l'analyse intermédiaire (43). **Aussi, à ce jour, les données disponibles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter ou non un traitement systémique aux traitements intra-artériels (AE).**

Situations particulières

Alteration de la fonction hépatique

Il n'est probablement pas recommandé de proposer un traitement systémique à tous les patients dont la fonction hépatique est Child-Pugh B (G2). Il est possible de discuter à l'échelon individuel un traitement systémique chez les patients dont la fonction hépatique est Child Pugh B7 ou Child Pugh B avec grade ALBI 1 ou 2 (AE). Il n'est pas recommandé de proposer un traitement systémique aux patients dont la fonction hépatique est classée Child Pugh C (G1).

Après échec d'une d'immunothérapie de première ligne

Chez les patients en échec après une immunothérapie de première ligne, il est probablement recommandé de prescrire un traitement de seconde ligne par ITK (G2). Dans cette situation, il n'y a pas suffisamment d'éléments pour privilégier un ITK par rapport à un autre (AE). Des séries rétrospectives suggérant des résultats inchangés en termes d'efficacité des

Tableau 7 : Bilan paraclinique à réaliser avant un traitement par immunothérapie

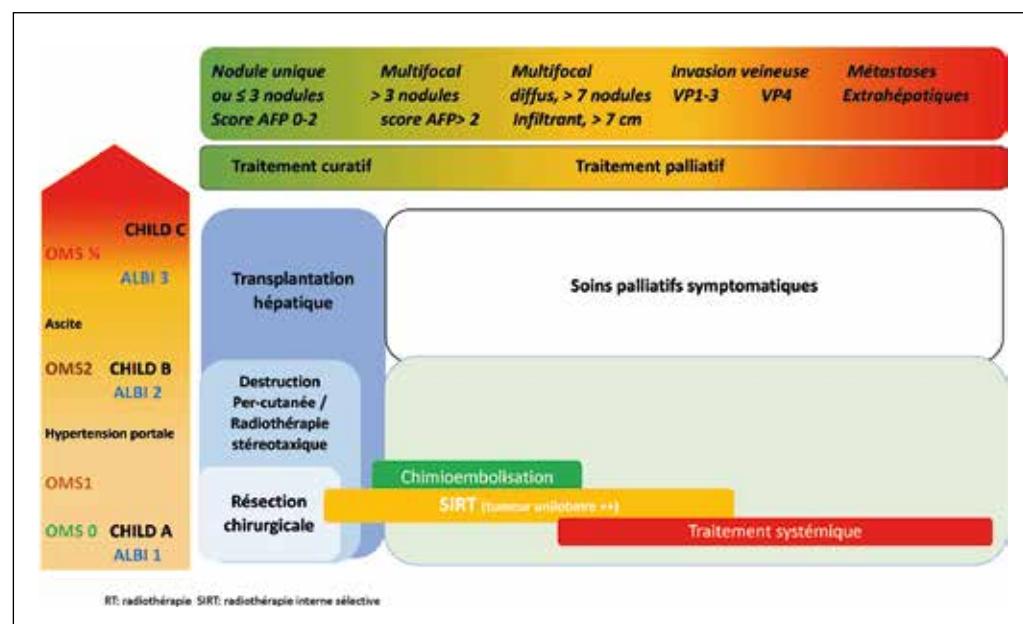
Systématique avant chaque traitement	Optionnel (ou selon symptôme)
NFS, transaminases, bilirubine, fonction rénale, albuminémie, TP et bilan thyroïdien (TSH +/- T4) ; ECG (avant C1 uniquement, sauf en cas de symptôme)	Glycémie à jeun, ionogramme sanguin, cortisolémie, CPK, troponine et BNP.

ITK en deuxième intention suite à l'échec d'un traitement de première ligne par immunothérapie (44). Cependant, il n'existe pas de preuve montrant la supériorité des ITK sur une autre combinaison d'immunothérapie après échec d'une immunothérapie de 1^{re} ligne non plus. À noter qu'une étude rapporte une efficacité de 25 % de traitement à base d'immunothérapie de deuxième intention, contre 25 % pour l'immunothérapie de première intention (45). Dans un travail présenté à l'ESMO 2024, plus homogène (traitement par nivolumab+ipilimumab après échec d'un traitement par atezolizumab+bévecizumab) mais de petit effectif (n=49 patients) un taux de réponse objective de 15 % était rapporté avec nivolumab+ipilimumab après échec du traitement de 1^{re} intention par atezolizumab+bévecizumab (46), ce qui est supérieur au taux de réponse objective attendue avec les ITK. Aussi, il sera essentiel de surveiller attentivement l'actualité scientifique concernant la prise en charge des patients en échec de traitement par une première ligne d'immunothérapie.

Evaluation de l'efficacité et suivi

Les critères RECIST 1.1, habituellement utilisés pour évaluer la réponse aux chimiothérapies cytotoxiques en oncologie, sont exclusivement basés sur une évaluation dimensionnelle. Les critères « modified RECIST » (mRECIST) (90, 91), prennent en compte les modifications de la vascularisation et de la densité tumorale en plus des changements de taille. Les critères mRECIST semblent mieux identifier les réponses tumorales objectives et les répondeurs à long terme que les critères RECIST 1.1, bien que leur performance dans l'évaluation de la progression de la maladie soit comparable (47). Il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 chez les patients CHC traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (G1), probablement d'associer une évaluation de la réponse tumorale selon les critères mRECIST pour les patients traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (G2). Avec l'avènement de l'immunothérapie, de nouveaux critères de réponse tumorale spécifiques ont été proposés (iRECIST), tenant compte de leur mécanisme d'action et des divers types de réponses tumorales possibles, exigeant la confirmation de la réponse ou de la progression lors de l'évaluation à 4 semaines du bilan radiologique précédent. Cependant, il n'y a pas à ce jour d'éléments suffisants pour recommander d'utiliser les critères iRECIST en dehors d'essais cliniques pour évaluer la réponse tumorale sous immunothérapie (AE). Il est aussi proposé d'évaluer la réponse biologique par un dosage de AFP (AE).

Figure 5 : Algorithme de traitement du CHC



En conclusion : toujours réévaluer la faisabilité d'un traitement curatif

Avec le développement de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du CHC, il est aujourd'hui possible d'espérer obtenir une réponse objective voire une réponse complète même en situation de CHC avancé. Aussi, il est essentiel de discuter la possibilité de recourir à des traitements multimodaux comprenant toutes les techniques de manière séquentielle ou combinée, au cours de RCP dédiée au CHC (AE). Notamment les experts ont souligné l'importance de réévaluer les possibilités de traitement curatif en cours de traitement (AE) pour tous les patients n'ayant pu en bénéficier au début de leur prise en charge.

La figure 5 résume les recommandations de traitement telles que proposées en 2024 par le groupe d'experts rassemblés par l'AEF.

Références

1. Recommandations AEF Prise en charge du CHC 2025
2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
3. https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
4. Kudjawu YC, Le Bihan-Benjamin C, Brouard C, Leclerc S, Cohen-Akenine A, Fontaine H, et al. Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé. Bull Epidémiol Hebd. 2020(31-32):639-48. <http://beh.sante publiquefrance.fr/beh/2020/31>
5. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). Hepatology. 2015;62(3):737-50.

6. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):431-42 e10.
7. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Gouli J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):363-70.
8. Lucia Parlati et al. Évaluation du suivi par imagerie pour le dépistage du CHC des patients atteints d'une infection chronique par le VHB avec fibrose avancée et/ou score Page-B ≥10 dans la cohorte Française HEPATHER ; le travail est-il bien fait ? Congrès AFEF 2024 abstract 07.
9. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020 Feb;72(2):250-261.
10. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Sep;48(14):2125-36.
11. Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2017 Jan 1;123(1):81-89.
12. Patmore LA, van Eekhout KMA, Buti M, Koc ÖM, Agarwal K, de Knegt RJ, et al. HARP study group and HepNed. Hepatocellular carcinoma risk in sub-Saharan African and Afro-Surinamese individuals with chronic hepatitis B living in Europe. *J Hepatol*. 2024 Feb;80(2):243-250.
13. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014 Sep;272(3):635-54.
14. Cannella R, Vernuccio F, Sagreya H, Choudhury KR, Iranpour N, Marin D, Furlan A. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018: diagnostic value of ancillary features favoring malignancy in hypervascular observations ≥ 10 mm at intermediate (LR-3) and high probability (LR-4) for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2020 Jul;30(7):3770-3781.
15. Brusset B, Jacquemin M, Teyssier Y, Roth GS, Sturm N, Roustit M, et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma does not preclude biopsy before treatment. *JHEP Rep*. 2023 Nov 3;6(1):100957.
16. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Inter-group Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Mar;45(2):101590.
17. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Lau DT. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022 Jan 14;28(2):216-229.
18. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-693.
19. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2012 Nov;256(5):706-12.
20. https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2024-06/audit_vf_28-02-19.pdf
21. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):550-8.
22. Allaure M, Campion B, Demory A, Larrey E, Wagner M, Rudler M, et al. Baveno VI and VII criteria are not suitable for screening for large varices or clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Aug;58(3):346-356.
23. Yang TC, Chen WC, Hou MC, Chen PH, Lee PC, Chang CY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol for the primary prevention of esophageal variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Gut*. 2024 Mar 7;73(4):682-690.
24. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1287-95.
25. Sinn DH, Choi GS, Park HC, Kim JM, Kim H, Song KD, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One*. 2019 Jan 14;14(1):e0210730.
26. Goussé N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):537-544.
27. E. Boleslawski, G. Petrovai, S. Truant, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*, 99 (2012), pp. 855-863
28. Duvaux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15
29. Lamarque C, Segaux L, Bachellier P, Buchard B, Chermak F, Conti F, et al. Evaluation of a delayed liver transplantation strategy for patients with HCC receiving bridging therapy: the DELTA-HCC study. *J Hepatol*. 21 mars 2024;S0168-8278(24)00202-2
30. Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarpaolo A, Boin IF, Boudjemaa K, et al. French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation.R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep*. 2022 Feb 2;4(5):100445.
31. Garin E, Guiu B, Edeline J, Rolland Y, Palard X. Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2022
32. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):17-29
33. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1155-1163.e2.
34. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):699-710.
35. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1920-8
36. Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, Ingraham CR, Kogut MJ, Kwan S, et al. Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jun;28(6):777-785.e1

37. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, Fischman AM, Patel RS, Nowakowski FS, et al. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 Jan;29(1):30-37.e2.
38. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* avr 2022;76(4):862-73
39. Abou -Alfa Ghassan K., Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 0(0):EVIDoa2100070.
40. Decaens, T. et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Expanded analyses from CheckMate 9DW. *Annals of Oncology*, Volume 35, S657.
41. Yopp, A. et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs. active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S1230
42. Llovet, J. et al. Transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib (len) + pembrolizumab (pembro) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase III LEAP-012 study. *Annals of Oncology*, Volume 35, S1229
43. Kudo, M. et al. Outcomes by baseline tumour burden in EMERALD-1: A phase III, randomised, placebo (PBO)-controlled study of durvalumab (D) ± bevacizumab (B) with transarterial chemoembolisation (TACE) in participants (pts) with embolisation-eligible unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S658 - S659
44. Yoo C, Kim JH, Ryu MH, Park SR, Lee D, Kim KM, et al. Clinical Outcomes with Multikinase Inhibitors after Progression on First-Line Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multinational Multi-center Retrospective Study. *Liver Cancer.* 2021 Apr;10(2):107-114.
45. Scheiner B, Roessler D, Phen S, Lim M, Pomej K, Pressiani T, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2022 Oct 27;5(1):100620
46. Kim, J.S. et al. Ipilimumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma after failure of prior atezolizumab and bevacizumab treatment: A multicenter retrospective study. *Annals of Oncology*, Volume 35, S657
47. Yu H, Bai Y, Xie X, Feng Y, Yang Y, Zhu Q. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Jun 1;12(6):e052294.

5

Les cinq points forts

- En cas de cirrhose, le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire permet un diagnostic plus précoce et augmente la survie.
- Il est recommandé de réaliser une analyse histologique devant toute suspicion de tumeur maligne hépatique.
- Un quorum minimal rassemblant des compétences en oncologie, en hépato-gastroentérologie, en chirurgie hépatique, et en radiologie interventionnelle est nécessaire pour déterminer la prise en charge d'un patient atteint de CHC
- Les traitements à visée curative (résection, destruction percutanée, transplantation hépatique, et dans certains cas radiothérapie interne sélective ou stéréotaxique) augmentent significativement la survie.
- Il est essentiel de réévaluer les possibilités de traitement à visée curative en cours de prise en charge pour tous les patients n'ayant pu en bénéficier au diagnostic.



Place des bio-marqueurs dans la prise en charge de la maladie de Crohn (Recommandations de l'association américaine de gastroentérologie 2023)

 **Marie DOUBREMELLE**

 150 boulevard de Lattre De Tassigny - 49000 Angers (France)
 mariedoubremelle@gmail.com

LIEN D'INTÉRÊT

Laboratoire Amgen

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; calprotectine fécale : évaluation endoscopique

ABRÉVIATIONS

MC : maladie de Crohn

BM : biomarqueurs

CF : calprotectine fécale

Introduction

La maladie de Crohn (MC) voit son incidence et sa prévalence augmenter dans le monde entier (1, 2). Elle se caractérise par une évolution prolongée et récurrente avec des lésions intestinales progressives, à l'origine d'une destruction pariétale progressive du tractus gastro-intestinal (3). L'arsenal thérapeutique de la MC s'est énormément élargi au cours de la dernière décennie. Pourtant, près de la moitié des patients atteints de MC nécessiteront une intervention chirurgicale au cours de leur maladie (4, 5).

Afin de modifier durablement l'histoire naturelle de la MC, un concept est apparu : la mise en place précoce d'un traitement efficace, réévalué et ajusté en continu en s'appuyant sur des signes objectifs d'inflammation, pour prévenir la survenue de complications et une évolution invalidante de la maladie (6-9).

Or, les symptômes de la MC sont peu corrélés à l'activité endoscopique (10-12). L'évaluation objective de l'inflammation reposait donc sur l'endoscopie pour prévenir la survenue de complications et une évolution invalidante de la MC. Une méta-analyse récente confirmait l'association de la cicatrisation muqueuse endoscopique à une rémission clinique soutenue au long-cours (13).

Cependant le recours à la seule endoscopie pour l'évaluation répétée de l'activité de la maladie est limité par le coût, la morbidité et la faible acceptabilité de cet examen. Dans l'essai CALM comparant une stratégie thérapeutique basée sur les symptômes à une stratégie basée sur les biomarqueurs, l'utilisation de mesures fréquentes des biomarqueurs pour guider l'escalade thérapeutique était associée à une amélioration des résultats sur 2 ans (14).

Les performances des biomarqueurs sériques et fécaux et la détermination des seuils pouvant se substituer à une endoscopie n'ont pas été explorées de façon exhaustive.

Les recommandations de l'association américaine de gastroentérologie (AGA) ont été récemment publiées (15) avec pour objectif d'informer les praticiens sur le rôle des biomarqueurs sériques et fécaux pour l'évaluation et la surveillance des patients ayant un diagnostic établi de MC et également dans l'évaluation de la récidive post-opératoire. Les biomarqueurs étudiés étaient la CRP et la calprotectine fécale.

La performance diagnostique globale des biomarqueurs a ainsi été explorée.

Vingt études rapportaient la performance diagnostique de la CRP pour la plupart avec un seuil de 5 mg/l. La sensibilité d'une CRP > 5 mg/l pour détecter une maladie endoscopiquement active était de 67 %, et la spécificité de 73 %.

De même, la sensibilité d'une calprotectine > 150 µg/g +/- 50 pour détecter une maladie endoscopiquement active était de 81 % et sa spécificité de 72 %.

Méthode

Ces recommandations se basent sur une méthodologie robuste avec une analyse de la littérature selon la classification GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology*) et à défaut sur un consensus issu de l'expertise des membres du groupe de travail. La méthodologie est celle classiquement utilisée pour l'élaboration de guidelines avec la formulation de questions

de recherche (PICO : Population ; Intervention ; Comparateur ; Outcomes/Résultats) et l'élaboration des recommandations avec niveaux d'évidence. Des déclarations et des recommandations ont ainsi été élaborées par des groupes de travail composés de gastro-entérologues, de méthodologues et l'avis d'un représentant de patients.

Définitions

Les patients symptomatiques étaient définis par des PRO-2 > 8 ou PRO-3 > 13 (figure 1).

L'activité endoscopique était définie par un score SED-CD > 3 (figure 2).

Figure 1 : Calcul des PRO 2 et 3

Patients Reported Outcomes 2				
	Moyenne sur 7 jours	Points	pondération	Total
Nombre selles Liquides ou molles			X 2=	
Douleurs abdominales (0 = aucune, 1 = légères 2 = modérées, 3 = sévères)			X3=	

Patients Reported Outcomes 3				
	Moyenne sur 7 jours	Points	pondération	Total
Nombre selles Liquides ou molles			X 2=	
Douleurs abdominales (0 = aucune, 1 = légères 2 = modérées, 3 = sévères)			X3=	
Bien être général			X 7=	

Figure 2 : Calcul du score endoscopique SES-CD dans la maladie de Crohn

Taille des ulcérations	surface des lésions	sténoses		
Iléon	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon droit	0-3	0-3	0-3	0-3
Transverse	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon gauche	0-3	0-3	0-3	0-3
Rectum	0-3	0-3	0-3	0-3

Les points sont attribués en fonction des observations résultant de l'examen de chacun des segments et doivent ensuite être additionnés

- **Tailles des ulcérations**
Aucune = 0 ; aphtes = 1 ; ulcérations importantes = 2 ; très importantes > 2 cm) = 3
- **Etendue des ulcérations**
Aucune = 0 ; < 10 % = -1 ; 10 à 30 % = -2 ; > 30 % = -3
- **Etendue des lésions**
Segment non touché = 0 ; < 50 % = 1 ; 50 à 75 % = 2 ; > 75 % = 3
- **Sténoses**
Aucune = 0 ; unique franchissable = 1 ; multiples franchissables = 2 : non franchissable = 3

Figure 3 : Score endoscopique pronostique de récidive après résection iléo colique : Rutgeerts

Stade i,0	Absence de lésion
Stade i,1	Ulcérations iléales aphtoïdes inférieures ou égale à 5
Stade i,2	Ulcérations iléales aphtoïdes supérieures à 5
Stade i,3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i,4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

La récidive endoscopique post-opératoire était définie par un score de Rutgeerts > ou égale à i2 (figure 3).

Les facteurs de risque de récidive post-opératoires étaient : l'âge précoce au diagnostic, le tabagisme, une atteinte étendue, une résection intestinale antérieure, le phénotype pénétrant de la MC, l'absence de traitement immunsupresseur post-opératoire.

Points importants

- Ni la CRP, ni la calprotectine fécale ne sont spécifiques de l'activité de la MC.

La CRP peut être élevée dans tous les processus inflammatoires systémiques.

La calprotectine fécale est plus spécifique de l'inflammation gastro-intestinale mais peut être élevée notamment en cas d'infection gastro-intestinale concomitante. Une coproculture avec recherche de clostridium difficile en cas de CF élevée chez un patient MC est donc recommandée.

- L'évaluation endoscopique est justifiée pour déterminer l'étendue et la gravité des lésions, la détection et la surveillance de la dysplasie, l'évaluation et le traitement de sténoses, l'exclusion d'une colite à CMV. Dans ces situations, les biomarqueurs n'ont pas d'utilité.
- Il a été choisi de comparer la performance des biomarqueurs avec une rémission endoscopique SES-CD<3. La précision des biomarqueurs pour détecter une cicatrisation endoscopique, transmurale ou histologique définie par un SES CD 0 pourrait être moins optimale.
- La calprotectine fécale peut être légèrement moins précise pour détecter l'atteinte endoscopique en cas d'atteinte du grêle ou du tube digestif supérieur, que chez les patients ayant une atteinte colique prédominante ou étendue.

- Les taux de biomarqueurs varient d'un laboratoire à l'autre, d'où l'importance de les doser dans le même laboratoire à chaque fois.
- Hétérogénéité interindividuelle des BM : jusque 20 % des patients ayant une activité endoscopique ont des BM normaux. D'où l'importance de les doser initialement au moment d'une poussée prouvée endoscopiquement, avant de décider une stratégie thérapeutique basée sur les BM.

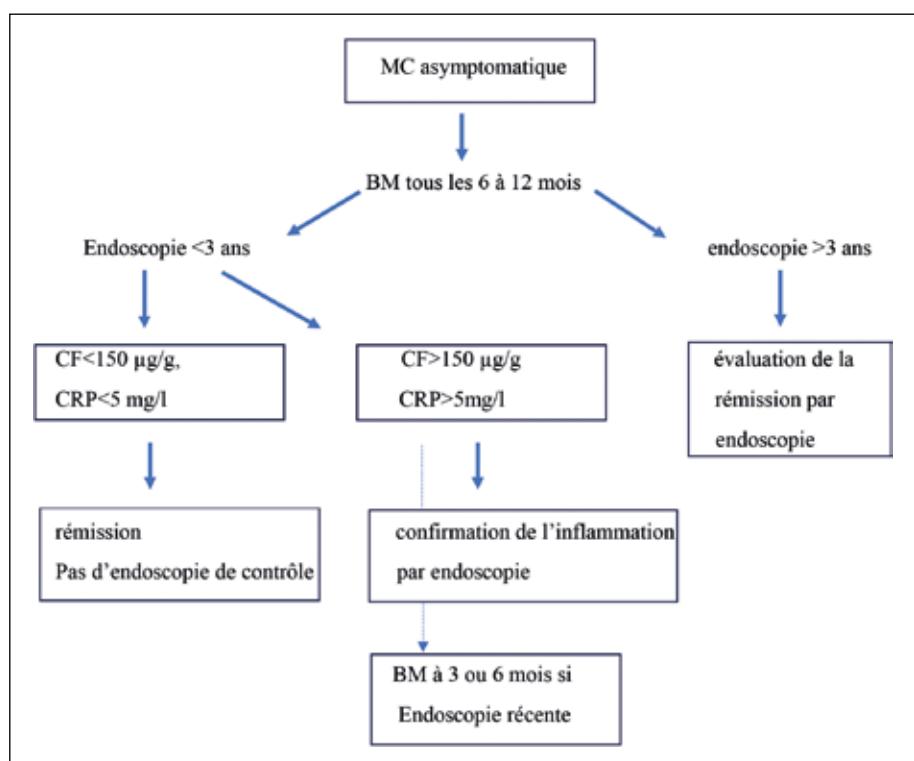
Recommendations

13 recommandations sont formulées par l'AGA, pour 3 situations cliniques différentes.

MC asymptomatiques (figure 4)

- L'AGA suggère une surveillance sur les symptômes ET les BM tous les 6 à 12 mois. Celle-ci sera particulièrement utile chez les patients pour lesquels les BM étaient corrélés à l'activité endoscopique.

Figure 4 : Arbre décisionnel en cas de MC asymptomatique



- En cas de confirmation récente (< 3 ans) d'une rémission endoscopique, les seuils de calprotectine fécale < 150 mg/g et/ou CRP< 5 mg/l peuvent exclure une inflammation active et éviter une endoscopie de contrôle.
- En cas d'endoscopie de plus de 3 ans, l'AGA suggère une évaluation endoscopique pour exclure une inflammation active.
- Si la Calprotectine> 150 mg/g et/ou CRP> 5 mg, une évaluation endoscopique est préférable à un ajustement empirique du traitement. Cependant un contrôle des BM à 3 ou 6 mois peut être une alternative si l'endoscopie est très récente.

Figure 5 : Arbre décisionnel en cas de MC symptomatique

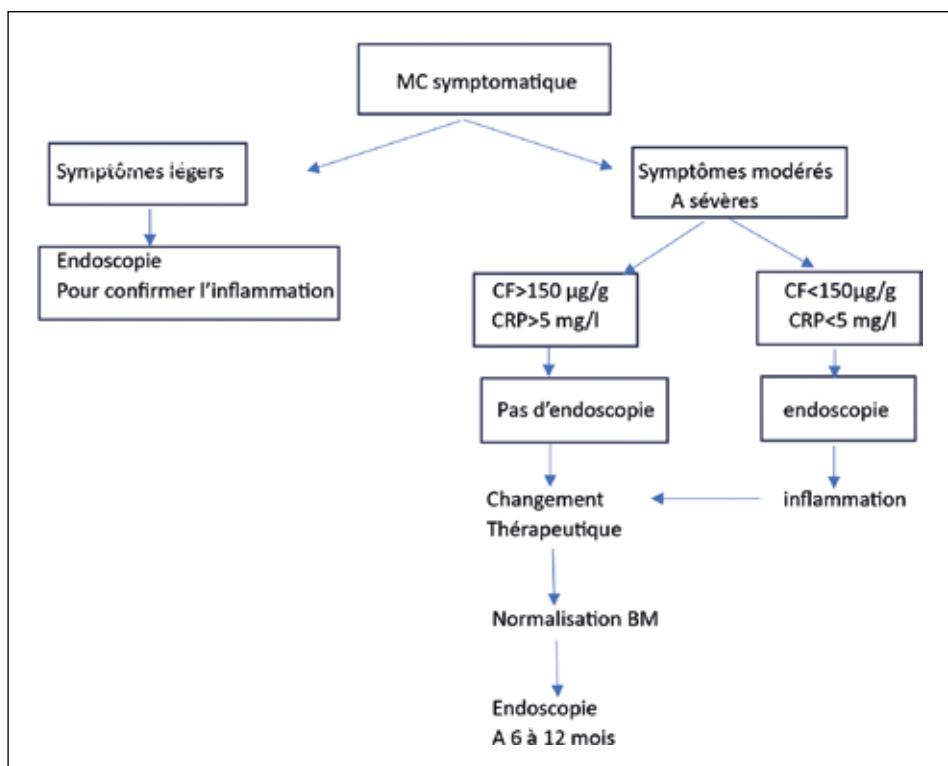
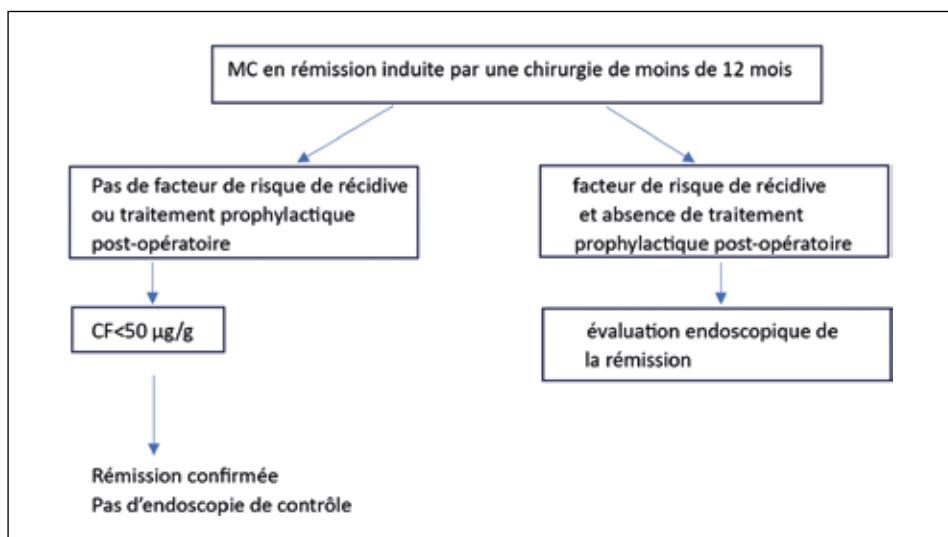


Figure 6 : Arbre décisionnel en cas de MC en rémission induite par une chirurgie



MC symptomatiques (figure 5)

- L'AGA suggère une évaluation de l'inflammation basée sur les BM et une stratégie d'ajustement du traitement.
- L'évaluation des biomarqueurs peut être réalisée tous les 2 à 4 mois chez les patients traités et symptomatiques.
- Après résolution des symptômes et normalisation des BM, une évaluation endoscopique doit être réalisée pour exclure une inflammation active 6 à 12 mois après le début ou l'ajustement du traitement.
- L'intensité des symptômes est à prendre en compte dans la stratégie.

En cas de symptômes légers, une évaluation endoscopique sera préférable avant tout changement thérapeutique même en cas de BM élevés ($CRP > 5 \text{ mg/l}$, $CF > 150 \mu\text{g}/\text{g}$).

En cas de symptômes modérés à sévère, des BM élevés confirmant une inflammation active. L'endoscopie n'est pas nécessaire avant changement thérapeutique. *A contrario*, si les BM ne sont pas élevés, une évaluation endoscopique pour confirmer l'inflammation est préférable avant changement thérapeutique.

Prise en charge post-opératoire de la MC (figure 6)

- Chez les patients asymptomatiques après une rémission induite chirurgicalement au cours des 12 derniers mois qui présentent un faible risque de récidive postopératoire ou qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de récidive mais sont sous traitement prophylactique postopératoire, l'AGA suggère d'utiliser la calprotectine fécale< 50 µg/g, pour éviter une évaluation endoscopique de routine de l'activité de la maladie.

- Chez les patients asymptomatiques atteints de MC après une rémission induite chirurgicalement au cours des 12 derniers mois, qui présentent un risque initial élevé de récidive et qui ne reçoivent pas de traitement prophylactique postopératoire, l'AGA suggère une évaluation endoscopique, plutôt que de s'appuyer uniquement sur des biomarqueurs, pour évaluer la récidive endoscopique.

Indice de guérison endoscopique

Chez les patients atteints de MC, l'AGA ne formule pas de recommandation concernant l'utilisation de l'indice de guérison endoscopique (EHI, Monitr®) pour surveiller l'inflammation et les décisions de traitement.

Amélioration des résultats à long terme de la maladie de Crohn

Chez les patients atteints de MC, l'AGA ne fait aucune recommandation en faveur ou contre une stratégie de surveillance basée sur des biomarqueurs par rapport à une stratégie de surveillance basée sur l'endoscopie pour améliorer les résultats à long terme.

En conclusion, ces recommandations permettent de clarifier l'intérêt des biomarqueurs dans la surveillance et la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn, asymptomatique, symptomatique ou dans les situations post-opératoires, et de valider des valeurs seuils de ces BM dans ces situations. Elles sont d'autant plus utiles que le dosage de la CF est maintenant remboursé en France pour la maladie de Crohn dans la limite d'une prescription par un gastro-entérologue, en l'absence de rectorragies et/ou d'élévation de la CRP et dans la limite de 2 dosages par an. Ces recommandations plaident en faveur d'un élargissement du remboursement en cas d'apparition de symptômes modérés à sévère chez un patient ayant une maladie de Crohn, et en surveillance tous les 3 à 6 mois en cas de biomarqueurs élevés chez des patients asymptomatiques ayant une endoscopie récente.

La performance diagnostique de la CRP avec un seuil de 5 mg/l est intéressante. Elle est notamment discriminante dans les 2 situations suivantes : CRP < 5 mg/l chez le patient asymptomatique ayant une rémission endoscopique connue < 3 ans et CRP > 5 mg/l chez le patient symptomatique avec symptômes modérés à sévères.

Il est important de connaître les limites des BM : absence de spécificité, variabilité inter-individuelle, variabilité d'un laboratoire à l'autre, manque de précision en fonction de l'atteinte endoscopique et de son étendue...

Des recommandations similaires ont été publiées pour la RCH par l'AGA (16), la différence principale étant une meilleure corrélation entre les symptômes et l'inflammation endoscopique dans la RCH.

Références

2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769–2778.
3. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–1755.
4. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, et al. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *J Gastrointest Surg* 2021;25:211–219.
5. Tsai L, Ma C, Dulai PS, et al. Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2031–2045.e11.
6. Agrawal M, Colombel JF. Treat-to-target in inflammatory bowel diseases, what is the target and how do we treat? *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2019;29:421–436.
7. Colombel J, Panaccione R, Bossuyt P, et al. A treat-to-target approach decreases the rate of CD-related adverse outcomes versus a clinical approach in patients with moderate to severely active Crohn's disease: data from CALM. *United European Gastroenterol J* 2017;5:A97–A98.
8. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Superior endoscopic and deep remission outcomes in adults with moderate to severe Crohn's disease managed with treat-to-target approach versus clinical symptoms: data from CALM. *Gastroenterology* 2017;152:S155.
9. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020;159:139–147.
10. Tse CS, Singh S, Valasek MA, et al. Prevalence and correlations of gastrointestinal symptoms with endoscopic and histologic mucosal healing in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:748–751.
11. Carman N, Tomalty D, Church PC, et al. Clinical disease activity and endoscopic severity correlate poorly in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2019;89:364–372.
12. Lewis JD, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Correlation of stool frequency and abdominal pain measures with Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:304–313.
13. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:317–33. 17.
14. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of Tight Control Management on Crohn's Disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2779–2789.
15. Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA et al. AGA Clinical Practice **Guideline** on the Role of **Biomarkers** for the Management of **Crohn's Disease**. *Gastroenterology*. 2023 Dec;165(6):1367-1399.
16. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen Nh, et al. AGA Clinical Practice **Guideline** on the Role of **Biomarkers** for the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2023 Mar;164(3):344-372

5

Les cinq points forts

- En cas de maladie de Crohn (MC) asymptomatique, une calprotectine fécale (CF)< 150 µg/g et une CRP< 5 mg/l excluent une inflammation et permettent d'éviter une évaluation endoscopique à l'exception de l'examen de dépistage de la dysplasie.
- En cas de MC ayant des symptômes modérés à sévères, une CF> 150 µg/g et/ou CRP> 5 mg/l témoignent d'une activité de la maladie et une adaptation thérapeutique sans évaluation endoscopique est possible.
- En cas de MC asymptomatique après chirurgie de moins de 1 an ayant un faible risque de récidive post-opératoire ou sous traitement prophylactique post-opératoire, une CF< 50 µg/g confirme l'absence d'inflammation et évite une endoscopie.
- L'interprétation des biomarqueurs a des limites : absence de spécificité, variabilité inter-individuelle, inter-laboratoire, en fonction de l'atteinte et de l'étendue de la maladie.
- Les biomarqueurs ne remplacent pas l'endoscopie pour évaluer l'étendue de l'inflammation, la gravité des lésions, la présence de dysplasie et l'importance d'une sténose.

Recommandations sur la prise en charge des TIPMP (consensus international 2024)

 Diane LORENZO

 Hôpital Nord, AP-HM, Marseille (France)
 diane.lorenzo@ap-hm.fr

LIEN D'INTÉRÊT

Pas de lien d'intérêt en rapport avec la présentation

MOTS-CLÉS

TIPMP ; signes à haut risque ; caractéristiques préoccupantes

ABRÉVIATIONS

CI : carcinome invasif

DHG : dysplasie de haut grade

HRS : « high risk stigmata » ou signes à haut risque

ITPN : tumeurs tubulopapillaires intracanalaires (intraductal tubulopapillary neoplasm)

TIPMPs : tumeurs intraductales papillaires mucineuses du pancréas

TIPMP-CPP : TIPMP du canal principal

TIPMP-CS : TIPMP du canal secondaire

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

WF : « worrisome features » ou caractéristiques préoccupantes

Introduction

En 2006, l'International Association of Pancreatology (IAP) a publié les premières recommandations sur les tumeurs intraductales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMPs). Ces recommandations ont été révisées en 2012, puis en 2017 (1). En juillet 2022, lors de la 26^e réunion de l'IAP à Kyoto, un nouveau consensus a été établi pour actualiser ces recommandations en fonction des avancées récentes, ces recommandations ont été publiées début d'année 2024 (2).

Ce nouveau consensus s'appuie sur une revue systématique de la littérature réalisée par cinq groupes de travail qui ont abordé différents aspects liés aux TIPMPs (2) :

1. la révision des signes à haut risque (HRS) et des caractéristiques préoccupantes (WF),
2. le protocole de surveillance des TIPMPs non réséquées,
3. la surveillance après résection chirurgicale,
4. la révision des aspects anatomo-pathologiques,

5. l'étude des marqueurs moléculaires dans le liquide kystique.

Bien que les études sur les TIPMPs ne fournissent pas toujours des données de haute qualité, ces recommandations sont qualifiées de « fondées sur des preuves », en s'appuyant sur les meilleures données disponibles à ce jour.

Incidence des kystes pancréatiques

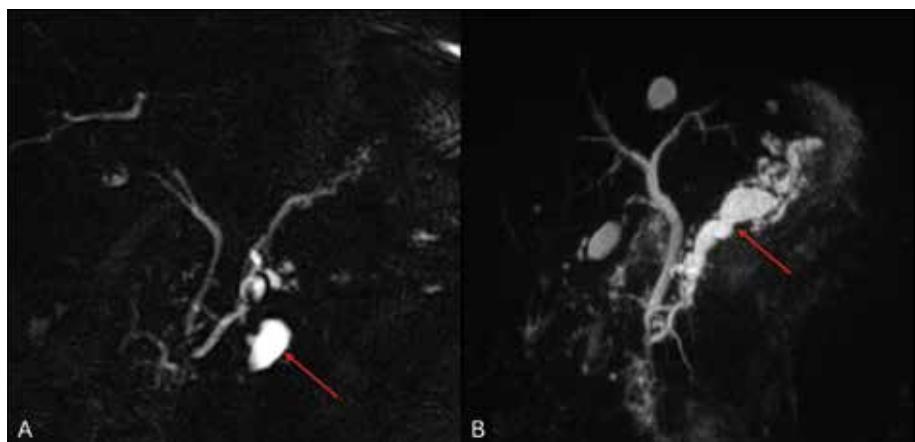
Les progrès des techniques d'imagerie ont conduit à une détection plus fréquente des kystes pancréatiques, découverts souvent fortuitement. Environ 80 % des kystes découverts sont des TIPMPs des canaux secondaires (TIPMP-CS) (3). L'incidence des kystes pancréatiques augmente avec l'âge, concernant environ 6 % de la population après 70 ans (3). Les recommandations visent à identifier les TIPMPs à haut risque, en particulier chez les patients âgés, tout en tenant compte des enjeux économiques des soins de santé.

Classification

Les recommandations actuelles maintiennent la classification des TIPMPs définie dans le consensus de 2017. Elle repose d'abord sur l'imagerie, puis, pour les patients opérés, sur l'analyse histopathologique. Un kyste pancréatique de plus de 5 mm qui communique avec le canal pancréatique principal est classé comme TIPMP des canaux secondaires (4). Les TIPMPs du canal principal (TIPMP-CPP) sont caractérisées par une dilatation segmentaire ou diffuse du canal pancréatique principal > 5 mm. Les TIPMPs mixtes répondent aux critères des deux types (TIPMP-CS et CPP) (2).

En termes de risque de transformation cancéreuse, les TIPMPs-CPP présentent un risque plus élevé de dysplasie de haut grade (DHG) et de carcinome invasif (CI) sur pièce opératoire par rapport aux TIPMPs-CS (62 % vs. 31 %) (1, 5). Ainsi, la prise en charge des TIPMPs-CPP nécessite plus souvent une approche chirurgicale en raison de ce risque accru de transformation maligne (1, 2). (Figure 1)

Figure 1 : Pancréato IRM de A. TIPMP des canaux secondaires et B : TIPMP du canal principal



Aspects anatomopathologiques

Les TIPMPs sont caractérisées par une prolifération papillaire de cellules sécrétant de la mucine. Elles sont classées en fonction de leur degré de dysplasie en fonction de leurs atypies cytonucléaires (bas grade, haut grade, cancer) (6).

Les TIPMPs sont divisées en trois sous-types histologiques : gastrique, intestinal, et pancréato-biliaire, qui influencent le pronostic postopératoire (7). Le sous-type oncocyttaire n'est maintenant plus considéré comme une TIPMP. Les TIPMPs de type gastrique sont généralement associées à une dysplasie de bas grade et un meilleur pronostic, tandis que les sous-types pancréato-biliaire et intestinal présentent un risque plus élevé de progression vers la DHG/le CI (8). Le carcinome colloïde, associé au sous-type intestinal, est moins agressif que l'adénocarcinome tubulaire, généralement associé aux autres sous-types (9).

Les mutations fréquentes dans les TIPMPs incluent KRAS (60-100 %), GNAS (40 à 85 %), et RNF43 (15 %) (10). La

mutation GNAS est plus spécifique aux TIPMPs, permettant notamment de les distinguer d'autres lésions kystiques (11).

Il est également crucial de différencier les TIPMP d'autres lésions rares, comme les tumeurs tubulopapillaires intracanalaires (ITPN), masses intracanalaires bien délimitées, peu ou pas mucineuses, dilatant le canal pancréatique principal.

Investigations

Bilan diagnostique

Les patients avec TIPMP doivent avoir un bilan complet avec examen clinique, examen biologique et examen d'imagerie (découverte le plus souvent sur un scanner et complété par une IRM avec MRCP et injection de produit de contraste) (2). Ces examens permettent d'identifier la taille et la localisation des kystes pancréatiques ainsi que les anomalies canalaires associées.

L'échoendoscopie peut être utilisée en complément en cas de doute diagnostique avec une autre lésion kystique OU pour détecter des signes de DHG ou de carcinome invasif (CI). En cas de doute diagnostique après examen morphologique, une ponction avec analyse biochimique du liquide permet le plus souvent de trancher sur la nature mucineuse du kyste (précision diagnostique du glucose < 0,5 g/l de 92 % pour les lésions mucineuses) (12). L'échoendoscopie est un examen indispensable en cas de modifications des imageries en coupe car elle présente une meilleure définition spatiale et permet la réalisation de prélèvement (13). L'échoendoscopie avec produit de contraste permet

de différencier de manière certaine la présence de nodule mural/composante solide, de celle de mucus (14). Bien que l'échoendoscopie avec ponction soit utilisée pour obtenir des échantillons de liquide kystique ou de tissu, sa sensibilité diagnostique pour détecter la DHG/CI est faible en cytologie (environ 30 %) (15). Toutefois, un résultat positif peut avoir un impact significatif sur le suivi ou le traitement du patient. Une ponction doit donc être envisagée si elle est susceptible d'influencer la prise de décision clinique, notamment en cas de doute diagnostique entre TIPMP-CS et d'autres lésions kystiques, ou lorsque la décision chirurgicale est délicate (15). L'arrivée en pratique courante des marqueurs moléculaires et de signature en faveur de la dysplasie de haut grade (dont Tp53 et Smad4) devrait augmenter le recours à la ponction dans les années à venir (11). Par ailleurs, la ponction sous échoendoscopie comporte un faible risque de dissémination tumorale le long du trajet de l'aiguille (0,3 % des cas) (16).

Les analyses sanguines comprennent le dosage régulier (1 fois par an) de l'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Une augmentation du CA

19-9 ou un nouveau diagnostic de diabète sucré peuvent suggérer la présence d'un carcinome invasif (13). (Figure 2)

Évaluation du risque de malignité et indication opératoire

Les facteurs prédictifs de malignité (DHG ou CI) dans les TIPMP sont appelés signes à haut risque (HRS) et caractéristiques préoccupantes (worrisome features, WF). Les HRS sont des indicateurs forts de DHG/CI (61 % à 83 %), bien que leur spécificité ne soit pas parfaite (17, 18). Les HRS incluent :

1. Ictère obstructif associé à une lésion kystique dans la tête du pancréas,
2. Nodule mural ≥ 5 mm ou présence d'une composant solide [certains travaux récents suggèrent qu'une taille ≥ 10 mm serait plus sensible pour prédire une DHG/CI (5, 19)],
3. Dilatation du canal pancréatique principal ≥ 10 mm,
4. Résultats cytologiques suspects ou positifs (s'ils sont disponibles).

La présence d'un HRS justifie une intervention chirurgicale en raison d'un risque de 40 % de décès lié à la TIPMP à 5 ans (20). Néanmoins, la décision finale doit tenir compte de l'état général du patient. (Figure 3)

Caractéristiques préoccupantes (WF)

Les caractéristiques préoccupantes (WF) sont des facteurs de risque modérés, mais leur présence doit inciter à une surveillance accrue. Les caractéristiques préoccupantes incluent :

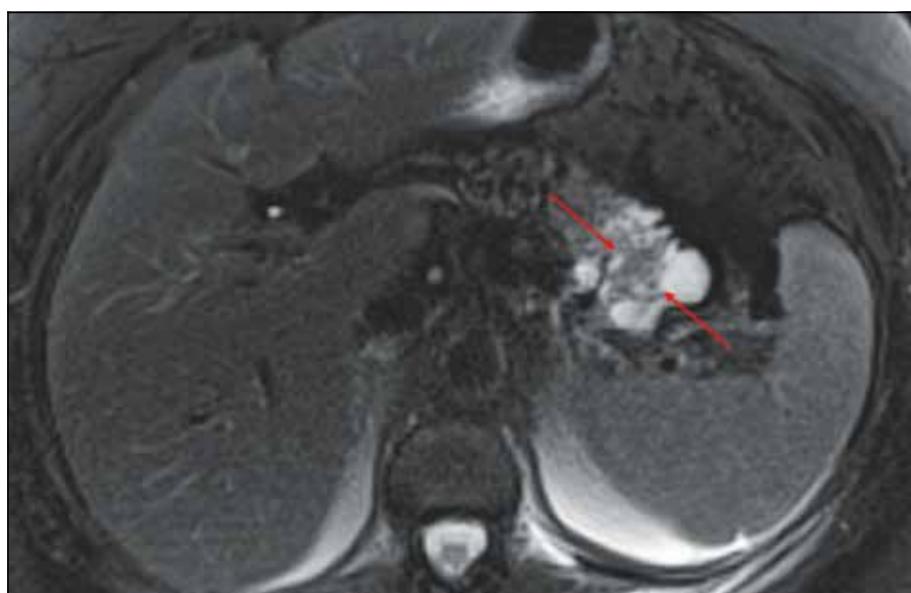
1. Pancréatite aiguë,
2. Augmentation du taux sérique de CA 19-9 (> 37 U/mL),
3. Apparition récente ou exacerbation du diabète au cours de l'année écoulée,
4. Kyste ≥ 30 mm,
5. Nodule mural < 5 mm,
6. Épaississement ou rehaussement des parois du kyste,
7. Canal pancréatique principal dilaté (entre 5 et 10 mm),
8. Changement brusque de calibre du canal pancréatique avec atrophie distale,
9. Adénopathies
10. Croissance rapide du kyste ($\geq 2,5$ mm/an).

Les patients avec caractéristiques préoccupantes nécessitent une surveillance accrue (21). Chez les patients avec WF non opérés – mais suivis –, le taux de survie spécifique à la maladie à 5 ans est de 96 %, indiquant un risque faible de décès lié à la TIPMP (20). À noter qu'environ 20 % des patients atteints de TIPMP ont des antécédents de pancréatite aiguë, causée par l'obstruction du canal pancréatique principal par du mucus visqueux (22).

Figure 2 : Prise de contraste d'un nodule mural de TIPMP des canaux secondaires, confirmant sa nature tissulaire.



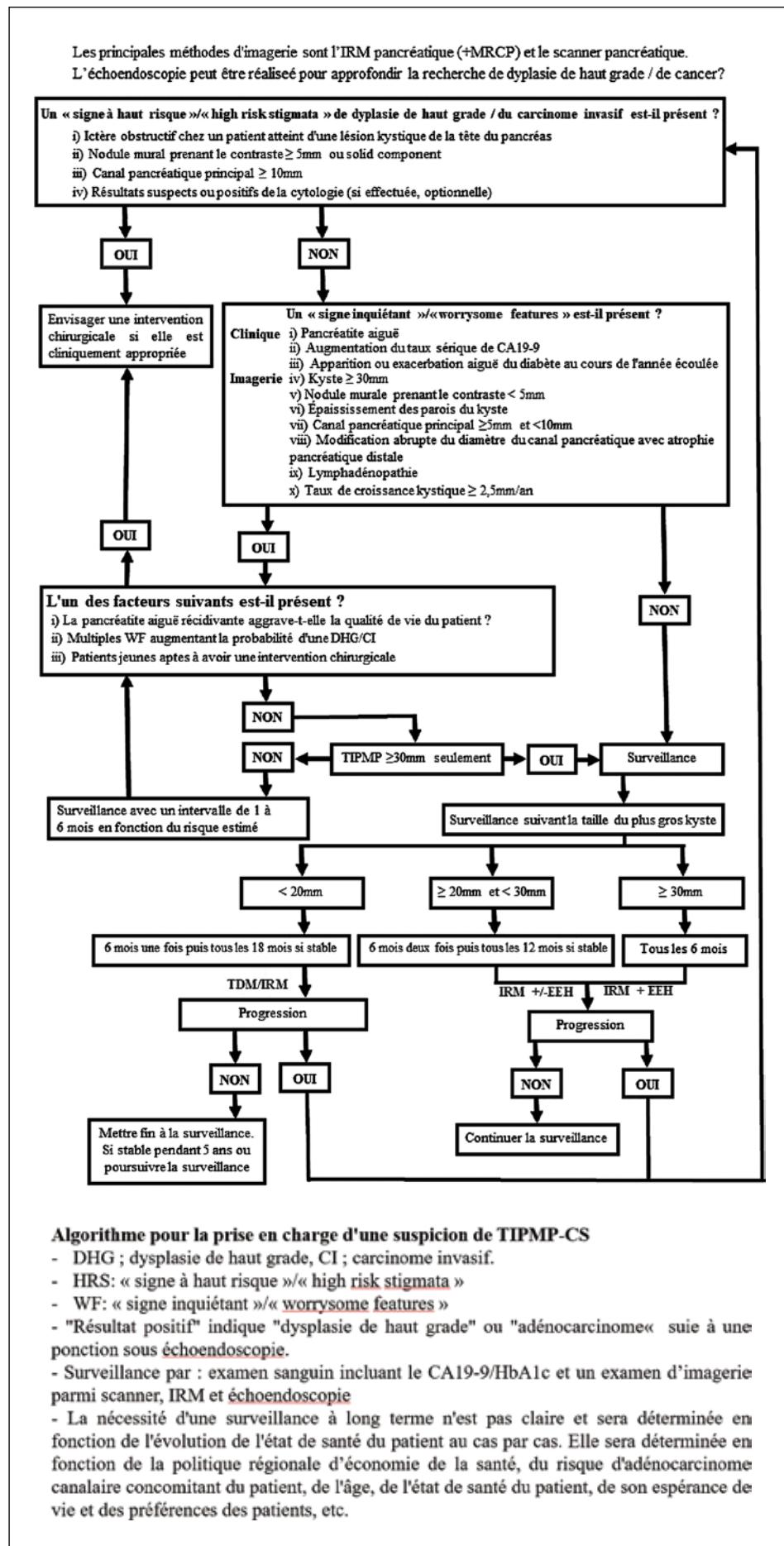
Figure 3 : IRM T2 montrant au sein de la TIPMP de la queue du pancréas une transformation cancéreuse (sur la pièce opératoire : carcinome colloïde avec envahissement ganglionnaire).



Multiples caractéristiques préoccupantes (WF)

La présence de plusieurs WF a un effet cumulatif sur le risque de progression vers une DHG ou un CI. Par exemple, le risque de DHG/CI est de 22 % avec une WF, 34 % avec deux, et atteint 100 % en présence de quatre WF ou plus (23). Afin d'améliorer la prise de décision, plusieurs études ont développé des nomogrammes permettant de calculer un score de risque individuel. Ces outils statistiques permettent de guider la décision entre surveillance et chirurgie, bien que leur application clinique nécessite des validations supplémentaires (5, 19, 24).

Figure 4 : Algorythme de surveillance des TIPMPs
(Ohtsuka et al. 2024)



Algorithme de surveillance (2)

- Les TIPMPs du canal principal ou mixte sont opérées ou surveillées, généralement tous les 6 mois.

- Les TIPMPs des canaux secondaires sont opérées en cas de multiple WF ou d'un HRS. Elles sont surveillées en fonction de la taille du plus gros kyste (initialement à 6 mois pour détecter une évolutivité rapide puis tous les 6 à 18 mois). (Figure 4)

Arrêt de la surveillance des petites TIPMP-CS ?

Ohtsuka et al. introduisent une nouvelle approche en proposant d'interrompre la surveillance des TIPMP-CS de moins de 20 mm après 5 ans de stabilité.

Même si le risque de transformation des TIPMP-CS indolentes (c'est-à-dire surveillées car pas de critères opératoires) en DHG/CI augmente progressivement avec le temps (5 % à 10 ans et jusqu'à 15 % à 15 ans) (25) ; de récentes études ont rapporté des taux plus faibles de transformation (26). Après 75 ans, en cas de kyste $< 30\text{mm}$ non évolutif pendant 5 ans (ou $< 15\text{mm}$ après 65 ans), la mortalité spécifique liée aux TIPMP était de 0,3 % (26).

Néanmoins, il s'agit d'une proposition puisque même si la nécessité d'une surveillance à long terme reste incertaine pour les TIPMP-CS, ces patients restent à plus fort risque d'adénocarcinome pancréatique concomitant, c'est-à-dire à distance sur la glande (0,4 % à 1 % par an, soit environ 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale) (25). L'identification des zones de PanIN de haut grade, et donc le diagnostic précoce avant l'apparition du cancer, reste difficile, ce qui peut donner au clinicien un sentiment d'impuissance. Cependant, les adénocarcinomes pancréatiques concomitants, diagnostiqués chez les patients suivis pour TIPMP-CS, présentent un pronostic plus favorable et justifie de traquer ces adénocarcinomes concomitants (27).

Liquide kystique et marqueurs moléculaires

Les avancées sur le *Real-Time Next-Generation Sequencing* permettant de chercher des mutations spécifiques sont récentes, et la recommandation de Ohtsuka *et al.* ne s'intéresse qu'aux mutations utiles pour le diagnostic de lésion mucineuse (essentiellement de GNAS+ et KRAS+ qui offrent une sensibilité de 79 % et une spécificité de 98 % pour diagnostiquer les kystes mucineux) (28). Paniccia *et al.* (11) ont rapporté en 2023 que, après exclusion des variants de bas niveau, la combinaison des altérations de certains gènes (TP53/SMAD4/CTNNB1)(Pancrea-seq) atteignait une sensibilité de 88 % et une spécificité de 98 % pour la détection de DHG/CI, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 97 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 93 %. Néanmoins, l'applicabilité de ces données très intéressantes nécessitent une validation sur des cohortes prospectives de « vraie vie ».

Chirurgie pour les TIPMPs

La stratégie opératoire pour les TIPMPs suit les lignes directrices de 2017. La pancréatectomie limitée est souvent suffisante pour les TIPMPs-CS, tandis qu'une pancréatectomie radicale avec curage ganglionnaire est recommandée si un CI est suspecté. Une résection supplémentaire est indiquée si une DHG ou un CI est détecté dans les marges lors de l'examen extemporané (29). La pancréatectomie totale est réservée aux TIPMPs du canal principal extensive sur toute la glande.

Gestion des TIPMPs multifocales

L'incidence des TIPMP-CS multifocales est estimée entre 20 et 40 %. Ces lésions sont généralement indépendantes les unes des autres selon les analyses moléculaires (10). La multifocalité n'augmente pas le risque de DHG ou de CI (30). La prise en charge recommandée est donc guidée par la lésion présentant le risque le plus élevé. Si une chirurgie est indiquée, seule la lésion à haut risque doit être réséquée, afin d'éviter une pancréatectomie totale prophylactique. En l'absence d'indication chirurgicale, la surveillance doit se concentrer sur la lésion à risque le plus élevé.

Surveillance après résection de TIPMP

Après résection d'une TIPMP avec CI, les patients doivent être traités et donc surveillés comme un adénocarcinome pancréatique classique (31).

Une caractéristique unique des TIPMPs est le risque de développer des lésions significatives dans le pancréas restant après une pancréatectomie partielle avec des marges négatives (32). Environ 10 % des patients développent des lésions pancréatiques significatives dans les 5 ans suivant la chirurgie, ce risque est augmenté en cas de DHG sur la pièce de la 1^{re} intervention ou d'un antécédent familial d'adénocarcinome pancréatique (32, 33).

En conséquence, une surveillance post-opératoire régulière est recommandée, avec une imagerie (TDM ou IRM ou échoendoscopie) tous les 6 mois pour les patients à risque élevé, et tous les 12 mois pour ceux sans facteurs de risque.

Autres thérapeutiques et TIPMP : Chimiothérapie, radiothérapie et thérapie par ablation

Le rôle de la chimiothérapie ou de la radiothérapie pour les TIPMP non résécables avec CI, ainsi que le traitement adjuvant ou néoadjuvant pour les TIPMP résécables, n'est pas bien établi en raison du manque de preuves de haute qualité. En pratique, la plupart des médecins utilisent les schémas thérapeutiques appliqués aux adénocarcinomes pancréatiques classiques.

Des essais d'ablation sous échoendoscopie des lésions kystiques pancréatiques, y compris les TIPMP, comme l'ablation par radiofréquence ou l'injection d'alcool ou d'agents chimiothérapeutiques (paclitaxel par exemple), ont été rapportés (34, 35). Les études concernant l'ablation des TIPMPs sont hétérogènes et il est difficile de tirer des conclusions claires quant à son bénéfice oncologique. L'efficacité de l'ablation varie de 9 à 95 %, avec un taux d'effets indésirables, notamment la pancréatite, allant de 5 à 23 % (34, 35). La place de ces thérapies n'est actuellement pas définie.

Conclusion

Les recommandations 2024 pour la gestion des TIPMP offrent une approche actualisée et individualisée, essentiellement basée sur des critères cliniques et radiologiques, mais introduit l'utilisation de marqueurs moléculaires. Elles permettent une meilleure stratification du risque et guident les cliniciens vers des stratégies de traitement optimisées, incluant une surveillance rigoureuse et, lorsque nécessaire, des interventions chirurgicales ciblées.

Bibliographie

1. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, *et al.* Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. sept 2017;17(5):738-53.
2. Ohtsuka T, Fernandez-del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, *et al.* International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology*. déc 2023;S1424390323018835.
3. Tanaka S, Tsujimae M, Masuda A, Inoue J, Inomata N, Uemura H, *et al.* Metabolic Syndrome Accelerates the Age-Related Increase of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Pancreas*. janv 2024;53(1):e9-15.
4. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental Pancreatic Cystic Lesions: Is There a Relationship with the Development of Pancreatic Adenocarcinoma and All-Cause Mortality? *Radiology*. janv 2015;274(1):161-9.
5. Jang JY, Park T, Lee S, Kim Y, Lee SY, Kim SW, *et al.* Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. déc 2017;266(6):1062-8.
6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182-8.

7. Furukawa T. Subtyping of IPMN. *Methods Mol Biol* Clifton NJ. 2019;1882:1-8.
8. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*. 1 avr 2011;60(4):509-16.
9. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Rückert F, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg*. août 2013;258(2):324-30.
10. Fischer CG, Beleva Guthrie V, Braxton AM, Zheng L, Wang P, Song Q, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Arise From Multiple Independent Clones, Each With Distinct Mutations. *Gastroenterology*. oct 2019;157(4):1123-1137.e22.
11. Paniccia A, Polanco PM, Boone BA, Wald AL, McGrath K, Brand RE, 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*. janv 2023;164(1):117-133.e7.
12. Faias S, Pereira L, Roque R, Chaves P, Torres J, Cravo M, et al. Excellent Accuracy of Glucose Level in Cystic Fluid for Diagnosis of Pancreatic Mucinous Cysts. *Dig Dis Sci*. juill 2020;65(7):2071-8.
13. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 1 mai 2017;85(5):1025-31.
14. Fujita M, Itoi T, Ikeuchi N, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, et al. Effectiveness of contrast-enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(6):377-83.
15. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barchiesi M, Barresi L, Capurso G, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound through-the-needle microforceps biopsy of pancreatic cystic lesions: Systematic review with meta-analysis. *Dig Endosc*. 2020;32(7):1018-30.
16. Facciorusso A, Crinò SF, Gkolfakis P, Ramai D, Mangiavillano B, Londoño Castillo J, et al. Needle Tract Seeding after Endoscopic Ultrasound Tissue Acquisition of Pancreatic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. sept 2022;12(9):2113.
17. Fang X, Liu F, Li J, Cao K, Wang T, Zhang H, et al. Computed tomography nomogram to predict a high-risk intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Abdom Radiol*. 1 nov 2021;46(11):5218-28.
18. Hwang JA, Choi SY, Lee JE, Kim SS, Lee S, Moon JY, et al. Pre-operative nomogram predicting malignant potential in the patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: focused on imaging features based on revised international guideline. *Eur Radiol*. 1 juill 2020;30(7):3711-22.
19. Attiyeh MA, Fernández-del Castillo C, Al Efshat M, Eaton AA, Gönen M, Batts R, et al. Development and Validation of a Multi-institutional Preoperative Nomogram for Predicting Grade of Dysplasia in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs) of the Pancreas: A Report from The Pancreatic Surgery Consortium. *Ann Surg*. janv 2018;267(1):157-63.
20. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Mallo G, Marchegiani G, Rebours V, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2017;66(3):495-506.
21. Gausman V, Kandel P, Van Riet PA, Moris M, Kayal M, Do C, et al. Predictors of Progression Among Low-Risk Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in a Multicenter Surveillance Cohort. *Pancreas*. avr 2018;47(4):471-6.
22. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, Aishima S, et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2010;10(6):707-12.
23. Zelga P, Hernandez-Barco YG, Qadan M, Ferrone CR, Kamabdakone A, Horick N, et al. Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *J Am Coll Surg*. juin 2022;234(6):1021-30.
24. Shimizu Y, Hijioka S, Hirono S, Kin T, Ohtsuka T, Kanno A, et al. New Model for Predicting Malignancy in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. juill 2020;272(1):155-62.
25. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*. janv 2020;158(1):226-237.e5.
26. Marchegiani G, Pollini T, Burelli A, Han Y, Jung HS, Kwon W, et al. Surveillance for Presumed BD-IPMN of the Pancreas: Stability, Size, and Age Identify Targets for Discontinuation. *Gastroenterology*. oct 2023;165(4):1016-1024.e5.
27. Oyama H, Hamada T, Nakai Y, Tanaka M, Takagi K, Fukuda R, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Surveillance Leads to Early Diagnosis and Better Outcomes of Concomitant Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 20 mars 2024 [cité 5 août 2024]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000006268>
28. Singh AD, George B, Greenbowe JR, Chung J, Suh J, Maitra A, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. juin 2019;156(8):2242-2253.e4.
29. Hirono S, Yamaue H. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today*. 1 janv 2020;50(1):50-5.
30. Hashimoto D, Satoi S, Yamamoto T, Yamaki S, Ishida M, Hirooka S, et al. Long-term outcomes of patients with multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm following pancreatectomy. *Pancreatology*. 1 nov 2022;22(7):1046-53.
31. Kim Y, Kang M, Han D, Kim H, Lee K, Kim SW, et al. Biomarker Development for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Using Multiple Reaction Monitoring Mass Spectrometry. *J Proteome Res*. 4 janv 2016;15(1):100-13.
32. Miller JR, Meyer JE, Waters JA, Al-Haddad M, DeWitt J, Sherman S, et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB*. 1 nov 2011;13(11):759-66.
33. Dhar VK, Merchant NB, Patel SH, Edwards MJ, Wima K, Imbus J, et al. Does Surgical Margin Impact Recurrence in Noninvasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms?: A Multi-institutional Study. *Ann Surg*. sept 2018;268(3):469.
34. Moyer MT, Sharzehi S, Mathew A, Levenick JM, Headlee BD, Blandford JT, et al. The Safety and Efficacy of an Alcohol-Free Pancreatic Cyst Ablation Protocol. *Gastroenterology*. 1 nov 2017;153(5):1295-303.
35. Cho SH, Seo DW, Oh D, Song TJ, Lee SK. Long-Term Outcomes of Endoscopic Ultrasound-Guided Ablation Vs Surgery for Pancreatic Cystic Tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2024;22(8):1628-1636.e4.

5

Les cinq points forts

- La prise en charge des TIPMPs repose sur la détection des signes à haut risque (HRS) et des caractéristiques préoccupantes (WF : worrisome features) et sur la présence de DHG ou de carcinome invasif sur la pièce opératoire.
- La présence d'un signe à haut risque (HRS) impose une chirurgie alors que la présence d'une WF impose au moins une surveillance rapprochée. La présence de plusieurs WF a un effet cumulatif sur le risque de DHG/ carcinome invasif.
- La chirurgie des TIPMPs doit cibler uniquement les lésions à haut risque afin d'éviter des pancréatectomies totales prophylactiques, surtout dans les cas de TIPMP des canaux secondaires multifocales.
- Les recommandations 2024 suggèrent qu'il serait possible d'interrompre la surveillance des petites TIPMP des canaux secondaires stables de moins de 20 mm après 5 ans.
- Les marqueurs moléculaires devraient permettre une meilleure identification des kystes mucineux et de la dysplasie de haut grade.



Ischémie mésentérique aiguë (Recommandations européennes des sociétés vasculaires)

 Alexandre NUZZO

 Service de Gastroentérologie, MICI, et Assistance Nutritive, Structure d'URgence Vasculaire Intestinale (SURVI), Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc, 92100 Clichy (France)
 alexandre.nuzzo@aphp.fr

LIEN D'INTÉRÊTS

Le projet SURVI est soutenu financièrement par MSDAvenir.

MOTS-CLÉS

Ischémie mésentérique ; ischémie intestinale ; urgences vasculaires intestinales ; angor mésentérique

ABRÉVIATIONS

IMA : ischémie mésentérique aiguë, ESC : European Society of Cardiology, ESPEN : European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, WSES : World Society of Emergency Surgery, ACR : American College of Radiology, ESVS : European Society of Vascular Surgery, VALDIG : Vascular Liver Disease Group, CMV : cytomégalovirus, AMS : artère mésentérique supérieure, IPP : inhibiteurs de la pompe à protons, SIRS : syndrome inflammatoire de réponse systémique

Introduction

L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est une urgence vitale, vasculaire et digestive, parmi les plus graves. Bien qu'elle concerne une large population à risque cardiovasculaire, elle reste sous-étudiée, en raison de difficultés diagnostiques et du manque de cohortes bien caractérisées. Son incidence en Europe est estimée à 10 pour 100 000 personnes-années, comparable à celle du cancer du pancréas ou de la maladie de Crohn, et augmente exponentiellement avec l'âge, passant respectivement de 25 à 217 pour 100 000 chez les plus de 70 ans à 85 ans (1, 2).

Comme le cœur et le cerveau, l'intestin est un organe vital doté d'une vascularisation terminale particulièrement vulnérable à l'hypoperfusion. Celle-ci entraîne rapidement une ischémie puis une nécrose intestinale irréversible (infarctus), aggravée par une composante infectieuse propre à l'intestin. Cette cascade pathologique, souvent imprévisible, reste associée à une mortalité très élevée, atteignant 60 % selon la cohorte internationale AMESI en 2023, soit 6 fois celle de l'infarctus du myocarde et 2 fois celle du choc septique, ou à des séquelles intestinales majeures chez les survivants

(3). Ces évolutions défavorables sont principalement dues à un retard ou à une insuffisance du traitement, en l'absence de critères diagnostiques fiables et de centres spécialisés. Il est donc crucial de reconnaître et traiter l'IMA à un stade réversible (4). En l'absence de biomarqueur disponible, cette démarche nécessite un haut degré de suspicion diagnostique devant toute douleur abdominale et la conduite d'une thérapeutique d'urgence visant deux objectifs majeurs et indissociables : sauver l'intestin pour sauver la vie (5). Ainsi, l'hépato-gastroentérologue devrait occuper un rôle central dans la prise en charge de l'IMA, ses manifestations, ses complications et ses séquelles étant intégralement digestives.

Cet article propose une synthèse des actualités et recommandations pour la prise en charge de l'IMA en 2025, incluant les guidelines de l'European Society of Cardiology (ESC, 2024) (6), de l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN, 2023) (7), de la World Society of Emergency Surgery (WSES, 2022) (8), de l'American College of Radiology (ACR, 2018) (9) et de l'European Society of Vascular Surgery (ESVS, 2017, actualisation prévue en 2025) (10), ainsi que les avis d'experts du Vascular Liver Disease Group (VALDIG, 2024) (11).

Rappels physiopathologiques et caractérisation de l'IMA

Recommandation

- La présentation clinique, les facteurs de risque et l'imagerie permettent de différencier les formes d'IMA : artérielles thrombotiques, emboliques, veineuses et non-occlusives (Grade IIIC, WSES 2022) (8). Cette distinction est essentielle pour identifier et traiter la cause cardiovasculaire ou thrombo-embolique sous-jacente (athérosclérose, cardiopathie emboligène, thrombophilie, vascularite).

L'IMA est défini par l'association 1) d'une insuffisance vasculaire mésentérique, et 2) d'une souffrance intestinale hypoxique, 3) en l'absence d'autre cause (5, 12). L'insuffisance vasculaire peut être occlusive, due à une embolie (50 %), une thrombose artérielle (25 %) ou veineuse (15 %), et confirmée par l'imagerie ; ou non occlusive (10 %), résultant d'un vasospasme, généralement associé à un contexte de bas débit systémique ou à l'utilisation de vasoconstricteurs (12, 13). Les principales causes sont résumées dans le tableau 1. La forme embolique est évoquée en présence d'une cardiopathie emboligène et/ou d'emboles synchrones fréquents (70 %),

affectant notamment les membres inférieurs (27 %), les reins (18 %), le cerveau (15 %) ou la rate (10 %) (14). Les thromboses artérielles sont principalement dues à l'athérosclérose, suivie par les dissections et les vascularites. La thrombose porto-mésentérique peut compliquer une hypertension portale cirrhotique ou non. En l'absence d'hépatopathie, les causes sont souvent associées (15 à 36 % des cas) et justifient un bilan exhaustif recherchant des facteurs locaux (traumatique ou inflammatoire), des anomalies hématologiques (syndrome myéloprolifératif, déficits en anticoagulants, mutations génétiques) ou des causes générales (obésité, grossesse/contraception hormonale, infection à COVID-19 ou CMV) (15). Dans 30 % des cas, aucune cause de thrombose porto-mésentérique n'est identifiée (11, 15).

L'artère mésentérique supérieure (AMS) est la principale artère, irriguant l'ensemble de l'intestin grêle et le côlon droit (tableau 2). Toute atteinte ischémique du côlon droit doit ainsi être considérée comme une IMA, et faire rechercher une lésion de l'AMS et du grêle associée (16-18). À l'inverse, l'artère mésentérique inférieure est souvent occluse de façon asymptomatique chez 10 % des plus de 60 ans, et 50 % des patients opérés pour anévrisme de l'aorte abdominale, en raison d'une suppléance vasculaire cœlio-mésentérique supérieure et iliaque (19-21). Ainsi, l'ischémie du côlon gauche (ou colite ischémique gauche) est à différen-

Tableau 1 : Causes d'ischémie mésentérique et facteurs favorisants

Ischémie mésentérique		Causes et facteurs favorisants à rechercher
Occlusive	Maladie vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Athérome (principale cause) - Anévrisme, dissection - Dysplasie fibro-musculaire - Vascularites - Traumatisme vasculaires (manœuvres chirurgicale ou endovasculaires, arrachements, compression tumorale, notamment neuroendocrine)
	Maladie pro-thrombotique ou embolique	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombophilie - Inflammation intra-abdominale ou systémique - Hypertension portale - Cardiopathie emboligène - Embolies de cholestérol
Non-occlusive		<ul style="list-style-type: none"> - Bas débit systémique (hypovolémie, choc, déplétion dialytique) - Clampages vasculaires, circulation extra-corporelle - Toxiques et iatrogénie (cocaïne, amphétamines, catécholamines) - Drépanocytose, leucostase - Effort intense et prolongé (marathon)

Tableau 2 : Vascularisation et systématisation des lésions digestives ischémiques en fonction du mécanisme et du vaisseau impliqué

Vaisseau Digestif	Organes vascularisés	Topographie des lésions digestives	
		Ischémie occlusive proximale (ex : thrombose athéromateuse)	Ischémie non occlusive ou occlusive distale (ex : embolies, vascularite)
Tronc coeliaque	Estomac, Duodénum Vésicule biliaire, Pancréas Foie, rate	Ulcères gastro-duodénaux Cholecystite, pancréatite Infarctus spléniques	
Artère et veine mésentérique supérieure	Jéjunum, iléon Côlons droit et transverse	Ischémie intestinale étendue et colite ischémique droite	
Artère et veine mésentérique inférieure	Côlon gauche, haut rectum	Colite ischémique gauche épargnant le rectum	Ischémie gastro-intestinale segmentaire et (multi) focale sans systématisation vasculaire

cier de l'IMA, car elle est généralement transitoire, limitée au côlon, et liée à une ischémie-reperfusion microvasculaire (hypovolémie, vasoconstriction iatrogène ou hyperpression lumineuse/constipation), sans indication à une revascularisation.

L'hypoperfusion intestinale entraîne une nécrose épithéliale débutant au sommet des villosités et progressant en profondeur, aggravée par l'inflammation et la rupture de la barrière épithéliale (22). L'invasion tissulaire et la translocation du microbiote transforme l'intestin ischémique en un foyer infectieux majeur (23). En l'absence d'une revascularisation rapide, la progression vers une nécrose transmurale irréversible entraîne une péritonite, un syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) et une défaillance multi-viscérale souvent fatale (24). Paradoxalement, la revascularisation peut aggraver les lésions et leur retentissement systémique par une explosion oxydative liée à l'ischémie-reperfusion. Des thérapies ciblant les mécanismes d'ischémie-reperfusion spécifiques de l'intestin pourraient réduire les complications digestives et systémiques, améliorer la cicatrisation muqueuse et la survie après IMA.

Reconnaitre l'IMA au stade précoce

Recommendations

- Il n'existe aucun biomarqueur assez sensible et spécifique du diagnostic d'IMA, qui requiert un haut degré de suspicion clinique. Un lactate normal n'élimine pas la diagnostic (Grade IC, WSES 2022 et ESVS 2017) (8)
- Une douleur abdominale sévère, disproportionnée par rapport à l'examen physique, doit être considérée comme une IMA jusqu'à preuve du contraire. (Grade IC, WSES 2022) (8)

Contrairement aux idées reçues, la majorité des patients atteints d'IMA consultent à un stade précoce, potentiellement réversible, mais souvent sous-diagnostiquée. Près de 70 % ne présentent ni défaillance d'organe, ni abdomen chirurgical, ni élévation du lactate plasmatique, et pour un tiers, l'IMA constitue le premier événement vasculaire (25-28). La douleur abdominale aiguë, présente dans 95 % des cas, est typiquement brutale ou rapidement progressive, intense et résistante aux antalgiques de palier 2, souvent péri-ombilicale ou diffuse (12, 13, 29). Elle contraste avec une palpation abdominale initialement (faussement) rassurante. Dans 19 à 52 % des cas, elle succède à un angor mésentérique méconnu et non traité (25, 30). Elle peut s'accompagner de vomissements (48 %), diarrhée (31 %), hémorragie digestive (18 %) et d'un syndrome inflammatoire biologique (25, 27).

À ce jour, aucun test biologique ne permet de suspecter une IMA devant une douleur abdominale et d'orienter vers un angioscanner abdominal en urgence. Les biomarqueurs usuels (hyperleucocytose, lactate, CRP, LDH, CPK, D-Dimères) ou plus spécifiques de l'intestin (I-FABP, D-lactate, et citrulline) ont montré une faible performance diagnostique (31, 32, 33). Un lactate plasmatique normal, identifié comme facteur indépendant de retard diagnostique (34), peut faussement rassurer le clinicien, et ne devrait plus être utilisé pour exclure une IMA.

Une étude menée dans notre Structure d'URgences Vasculaires Intestinales (SURVI) à l'Hôpital Beaujon a identifié deux facteurs indépendamment associés à l'IMA devant une douleur abdominale aiguë : son caractère brutal et son intensité nécessitant l'administration de morphine (AUROC = 0,84) (28). Ni l'âge ni le terrain vasculaire n'était suffisamment discriminant en analyse multivariée. En appliquant ces critères à une prévalence de l'IMA estimée à 1 % chez les patients présentant une douleur abdominale aiguë, la probabilité d'IMA était d'environ 0,01 % pour un patient ne présentant aucun de ces facteurs et 10 % (multipliée par 100) en présence de ces deux paramètres. Ces résultats suggèrent que l'une de ces caractéristiques de la douleur abdominale (brutale ou morphino-requérante) justifie une suspicion diagnostique d'IMA et la réalisation d'un angioscanner en urgence, y compris chez des patients sans antécédent vasculaire (13, 28, 35). Le scanner permettra en outre d'écartier les principales urgences diagnostiques différentielles, telles qu'une pancréatite, une perforation, une occlusion intestinale, une dissection vasculaire ou encore une complication lithiasique biliaire ou rénale.

Confirmer le diagnostic par l'angioscanner triphasique

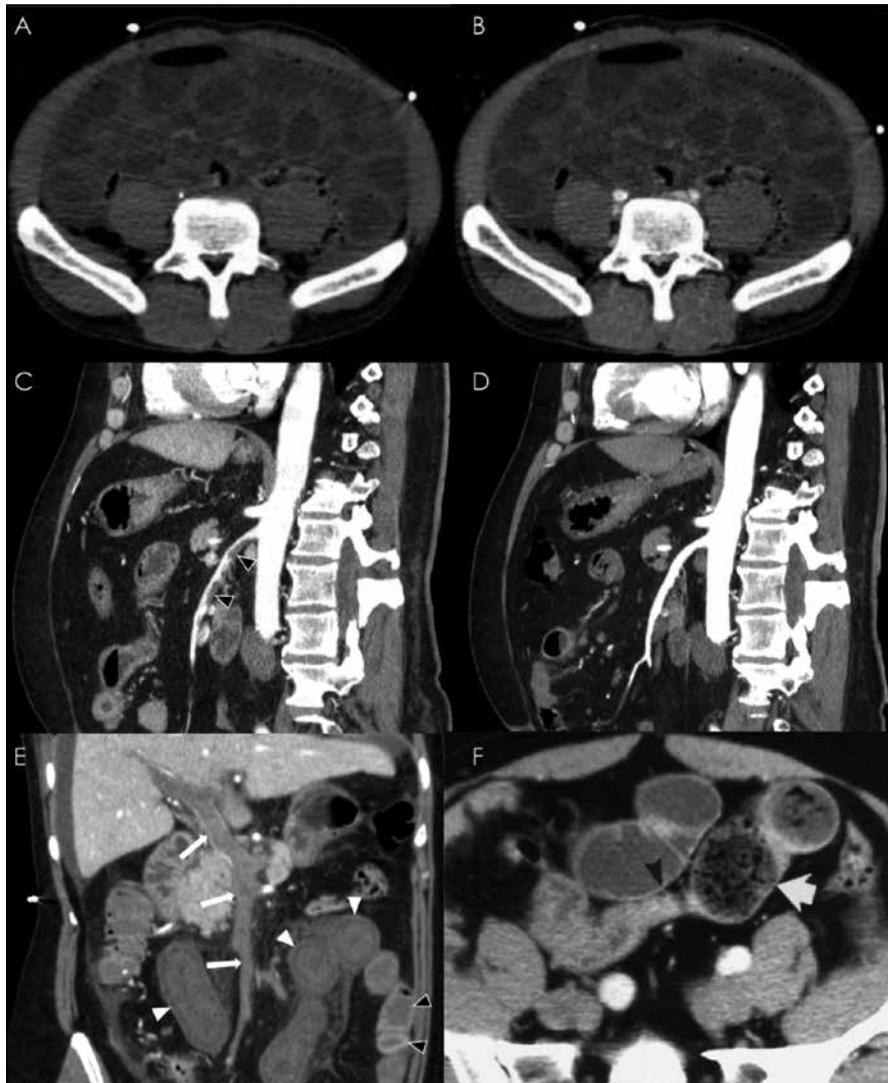
Recommendations

- Toute suspicion d'IMA nécessite un angioscanner abdominal triphasique en urgence (sans puis avec contraste aux temps artériel et portal) (Grade 1A à C, ESC 2024, WSES 2022, ACR 2018, ESVS 2017) (8, 9)
- En cas d'insuffisance rénale, l'angioscanner avec injection reste recommandé en raison du risque vital de méconnaître une IMA. (Grade IIC, ESVS 2017)

L'angioscanner abdomino-pelvien triphasique est l'examen de référence pour le diagnostic d'IMA, avec une sensibilité et une spécificité de 93 % à 100 % (9, 12, 36). Il doit être réalisé sans délai, même en cas d'insuffisance rénale, le risque lié à une injection de produit de contraste étant largement inférieur à celui de méconnaître une IMA (9, 12, 37). Dans une étude sur 55 IMA artérielles, aucun effet néphrotoxique sévère n'a été observé, malgré des injections répétées de produits de contraste (angioscanners et artériographies) et une insuffisance rénale aiguë initiale chez 50 % des patients (38). En revanche, le scanner sans injection, non diagnostique voire souvent faussement rassurant, est un facteur indépendant de retard diagnostique dans l'IMA et devrait être évité (34).

L'angioscanner confirme le diagnostic d'IMA en détectant 1) une occlusion ou une sténose > 70 % de l'AMS (significative même en cas d'opacification d'aval par la collatéralité), 2) des signes de souffrance intestinale (épaississement pariétal, diminution de rehaussement, iléus, pneumatose, aéroportie, ascite) et 3) l'absence d'autre cause d'abdomen aigu (figure 1) (25). Dans les formes très précoce d'IMA, les signes de souffrance intestinale peuvent être discrets (simple diminution du rehaussement, sans épaississement pariétal, fèces sign) ou exceptionnellement absents (39), et la suspicion d'IMA repose alors sur les lésions vasculaires

Figure 1 : L'angioscanner abdominal triphasique aux temps non injecté, artériel et portal



A-B : Coupes transversales, (A) montrant une hyperdensité de la paroi intestinale par souffrance/suffusion hémorragique au temps non injecté, à ne pas confondre avec un rehaussement, dont l'aspect est inchangé après injection aux temps portal (B).

C-D : Coupes sagittales, temps artériel, sténose à 90 % par un thrombus aigu de l'artère mésentérique supérieure (flèche noires) avant (C) et après thrombolyse intra-artérielle (D).

E-F : Signes de nécrose intestinale. (E) Coupe frontale, temps portal, thrombose porto-mésentérique complète (flèches) associée à une dilatation et un défaut de rehaussement pariétal du jéjunum proximal (têtes de flèche blanches) en comparaison aux anses iléales normales (têtes de flèche noires). (F) Coupe transversale, temps portal, dilatation intestinale avec féces sign (flèches).

significatives et l'absence d'autre cause d'abdomen aigu sur le scanner. L'angioscanner guide également la stratégie thérapeutique en précisant les lésions vasculaires nécessitant une revascularisation et les lésions intestinales potentiellement chirurgicales.

En vie réelle, les performances de l'angioscanner sont néanmoins assez dépendantes de la probabilité clinique pré-test et de l'expertise du radiologue, avec des sensibilités diminuées à 72 % en cas de phase portale seule ou lorsque le radiologue n'est pas informé de la suspicion diagnostique (40, 41, 34). Dans le travail de Lehtimaki *et al.*, le diagnostic était

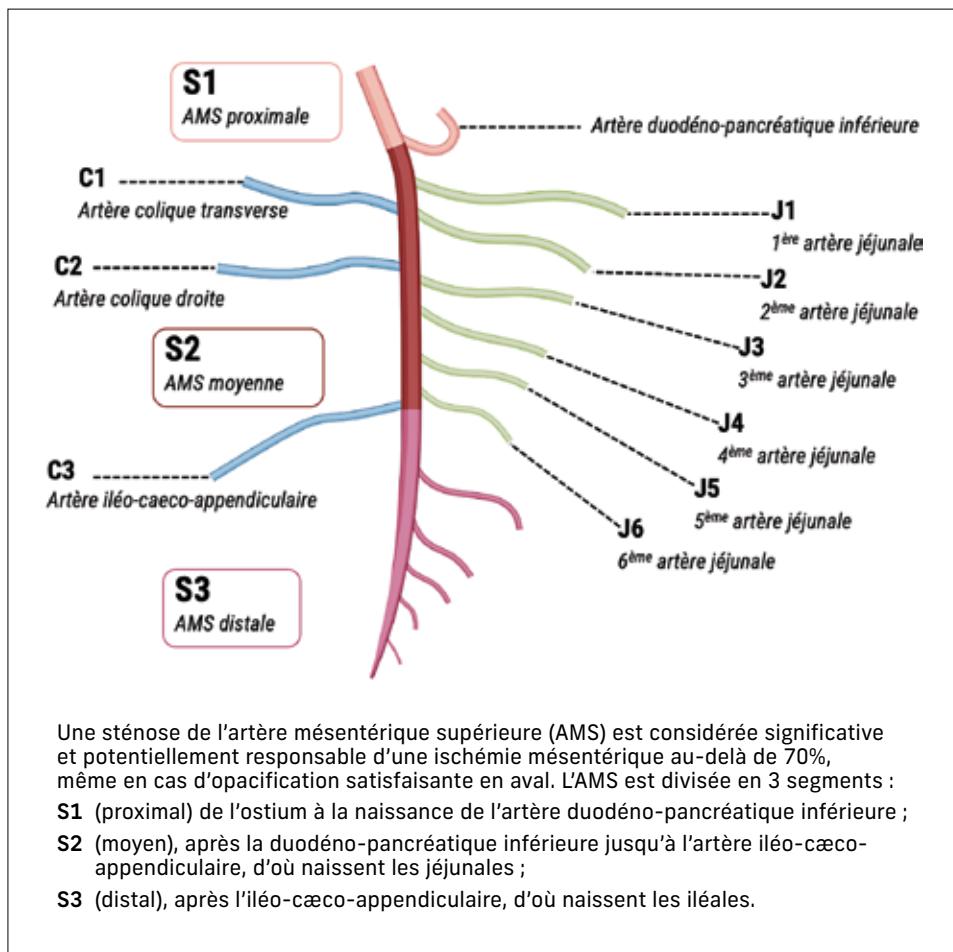
significativement amélioré lorsque la suspicion d'IMA était mentionnée sur la demande d'examen (97 % vs. 81 %, p=0.04). Notre équipe a récemment proposé une première segmentation anatomique angioscannographique de l'AMS avec une excellente reproductibilité inter-observateurs (42) (figure 2). Dans ce travail ayant inclus 95 patients, la localisation des lésions vasculaires n'était correctement rapportée dans le compte-rendu initial que dans 17 % des cas. En cardiologie et neurologie, des segmentations standardisées existent depuis 1938 et 1975, et ont largement contribué à l'harmonisation et à l'amélioration des pratiques. Une démarche similaire pour la description des occlusions de l'AMS dans l'IMA pourrait améliorer la qualité des comptes-rendus, la comparabilité des études et, *in fine*, la prise en charge des patients.

Connaître le traitement d'urgence de l'IMA

Recommandations

- Une antibiothérapie à large spectre est indiquée précocement dans l'IMA, ainsi qu'en cas de chirurgie digestive (Grade IA et C, WSES 2022, ESVS 2017) (8)
- Une stratégie de revascularisation doit être discutée en urgence avec une équipe de vasculaire devant toute IMA artérielle, et si possible avant toute chirurgie digestive (Grade IC, WSES 2022, Grade IIB, ESVS 2017) (8)
- La revascularisation endovasculaire devrait être préférée à la chirurgie ouverte, chaque fois que possible. (Grade IB ESC 2024, Grade IC WSES 2022, Grade IIB ESVS 2017) (8)
- Une fois le diagnostic d'IMA retenu, l'élévation du lactate peut aider à identifier la présence d'une nécrose intestinale. (Grade IIB, WSES 2022) (8)
- La présence d'une défaillance d'organe, une élévation du lactate sanguin, et une dilatation des anses intestinales au scanner sont trois paramètres du score de nécrose intestinale devant faire suspecter un infarctus et réaliser une laparotomie exploratrice (Grade IB, VALDIG 2024 et AFEF 2018)

Figure 2 : Segmentation de l'artère mésentérique supérieure



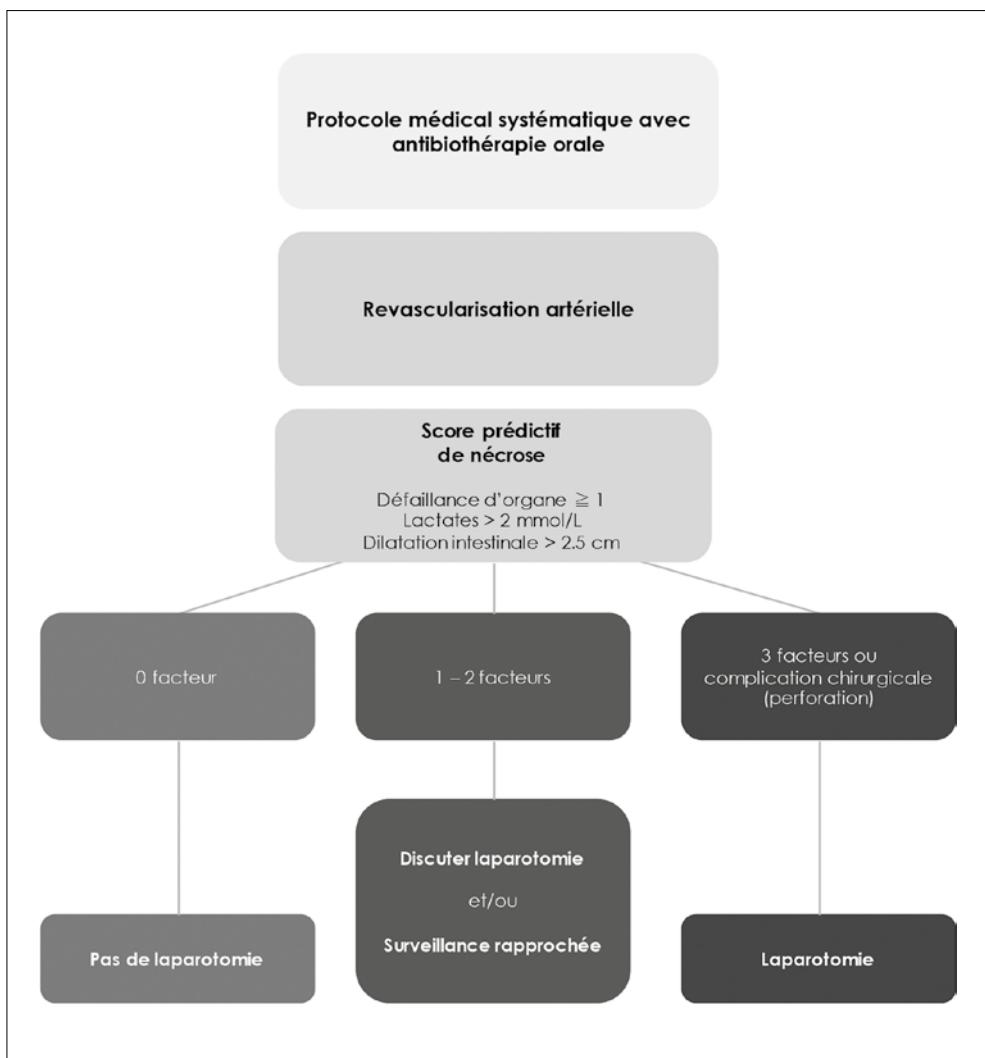
Une stratégie médicale multimodale et multidisciplinaire

Le traitement de l'IMA est une urgence absolue visant à préserver la viabilité intestinale pour 1) éviter ou limiter une résection intestinale, prévenir le grêle court et la dépendance à la nutrition parentérale, et 2) améliorer la survie (5, 25). Aucun essai clinique randomisé n'ayant été réalisé, la stratégie repose sur des études précliniques et observationnelles. Elle combine : 1) un protocole médical incluant jeûne strict, antithrombotiques, IPP, et antibiothérapie orale systématique pour ralentir le processus lésionnel ; 2) une revascularisation systématique, chaque fois que possible, seule capable de réverser les lésions ; 3) une résection intestinale selon un score de nécrose, avant les complications (perforation, péritonite) (tableau 3, figure 3).

Tableau 3 : Protocole médical systématique de l'ischémie mésentérique

Protocole médical de l'ischémie intestinale	
Systématique	1. Repos digestif complet (jeûne strict)
	2. Oxygénothérapie 4l/min même en l'absence d'hypoxie, adaptée en cas d'hypoxie
	3. Remplissage vasculaire, même lorsque l'hémodynamique systémique est conservée et limiter l'utilisation de catécholamines
	4. Inhibiteurs de la pompe à protons IV (Esmopramazole 80 mg/j)
	5. Anticoagulation par héparine non fractionnée (HNF) avec objectif d'anti-Xa entre 0,5 et 0,8 ; y compris en cas d'hémorragie digestive non grave
	6. Antibiothérapie orale / entérale : <ul style="list-style-type: none"> - Gentamycine 80 mg/j - Métronidazole 1,5 g/j
Optionnel	Aspirine IV 100 mg/j si atteinte artérielle
	Piperacilline-tazobactam IV 4x3 grammes/j en cas de SIRS, défaillance d'organe ou chirurgie digestive
	Aspiration digestive en cas d'iléus
	Transfusion sanguine si Hb < 8g/dL
	HBPM plutôt qu'HNF en cas d'ischémie veineuse
	Nutrition parentérale <ul style="list-style-type: none"> - d'emblée en cas de dénutrition préalable - ou en cas de jeûne > 5 jours

Figure 3 : Principes thérapeutiques de l'ischémie mésentérique aiguë occlusive et critères de résection intestinale (chirurgie selon le score)



Cette approche multidisciplinaire d'urgence, coordonnée par un gastroentérologue dans un centre spécialisé, nécessite un accès 24h/24 à la revascularisation, à la chirurgie digestive, et à un environnement de réanimation.

Dans une étude observationnelle prospective, l'administration systématique d'une antibiothérapie par voie orale (tableau 3) dès le diagnostic d'IMA était associée à une diminution du risque de nécrose intestinale ($HR=0.16$, IC95 % : 0.03-0.62, $p=0.01$), probablement *via* une limitation de la composante septique de l'ischémie intestinale (pullulation/translocation bactérienne) et une optimisation de sa biodisponibilité lumineuse au site ischémique (43). Ce traitement est actuellement évalué par un essai randomisé contrôlé contre placebo (ORIAMI, NCT06387147).

Une revascularisation systématique

En fonction de l'accessibilité des lésions vasculaires et de l'expertise locale, la revascularisation artérielle est idéalement réalisée par voie endovasculaire (angioplastie, stenting, thrombectomy, thrombolysis intra-arterielle) et avant toute résection digestive pour préserver un maximum d'intestin

viable (13, 35, 44). Deux méta-analyses d'études observationnelles ont montré sa supériorité par rapport à la chirurgie ouverte en termes de mortalité et de résection intestinale (45, 46). La surveillance post-revascularisation doit être continue en soins intensifs pour anticiper trois complications principales : 1) un syndrome hémorragique (lié aux ulcérations ischémiques digestives ou à la voie d'abord), 2) un syndrome de reperfusion (SIRS, iléus, choc, défaillances d'organe), et 3) un syndrome de renutrition inappropriée en cas de dénutrition sévère (en cas d'angor mésentérique préalable notamment). En cas de ré-occlusion vasculaire, l'identification précoce des signes de récidive ischémique peut être difficile en post-opératoire chez un patient en iléus et/ou sédaté. Une surveillance répétée par angioscanneur, notamment à J1, avant réalimentation ou en cas d'aggravation, est conseillée. Une nutrition parentérale exclusive est maintenue tant que l'ischémie persiste, en particulier en cas de

dénutrition préexistante ou de syndrome de grêle court. La reprise de l'alimentation orale/entérale doit être progressive, après disparition de la douleur abdominale et du syndrome inflammatoire biologique.

Une résection intestinale en cas de nécrose transmurale

Un score prédictif de nécrose intestinale simple, basé sur trois facteurs (défaillance d'organe, lactate $> 2 \text{ mmol/L}$, dilatation intestinale $> 25 \text{ mm au scanner}$), permet de guider la décision chirurgicale d'urgence en identifiant les patients nécessitant une laparotomie sans délai (figure 3) (25). Le risque de nécrose intestinale augmente de 3 % en l'absence de ces facteurs, à 38 %, 89 % et 100 % en présence d'un, deux ou trois facteurs, avec une AUROC excellente ($=0.94$; IC95 % $=0.87-0.99$) (25). En l'absence ou en présence de ces facteurs, une laparotomie devrait être évitée ou proposée (figure 3). En cas de chirurgie, les segments intestinaux jugés non nécrotiques sont laissés en stomie pour surveillance et anastomose ultérieure, et la longueur d'intestin restant doit être précisée. Si elle n'a pas été réalisée avant la chirurgie

digestive, une revascularisation doit être envisagée en cas d'intestin encore viable, même après une résection étendue : un grêle court peut toujours devenir plus court. En cas de doute, une réévaluation par angioscanner et/ou une chirurgie de second look est envisagée à 24-48 h. Le caractère systématique d'une chirurgie de second look est controversé chez les patients revascularisés, car une deuxième résection lors du second look n'est nécessaire que dans 7 à 25 % des cas (47-49). Elle est au mieux décidée au cas par cas, guidée par l'aspect peropératoire du grêle ou l'évolution post-opératoire du score de nécrose.

Cas particuliers

L'ischémie mésentérique non-occlusive (IMNO)

Recommandations

- L'IMNO doit être suspectée chez les patients hypovolémiques ou recevant des vasoconstricteurs présentant une distension ou des douleurs abdominales, ou des multi-défaillances inexplicées. (Grade IIC, WSES 2022) (8)
- La première mesure thérapeutique est la correction du bas débit systémique à l'origine de l'IMNO. (Grade 1C, WSES 2022) (8)
- En cas d'aggravation malgré les mesures hémodynamiques, il est recommandé de discuter 1) une laparotomie pour résection d'une nécrose intestinale ; et/ou 2) une angiographie avec angioplastie en cas de sténose significative de l'AMS ou une perfusion intra-artérielle de vasodilatateurs (Grade 1C, ESVS 2017, WSES 2022) (8)
- La nutrition orale ou entérale est à éviter en cas d'IMNO ou chez les patients à risque (hypoxie ou état de choc non contrôlés) (ESPEN 2023) (7)

L'IMNO représente 10 à 20 % des IMA et se développe lors d'une hypoperfusion intestinale prolongée, dans un contexte d'hypovolémie (déshydratation/dialyse/bas débits), de vasoconstricteurs ou d'une consommation de cocaïne. Sa particularité qui la définit et rend son diagnostic encore plus difficile, est l'absence d'occlusion artérielle visible sur le scanner. Son diagnostic repose donc sur le contexte et des signes scannographiques, inconstants et non validés, de vasospasme splanchnique ou de souffrance digestive. L'artériographie reste le gold standard diagnostique en mettant en évidence le vasospasme microvasculaire diffus, mais est peu utilisée en dehors d'indications thérapeutiques. Les endoscopies digestives sont probablement peu utiles en l'absence d'hémorragie digestive, leur normalité n'excluant pas l'IMNO. De plus, la présence d'ulcères gastriques ou d'une colite ischémique gauche n'est pas prédictive d'une atteinte de l'intestin grêle ni de sa gravité (50). Le traitement priorise la restauration de l'hémodynamique splanchnique (traitement de la cause) via un remplissage vasculaire ou une optimisation cardiaque, tout en limitant l'usage des vasopresseurs. La souffrance ischémique de la muqueuse digestive justifie le maintien du protocole médical commun incluant les antibiotiques administrés par voie entérale et systémiques (tableau 3). En l'absence d'amélioration rapide, il est recommandé de discuter d'une artériographie avec revascularisa-

tion en cas de lésions vasculaires sténosantes associées, ou avec perfusion intra-artérielle de vasodilatateurs (papavérine) (51, 52). La chirurgie reste un dernier recours, proposée en cas d'aggravation persistante ou en cas de péritonite (25). La mortalité est alors très élevée > 80 % (8).

Afin de mieux guider les indications chirurgicales, un score spécifique pour l'IMNO a été publié par l'équipe du CHU de Besançon à partir de 154 patients (53). Ce score inclut : bicarbonate < 15 mmol/L (HR=1.9), TP < 40 % (HR=1.8), absence de rehaussement pariétal (HR=4.3) et amincissement pariétal intestinal au scanner (HR=2.8). Une laparotomie pourrait être discutée en présence de 2-3 facteurs, notamment en l'absence de rehaussement pariétal, facteur le plus prédictif de nécrose.

IMA veineuse

Recommandations

- L'anticoagulation au long cours est recommandée en cas d'antécédent d'infarctus mésentérique par thrombose porto-mésentérique. (Grade 1B, AFEF 2018, VALDIG 2024) (11).

La thrombose veineuse mésentérique représente 15 à 20 % des IMA avec une mortalité de 5 à 45 % selon les études (1). L'IMA complique une thrombose porto-mésentérique aiguë dans 4 à 58 % des cas (1, 54-56). Les facteurs de risque d'IMA dans ce contexte sont l'extension du thrombus aux petites veinules, et le diabète de type 2 (suggérant une composante artérielle associée) (55). Le traitement repose sur le protocole médical commun à l'IMA, avec une anticoagulation curative (HBPM préférée à l'HNF en l'absence d'indication chirurgicale), poursuite généralement au long cours. La recanalisation veineuse par thrombolyse ou voie endovasculaire, évaluée dans de petites séries, offre des taux élevés de recanalisation mais un risque accru d'hémorragie majeure (1, 11). Cette approche devrait être réservée à des patients très sélectionnés, en centres spécialisés, en cas de détérioration malgré le traitement médical afin d'éviter une laparotomie et une résection intestinale.

Réhabilitation et suivi après une ischémie intestinale

Recommandations

- Une prévention secondaire cardiovasculaire est recommandée après IMA artérielle : consultation cardiologique, sevrage tabagique, antithrombotiques au long cours, statines. (Grade IA, ESVS 2017)
- Après revascularisation, une surveillance de la perméabilité vasculaire est proposée, par exemple à 1, 6 et 12 mois puis annuellement (Grade IIC WSES) (8, 57).
- Les patients avec syndrome de grêle court (< 200 cm) devraient être précocement transférés dans un centre expert en insuffisance intestinale et nutrition parentérale (ESPEN 2023) (7).

Toute IMA peut entraîner des séquelles fonctionnelles intestinales, notamment motrices. Dans la plupart des cas, ces lésions sont liées à une souffrance intestinale dépassée ayant saturé les mécanismes de réparation et évolué vers une fibrose pariétale sténosante et/ou des ulcérations muqueuses chroniques (entérite post-ischémique). Cliniquement révélées, dans des délais variables après la réalimentation, par un syndrome pseudo-occlusif, une diarrhée chronique et/ou des épisodes septiques d'origine digestive (translocations microbiennes), leur traitement est principalement chirurgical. Dans certains cas, le trouble moteur est transitoire et pourrait être lié à un certain degré de sidération du muscle lisse intestinal en réponse à l'ischémie-reperfusion s'améliorant progressivement après revascularisation (58, 59).

En cas de résection intestinale proximale ou étendue, les patients avec syndrome de grêle court (< 200 cm de grêle en continuité) doivent être adressés à un centre expert d'insuffisance intestinale, où la réhabilitation permet une survie prolongée avec une nutrition parentérale souvent sevrée à long terme (26, 60). La réhabilitation après IMA est triple et multidisciplinaire :

- Nutritionnelle : correction des déficits hydro-électrolytiques, caloriques et/ou en vitamines/oligo-éléments ;
- Vasculaire : dépistage et traitement d'une sténose vasculaire résiduelle à risque de récidive ischémique, prévention cardiovasculaire secondaire avec traitement antithrombotique au long cours (61) ;
- Digestive : rétablissement de continuité digestive, avec anticipation du risque de récidive ischémique si la perfusion du segment d'aval reste insuffisante (62).

Perspectives ouvertes par les structures d'urgences vasculaires intestinales

Recommendations

- Les patients avec IMA devraient idéalement être pris en charge dans une unité spécialisée dédiée, utilisant un protocole de soins standardisé et une équipe multidisciplinaire. (Grade IC, WSES 2022) (8)

Les unités de soins intensifs spécialisées, telles que les «stroke centers» en neurologie, ont démontré leur efficacité dans de nombreux essais randomisés en améliorant significativement le pronostic vital et fonctionnel des urgences vasculaires (63). Ces unités reposent sur une formation spécifique du personnel médical et paramédical, une coordination multidisciplinaire et des protocoles standardisés. Le bénéfice de telles structures pourrait être encore plus marqué pour l'IMA, compte tenu de sa mortalité plus élevée et de besoins de coordination plus complexe (notamment chirurgicaux vasculaires et digestifs).

Depuis 2016, la première SURVI a ouvert en France (Hôpital Beaujon, APHP), offrant une prise en charge experte 24h/24, standardisée, multidisciplinaire, et coordonnée, réunissant autour d'un gastroentérologue spécialisé, radiologues interventionnels, chirurgiens digestifs et vasculaires, et anesthésistes-réanimateurs. Elle a également permis le

recrutement de patients et la standardisation des soins, indispensables à leur évaluation scientifique et à leur amélioration. Jusqu'à présent, la recherche sur l'IMA était limitée par l'absence de centres experts collectant des cas dans des cohortes bien caractérisées. Une première étude pilote a montré des taux de survie > 80 %, sans résection intestinale chez 50 % des patients (64). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse de la cohorte SURVIBASE (493 IMA entre 2016 et 2022), présentée aux JFHOD/DDW (65). Chez les patients artériels pris en charge précocement (< 7 jours) à SURVI, le taux de revascularisation atteignait 75 %, avec une survie de 79 % et une absence de résection intestinale dans 61 % des cas. Une analyse préliminaire des données du SNDS sur 10 126 patients, présentée aux JFHOD/DDW, a montré une amélioration de la survie à 1 an de plus de 10 % chez les patients pris en charge en SURVI, comparé à 11 CHU français (HR=0,81 [0,73-0,90], p<0,001) (66). Dans la cohorte AMESI (418 patients recrutés prospectivement sur 10 mois dans 32 centres internationaux en 2023), les taux de revascularisation et de survie hospitalière pour les IMA artérielles étaient significativement meilleurs en SURVI (77 % et 89 %) que dans les centres non spécialisés (36 % et 42 %, respectivement) (3). En Finlande, l'implémentation d'un centre spécialisé en 2018 avec un parcours et protocole standardisé a permis une sensibilisation accrue à l'IMA des médecins intra- et extra-hospitaliers régionaux, une augmentation des revascularisations endovasculaires (64 % vs. 33 % avant implémentation, p<0,001), une accélération de la prise en charge et une amélioration de la survie (75 % vs. 49 %, p=0,001) (67). En France, une deuxième SURVI (SOS Ischémie) a ouvert à l'APHM en 2022. (Coordonnées disponibles sur le site internet www.survi.fr)

Conclusion

L'ischémie mésentérique est aujourd'hui potentiellement réversible lorsqu'elle est diagnostiquée et traitée précoce-ment et de façon adaptée. À l'instar des « stroke centers », le développement d'unités de soins intensifs spécialisées, Structures d'URgences Vasculaires Intestinales, coordonnées par des gastroentérologues et capables de réaliser 24 h/24 une revascularisation, une résection intestinale dans un environnement réanimatoire en collaboration proche avec une unité d'insuffisance intestinale, constituent un espoir tant thérapeutique que diagnostique pour les malades. Leur recrutement au sein de services médicaux et de recherche dédiés est un prérequis indispensable au progrès scientifique et nourrit l'espoir d'obtenir bientôt un biomarqueur du diagnostic précoce, dont l'application clinique pourrait être généralisée à l'évaluation et la prise en charge de toute douleur abdominale et dont la place pourrait être majeure dans la gastroentérologie et la médecine d'urgence de demain.

Remerciements : Au Pr Olivier Corcos pour sa relecture, à l'équipe pluridisciplinaire SURVI et aux patients pour leur contribution continue à l'amélioration des connaissances sur l'ischémie mésentérique.

Références

1. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010; 23(1):4-8.
2. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia - joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(4):371-395.
3. Reintam Blaser A, Mandul M, Björck M, et al. Incidence, diagnosis, management and outcome of acute mesenteric ischaemia: a prospective, multicentre observational study (AMESI Study). *Crit Care* 2024; 28(1):32.
4. Nuzzo A, Corcos O. Reversible Acute Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016; 375(15):e31.
5. Nuzzo A, Corcos O. [Management of mesenteric ischemia in the era of intestinal stroke centers: The gut and lifesaving strategy]. *Rev Med Interne* 2017; 38(9):592-602.
6. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45(36):3538-3700.
7. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults - Update 2023. *Clin Nutr* 2023; 42(10):1940-2021.
8. Sermonesi G, Tian B, Vallicelli C, et al. Cesena guidelines: WSES consensus statement on laparoscopic-first approach to general surgery emergencies and abdominal trauma. *World J Emerg Surg* 2023; 18(1):57.
9. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2013; 38(4):714-9.
10. Björck M, Koelemeij M, Acosta S, et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53(4):460-510.
11. Elkrief L, Hernandez-Gea V, Senzolo M, et al. Portal vein thrombosis: diagnosis, management, and endpoints for future clinical studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(9):859-883.
12. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016; 374(10):959-68.
13. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(5):709-25.
14. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, et al. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241(3):516-22.
15. Hernandez-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, et al. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2019; 71(1):175-199.
16. Nuzzo A, Huguet A, Maggioli L, et al. Ischémies coliques. *EMC - Gastro-entérologie* 2018; 1-12.
17. Ten Heggeler LB, van Dam LJ, Bijlsma A, et al. Colon ischemia: Right-sided colon involvement has a different presentation, etiology and worse outcome. A large retrospective cohort study in histology proven patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(1):111-117.
18. Lui RN, Lau JY. Right-Sided Colon Ischemia and Acute Mesenteric Insufficiency: Are They Separate Entities? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(11):1969-71.
19. Dickson GH. Three cases of ischaemic colitis. *Gut* 1968; 9(4):376-80.
20. Bailey JA, Jacobs DL, Bahadursingh A, et al. Endovascular treatment of segmental ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50(4):774-9.
21. Seeger JM, Coe DA, Kaelin LD, et al. Routine reimplantation of patent inferior mesenteric arteries limits colon infarction after aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1992; 15(4):635-41.
22. Hoang QT, Nuzzo A, Louedec L, et al. Peptide binding to cleaved CD31 dampens ischemia/reperfusion-induced intestinal injury. *Intensive Care Med Exp* 2018; 6(1):27.
23. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol* 2008; 83(3):461-6.
24. Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci* 2006; 11:520-8.
25. Nuzzo A, Maggioli L, Ronot M, et al. Predictive Factors of Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: Prospective Study from an Intestinal Stroke Center. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(4):597-605.
26. Adaba F, Rajendran A, Patel A, et al. Mesenteric Infarction: Clinical Outcomes After Restoration of Bowel Continuity. *Ann Surg* 2015; 262(6):1059-64.
27. Koulias P, Lau D, El Sayed HF, et al. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007; 46(3):467-74.
28. Nuzzo A, Peoc'h K, Vaittinada Ayar P, et al. Improving clinical suspicion of acute mesenteric ischemia among patients with acute abdomen: a cross-sectional study from an intestinal stroke center. *World J Emerg Surg* 2023; 18(1):37.
29. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Jr., et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002; 35(3):445-52.
30. Kolkman JJ, Mensink PB, van Petersen AS, et al. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004(241):9-16.
31. Nuzzo A, Guedj K, Curac S, et al. Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Sci Rep* 2021; 11(1):18929.
32. Blauw JTM, Metz FM, Nuzzo A, et al. The Diagnostic Value of Biomarkers in Acute Mesenteric Ischaemia Is Insufficiently Substantiated: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024; 67(4):554-569.
33. Acosta S, Blaser AR, Nuzzo A, et al. D-Dimer in Acute Mesenteric Venous Thrombosis: A Prospective Case-Control International Multicenter Study. *Biomark Insights* 2024; 19:11772719241296631.
34. Nuzzo A, Joly F, Ronot M, et al. Normal Lactate and Unenhanced CT-Scan Result in Delayed Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(11):1902-1905.
35. Nuzzo A, Huguet A, Corcos O. [Modern treatment of mesenteric ischemia]. *Presse Med* 2018; 47(6):519-530.
36. Copin P, Zins M, Nuzzo A, et al. Acute mesenteric ischemia: A critical role for the radiologist. *Diagn Interv Imaging* 2018; 99(3):123-134.
37. Copin P, Ronot M, Nuzzo A, et al. Inter-reader agreement of CT features of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2018; 105:87-95.
38. Acosta S, Björnsson S, Ekberg O, et al. CT angiography followed by endovascular intervention for acute superior mesenteric artery occlusion does not increase risk of contrast-induced renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(6):726-30.
39. Nuzzo A, Ronot M, Maggioli L, et al. [Abdominal pain of vascular cause]. *Rev Med Interne* 2019; 40(2):129-131.

40. Lehtimaki TT, Karkkainen JM, Saari P, et al. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(12):2444-53.
41. Wadman M, Block T, Ekberg O, et al. Impact of MDCT with intravenous contrast on the survival in patients with acute superior mesenteric artery occlusion. *Emerg Radiol* 2010; 17(3):171-8.
42. Tual A, Garzelli L, Nuzzo A, et al. Strengthening the Description of Superior Mesenteric Artery Occlusions in Acute Mesenteric Ischaemia: Proposition for an Anatomical Classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65(6):802-808.
43. Nuzzo A, Maggiori L, Paugam-Burtz C, et al. Oral antibiotics reduce intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2018.
44. Roussel A, Castier Y, Nuzzo A, et al. Revascularization of acute mesenteric ischemia after creation of a dedicated multidisciplinary center. *J Vasc Surg* 2015; 62(5):1251-6.
45. Salsano G, Salsano A, Sportelli E, et al. What is the Best Revascularization Strategy for Acute Occlusive Arterial Mesenteric Ischemia: Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(1):27-36.
46. El Farargy M, Abdel Hadi A, Abou Eisha M, et al. Systematic review and meta-analysis of endovascular treatment for acute mesenteric ischaemia. *Vascular* 2017; 25(4):430-438.
47. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, et al. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13(24):3350-3.
48. Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Saavedra-Santana P, et al. Surgical Outcomes in Acute Mesenteric Ischemia: Has Anything Changed Over the Years? *World J Surg* 2020; 44(1):100-107.
49. Nassar A, Bajul M, Nuzzo A, et al. Is Systematic Second Look for Acute Mesenteric Ischemia Still Justified? A Prospective Cohort Study in a Structure Dedicated to Intestinal Vascular Emergencies (SURVI) DOI:. *Annals of Vascular Surgery* 2024(December 2024) 109:544-545.
50. Ksouri A, Copin P, Bonvalet F, et al. Colonic involvement in acute mesenteric ischemia: prevalence, risk factors, and outcomes. *Eur Radiol* 2022; 32(4):2813-2823.
51. Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(3):201-15.
52. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology* 2000; 118(5):954-68.
53. Calame P, Winiszewski H, Doussot A, et al. Evaluating the Risk of Irreversible Intestinal Necrosis Among Critically Ill Patients With Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(7):1506-1513.
54. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multi-center follow-up study. *Hepatology* 2010; 51(1):210-8.
55. Elkrief L, Corcos O, Bruno O, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014; 34(9):1314-21.
56. Schoots IG, Koffeman GL, Legemate DA, et al. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg* 2004; 91(1):17-27.
57. Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg* 2018; 68(1):256-284.
58. Somarajan S, Muszynski ND, Cheng LK, et al. Noninvasive biomagnetic detection of intestinal slow wave dysrhythmias in chronic mesenteric ischemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309(1):G52-8.
59. Gauci JL, Stoven S, Szarka L, et al. Prolonged idiopathic gastric dilatation following revascularization for chronic mesenteric ischemia. *Ann Gastroenterol* 2014; 27(3):273-275.
60. Joly F, Baxter J, Staun M, et al. Five-year survival and causes of death in patients on home parenteral nutrition for severe chronic and benign intestinal failure. *Clin Nutr* 2018; 37(4):1415-1422.
61. Roussel A, Nuzzo A, Pellenc Q, et al. Surgical revascularization of the celiac artery for persistent intestinal ischemia in short bowel syndrome. *Int J Surg* 2018; 49:39-44.
62. Layec S, Beyer L, Corcos O, et al. Increased intestinal absorption by segmental reversal of the small bowel in adult patients with short-bowel syndrome: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1):100-8.
63. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ* 1997; 314(7088):1151-9.
64. Corcos O, Castier Y, Sibert A, et al. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(2):158-65 e2.
65. Nuzzo A, Abdallah IB, Garzelli L, et al. Tu1913 First intestinal Stroke Center for the Care of Acute Mesenteric Ischemia: A 7-Year Prospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2023; 164(6).
66. Nuzzo A, Zarca K, Bessonneau P, et al. Tu1914 Treatment in a Specialized Intestinal Stroke Center Improves Survival after Acute Mesenteric Ischemia: A Study from the French National Health Data System. *Gastroenterology* 2023; 164(6).
67. Tolonen M, Lemma A, Vikatmaa P, et al. The implementation of a pathway and care bundle for the management of acute occlusive arterial mesenteric ischemia reduced mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2021; 91(3):480-488.

5

Les cinq points forts

- L'ischémie mésentérique aiguë doit être suspectée devant toute douleur abdominale aiguë brutale et/ou résistante aux antalgiques de palier 2. Un lactate plasmatique normal n'exclut pas le diagnostic.
- Toute suspicion nécessite un angioscanne abdominal triphasique en urgence (sans, puis avec contraste aux temps artériel et portal), recommandé même en cas d'insuffisance rénale.
- Le diagnostic est confirmé par : 1) une occlusion ou sténose > 70 % de l'artère mésentérique supérieure, et 2) des signes scannographiques de souffrance intestinale et/ou l'absence d'autre cause expliquant l'abdomen aigu.
- Le score de nécrose intestinale repose sur trois paramètres : la présence d'une défaillance d'organe, une élévation du lactate sanguin, et une dilatation des anses intestinales au scanner.
- La prise en charge d'urgence doit être standardisée, au mieux en centre expert, et inclure : 1) un traitement médical avec antithrombotiques et antibiothérapie, 2) une revascularisation systématique, et 3) une évaluation de résection chirurgicale guidée par le score de nécrose intestinale.



ATELIERS



Entretien motivationnel en médecine : quand bienveillance rime avec efficience

 Marlène LAVAL

 Enseignante DU Entretien Motivationnel UFR Montpellier-Nîmes - 50 Rue Ray-Charles 34000 Montpellier (France)
 drmlaval@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'intérêt de l'entretien motivationnel en pratique clinique
- Savoir se positionner dans une attitude empathique et d'acceptation inconditionnelle (savoir-être)
- Acquérir les techniques de l'entretien motivationnel, notamment l'écoute active (savoir-faire)
- Utiliser l'entretien motivationnel pour accompagner les patients dans un processus de changement

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette présentation.

MOTS-CLÉS

Entretien motivationnel ; Empathie ; Ambivalence ; Partenariat ; Discours-changement.

ABRÉVIATIONS

EM= entretien motivationnel

Introduction

L'Entretien Motivationnel (EM) est une méthode développée en 1983 par 2 psychologues Miller et Rollnick qui a, en premier lieu, servi comme intervention brève en alcoologie (1).

Cette méthode de communication empathique vise à accompagner le patient en consultation en activant ses motivations personnelles vers un changement de comportement dans l'intérêt de sa santé.

L'EM est donc indiqué dans le cadre de conduites addictives, mais aussi pour des patients porteurs de pathologies chroniques nécessitant un changement de mode de vie.

L'HAS l'a également recommandé pour la prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte, dans ses guides de parcours de soins dans le surpoids et obésité ou pour communiquer avec les personnes lors d'hésitation vaccinale (2).

Il peut donc être utile en pratique clinique à tout professionnel de santé notamment pour aider l'adhésion à un traitement.

Le Savoir-être, nommé l'Esprit de l'Entretien motivationnel, repose sur des aspects essentiels (3)

Le **Non-jugement** : adopter une posture d'**acceptation inconditionnelle** de la valeur de l'autre. Nous avons besoin pour aider d'avoir une attitude **empathique**, c'est-à-dire faire l'effort de comprendre réellement le point de vue du patient. Nous cherchons à **soutenir l'autonomie** de l'autre et enfin à **valoriser** les forces et les ressources de la personne.

L'EM s'utilise pour et avec le patient : c'est le **Partenariat**. Le patient est expert de lui-même, de son histoire et des efforts qu'il a déjà faits pour un changement de comportement.

Cette pratique doit se faire avec **altruisme** c'est-à-dire la recherche du bien-être de l'autre et ne pas agir dans son propre intérêt.

Enfin l'esprit de l'EM se fonde sur l'**Evocation** qui est le fait de faire émerger les solutions du patient. Evoquer (faire sortir par la voix) du lat. *Evocare= faire venir*.

« *On se persuade mieux, pour l'ordinaire, par les raisons qu'on a soi-même trouvées, que par celles qui sont venues dans l'esprit des autres* »

Pascal (1623-1662), Pensées

Le Savoir-faire

Nous avons une attitude de guide et nous cherchons à ce que le discours du patient soit au centre de la conversation et qu'il soit libre d'exprimer ce qui le gêne vraiment. Évitons les projections que nous pouvons faire pour éviter les impasses, tel le piège de l'expert qui résoudrait le problème à la place de l'autre. Chez les professionnels de santé, le réflexe correcteur peut être important (même en étant bienveillant) avec un désir important de promouvoir le bien-être et mettre les patients dans le « droit chemin ». Ce qui peut produire de la réactance du patient et renforcer le *statu quo*.

Les savoir-faire de l'entretien motivationnel sont :

- L'utilisation de **Questions Ouvertes** plutôt que fermées permettant la réflexion et la liberté de réponse du patient. Elles doivent s'accompagner de silence pour laisser le temps de réflexion et de réponse. Nous ne coupons pas la parole et le cheminement de pensée du patient
 - « Comment ce problème affecte-t-il votre quotidien ? »
 - « Qu'est-ce qui vous inquiète le plus aujourd'hui concernant votre maladie ? »
 - « Racontez-moi comment se passe la prise de vos traitements »
- **Valoriser** les faits et les actions positives en évitant le jugement qui nous place au-dessus de la personne en juge de ce qui est bien ou mal. Mais aussi aider la personne à valoriser ses réussites et ses qualités ou ressources pour avancer vers son objectif.
- L'**Écoute Réflective** c'est la reformulation des propos du patient. Ce sont des affirmations et non des questions. Elles peuvent être simples ou complexes (hypothèse affirmative pour approfondir l'introspection du patient qu'il confirmera ou infirmera). Un reflet comble le fossé entre ce que vous croyez qu'une personne veut dire et ce qu'elle ressent effectivement (4).
- Le **Résumé** permet de valider que l'intervenant a bien compris. Il permet aussi de porter un regard sur l'ensemble de ce qui a été évoqué.
- Fournir de l'Information avec permission avec le **DDPD= Demander** ce que le patient connaît sur un sujet, puis **Demande**r s'il veut qu'on lui donne de l'information puis si accord, on lui **Partage** de l'Information médicale puis on lui **Demande** comment il va pouvoir utiliser pour lui-même cette information.

Utiliser l'EM dans le processus de changement

Le style relationnel est d'être un guide « c'est une danse plutôt qu'une lutte »

Après avoir focalisé sur l'objectif de changement, nous tâcherons d'être un guide pour la résolution de l'ambivalence.

L'ambivalence est la coexistence de motivations contradictoires qui empêchent le changement.

Ce processus d'évocation s'appuie sur l'importance de faire ce changement et la confiance pour le réaliser. Il s'agit de repérer et valoriser le Discours Changement.

Nous pouvons nous intéresser aux valeurs de la personne car la divergence entre un comportement et une valeur fondamentale est un puissant facteur de motivation pour le changement.

En hépato-gastro-entérologie, l'EM est utilisé par les addictologues.

Son utilisation semblerait très opportune pour favoriser une meilleure adhésion à la prise en charge ; par exemple pour les patients avec une MASH ou une cirrhose afin de les aider à s'approprier les règles hygiéno-diététiques et les patients ayant une MICI pour favoriser un arrêt du tabac.

Conclusion

L'EM n'est pas uniquement un outil thérapeutique, c'est une façon de repenser sa relation médecin-patient permettant un accompagnement respectueux dans un processus vertueux vers le changement, à la vitesse du patient et non la nôtre. Son utilisation reste pour le moment clairement sous exploitée et une formation de tous les médecins à cette méthode de communication nous semble indispensable.

Références

1. Miller WR, Rollnick S. L'entretien motivationnel - 2e édition. Aider la personne à engager le changement. InterEditions; 2019.
2. Haute Autorité de Santé. Fiche Entretien motivationnel 15 février 2024.
3. www.afdem.org – Association Francophone de Diffusion de l'Entretien Motivationnel
4. Miller WR, Rollnick S. L'entretien motivationnel - 3e édition. Aider la personne à engager et réaliser le changement. Interéditions 2023.

5

Les cinq points forts

- Adopter l'Esprit de l'entretien motivationnel en Partenariat avec le patient.
- Repérer l'Ambivalence au changement.
- Faire émerger les Motivations intrinsèques du patient.
- Valoriser le Discours Changement.
- Utiliser les outils de l'entretien motivationnel : Questions ouvertes, Ecoute réfléctrice, Valorisation des actes, Résumé.



Prise en charge des métastases atypiques des cancers digestifs

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases ovariennes, surrénales et ganglionnaires lombo-aortiques
- Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases osseuses
- Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases cérébrales

Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases ovariennes, surrénales et ganglionnaires lombo-aortiques

 Diane GOÉRÉ

 Service de Chirurgie Viscérale, Cancérologique et Endocrinienne - Hôpital Saint-Louis - Assistance Publique - Université Paris Cité - 1, Avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS
 diane.goere@aphp.fr

LIEN D'INTÉRÊT

Pas de lien d'intérêt à déclarer

MOTS-CLÉS

Cancer colorectal
Métastases ovariennes
Métastases surrénales
Métastases ganglionnaires lombo et latéro-aortiques
Traitement chirurgical : indications et résultats

ABRÉVIATIONS

CCR : cancer colorectal
MO : métastases ovariennes
GGPA : métastases ganglionnaires para-aortiques

Introduction

L'atteinte métastatique est la principale cause de mortalité liée au cancer colorectal (CCR). Environ 20 % des patients atteints de CCR présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic, et 25 % développeront des métastases au cours du suivi. Ces métastases sont principalement localisées dans le foie (50 %), les poumons (20 %) et le péritoine (15-20 %), et affectent rarement les ovaires, les glandes surrénales et les ganglions lombo-aortiques. Leur traitement repose sur une combinaison de traitement par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, selon les caractéristiques de la maladie et la réponse au traitement initial. Cette revue explore les indications et modalités de traitement spécifique pour chacune de ces localisations : ovaires, glandes surrénales et ganglions lombo-aortiques.

Métastases ovariennes d'origine colorectale

Fréquence et mécanismes de dissémination

Les métastases ovariennes (MO) sont relativement rares, diagnostiquées de façon synchrone chez 1 à 9 % des femmes opérées d'un CCR, et métachrone chez 1 à 7 % (1). Les voies de dissémination incluent la propagation lymphatique, hématogène, ou par contiguïté via le péritoine ou les trompes de Fallope. Par conséquent, les MO diffèrent des autres sites métastatiques car elles sont fréquemment associées à des métastases péritonéales. En effet, plus de la moitié des femmes ayant des métastases péritonéales ont des MO diagnostiquées soit avant, soit de manière synchrone. Les MO semblent être une entité spécifique par rapport aux autres sites métastatiques en raison de leur « chimio-résistance », elles répondent moins bien aux agents de chimiothérapie comparativement aux autres sites métastatiques (2, 3). Dans une analyse publiée en 2008, la progression clinique des MO au cours de la chimiothérapie a été observée dans 87 % des cas de cancer colorectal (3). Une autre caractéristique des MO repose sur leur voie de dissémination spécifique vers les ganglions rétro-péritonéaux (4).

Indications du traitement

Une analyse récente (5) issue du registre californien (entre 2010 et 2012), de 756 patientes ayant des MO synchrones et de 516 patientes des MO métachrones, avec un suivi médian de 21 mois, a permis de montrer un bénéfice de survie globale significatif après résection de MO isolées et synchrones (59 mois vs. 32 mois, $p=0,03$) et après résection de métastases métachrones (25 mois vs. 7 mois, $p<0,0001$). La survie médiane globale était significativement plus longue chez les femmes présentant une MO isolée (51 mois) par rapport à celles qui présentaient des métastases extra-ovariennes associées (20 mois, $p<0,0001$). En cas de maladie extra-ovarienne associée, la résection des métastases ovariennes ne permettait pas d'améliorer significativement la survie. Cependant, en raison de leur volume habituellement important, les MO entraînent des symptômes, principalement des douleurs et une distension abdominale, chez la majorité des patientes. Comme il est peu probable que ces symptômes soient contrôlés par la chimiothérapie systémique, la résection chirurgicale des métastases ovariennes doit être discutée même dans un contexte palliatif, car elle peut soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie et permettre de poursuivre une chimiothérapie systémique.

Enfin, l'ovariectomie devrait toujours être bilatérale, en raison du taux élevé d'atteinte bilatérale (et souvent occulte) variant de 45 à 70 %.

La résection chirurgicale en cas de métastase isolée est à proposer ; l'association à une chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale est à discuter en raison du risque important de récidive péritonéale.

Concernant l'ovariectomie prophylactique au moment de la résection de la tumeur primitive, bien qu'elle ait été autrefois encouragée chez les femmes ménopausées, elle n'est pas actuellement recommandée de façon systématique. Néanmoins, les ovaires doivent être soigneusement et systématiquement examinés au moment de la résection d'un cancer du côlon.

Métastases surrénales d'origine colorectale

Fréquence et mécanismes de dissémination

Les métastases surrénales surviennent chez 2 à 17 % des patients atteints de CCR à un stade avancé (6). Elles sont le plus souvent asymptomatiques. Les voies potentielles de dissémination sont veineuses systémiques, veineuses portales, lymphatiques et hématogènes. En général, les métastases surrénales indiquent une maladie avancée et ne sont que rarement isolées. Bien que la présence de métastases surrénales soit généralement considérée comme un indicateur de maladie systémique, la résection chirurgicale des métastases surrénales peut améliorer la survie globale chez certains patients.

Indications du traitement

Une étude de registre danois a récemment rapporté les résultats des surrénalectomies pour métastases, réalisées chez

435 patients, dont 50 avaient des métastases de CCR (7). La survie à 1 an chez les patients ayant des métastases de CCR était de 78 %, avec une médiane de survie globale de 35 mois (12-83 mois). Les facteurs associés à une faible survie étaient la résection R2, la taille de la tumeur supérieure à 50 mm, un primitif pulmonaire, l'approche chirurgicale ouverte, la présence de métastases extra-surrénales, et l'augmentation des facteurs de l'indice de comorbidité de Charlson.

Une revue récente de la littérature dans laquelle 55 études ont été incluses (145 cas), a rapporté les résultats des surrénalectomies pour métastases de CCR (7). La durée moyenne du suivi allait de 2 mois à 9,5 ans et 33 (22,8 %) patients étaient en vie sans signe de récidive locale ou systémique.

Malgré la rareté des données, la surrénalectomie pour les métastases surrénales colorectales pourrait être bénéfique pour des cas sélectionnés. Les facteurs de bon pronostic semblent être une métastase surré nale isolée, un intervalle libre supérieur à 6 mois et une résection complète. Néanmoins, il n'y a toujours pas de consensus sur la prise en charge des patients présentant des métastases surrénales isolées de CCR. Les résultats de la radiothérapie stéréotaxique ont été rapportés dans les traitements de métastases surrénales le plus souvent d'origine pulmonaire, mais concernent peu de cas de métastases colorectales.

Métastases ganglionnaires latéro et lombo-aortiques d'origine colorectale

Fréquence et mécanismes de dissémination

Environ 1 à 2 % des patients atteints de CCR développent des métastases ganglionnaires lymphatiques para-aortiques (GGPA), qui sont généralement considérées comme des marqueurs de maladie systémique et sont associées à un mauvais pronostic (8). Il n'existe toujours pas de stratégie thérapeutique de référence clairement définie pour les GGPA. Un facteur contribuant de manière significative à ce dilemme est la variation de la définition des GGPA. Selon la Société japonaise pour le cancer du côlon et du rectum, l'atteinte GGPA est classée comme une maladie régionale ou de stade III. À l'opposé, l'American Joint Committee définit les GGPA comme une maladie disséminée de stade IV et le système de stadification TNM comme une maladie de stade M1. Enfin, au sein des ganglions latéro et lombo-aortiques, il convient de distinguer les adénopathies situées sous le niveau de la veine-rénale gauche et ceux-au-dessus (mésentériques, cœliaques).

Indications du traitement

Dans une récente méta analyse ayant inclus 20 études rétrospectives (1 021 patients), il existait un bénéfice de survie à 5 ans chez les patients opérés en comparaison aux patients non opérés (mais études rétrospectives, biais de sélection++) (9). Les facteurs pronostiques en faveur d'une meilleure survie étaient : la résection complète, le nombre de métastases GGPA≤4, et un degré de différenciation moyen-elevé. Les métastases extra-péritonéales préopératoires

étaient associées à une moins bonne survie sans récidive. Une autre revue systématique publiée en 2023, a rapporté les résultats de la résection (10). Là encore, toutes les études étaient des études de cohortes rétrospectives ou des séries de cas. La résection était associée à un bénéfice en termes de survie. Le pronostic était meilleur en cas de résection métachrone, de nombre de métastases ganglionnaires ≤ 2 et d'un taux d'ACE préopératoire < 5 .

Dans un analyse rétrospective multicentrique japonaise récente (11) (133 patients opérés, 2010-2015), le taux de survie globale à 5 ans était de 41 % avec une médiane de 4,1 ans après résection. Les facteurs pronostiques indépendants de survie globale étaient le stade T pathologique, les métastases extra-ganglionnaires, le délai d'apparition des métastases (synchrone vs. métachrone) et le nombre de métastases dans les ganglions lymphatiques para-aortiques (3 ou plus vs. moins de 3). Le taux de survie sans récidive à 5 ans était de 21,1 %, avec une médiane de 1,2 ans. La récidive au niveau des sites des ganglions lymphatiques para-aortiques était la plus fréquente (33,3 %).

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante a été étudié dans une étude rétrospective multicentrique japonaise (97 patients, 2010-2015). La survie globale et la survie sans récidive étaient significativement augmentées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, sans qu'il ait de différence significative entre les patients traités par 5FU et ceux traités par oxaliplatin (12).

La place de la radiothérapie sur les aires ganglionnaires n'est pas encore clairement établie. Bien que celle-ci soit de plus en plus associée à la chimiothérapie et à la chirurgie, le moment d'irradiation (pré ou postopératoire) n'est pas défini.

En conclusion, les ganglions lombo-aortiques métastatiques représentent un site critique de la progression du cancer colorectal. La résection complète des adénopathies situées sous le niveau de la veine rénale gauche, peut permettre d'améliorer la survie globale chez des patients très sélectionnés : chimiosensibilité, maladie isolée, nombre d'adénopathies envahies limitées, résection complète possible... La résection s'inscrit dans un traitement multidisciplinaire, associé à une chimiothérapie systémique et généralement à une radiothérapie.

Conclusion

Les métastases ovariennes, surrénales et ganglionnaires lombo-aortiques d'origine colorectale nécessitent une approche thérapeutique multidisciplinaire, combinant chirurgie, chimiothérapie et parfois radiothérapie. Les indications de traitement dépendent principalement de la localisation, de la taille des métastases, de l'étendue de la maladie métastatique et de l'état général du patient. La recherche

de nouveaux traitements ciblés, ainsi que l'amélioration des techniques de chirurgie, continuent d'offrir de nouvelles perspectives pour le traitement de ces formes rares et complexes de métastases. Le pronostic reste en grande partie conditionné par le stade de la maladie et la réponse au traitement systémique.

Références

1. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, et al. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97:1704-9.
2. Sekine K, Hamaguchi T, Shoji H, et al. Retrospective analyses of systemic chemotherapy and cytoreductive surgery for patients with ovarian metastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Oncology* 2018;95:220-8.
3. Goéré D, Daveau C, Elias D, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1335-9.
4. Eveno C, Goéré D, Dartigues P, et al. Ovarian metastasis is associated with retroperitoneal lymph node relapses in women treated for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:491-6.
5. Thornblade LW, Han E, Fong Y. Colorectal cancer ovarian metastases *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:1137-1144.
6. Murakami S, Terakado M, Hashimoto T, et al. Adrenal metastasis from rectal cancer: report of a case. *Surg. Today* 2003;33:126-30.
7. Nguyen TAVT, Wong SL, Ng ZQ. Surgical resection of adrenal metastasis from colorectal cancers: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2024;94:545-59.
8. Gagniere J, Dupre A, Chabaud S, et al. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:731-7.
9. Wang RC, Wang JQ, Zhou XY, et al. Survival benefits of para-aortic lymphadenectomy in colorectal cancer with clinically suspected para-aortic lymph node metastasis: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2023;21:28.
10. Chen MZ, Tay YK, Prabhakaran S, Kong JC. The management of clinically suspicious para-aortic lymph node metastasis in colorectal cancer: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2023;19:596-605.
11. Ito S, Kinugasa Y, Yamauchi S, et al. Long-term Outcome After Surgical Resection of Para-aortic Lymph Node Metastasis of Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Dis Colon Rectum*. 2024;67:1423-1436.
12. Nozawa H, Ito S, Sasaki K, et al. Role of Adjuvant Chemotherapy After Surgical Resection of Para-aortic Lymph Node Metastasis from Colorectal Cancer-A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2024 Nov 18. doi: 10.1245/s10434-024-16537-6. Online ahead of print

Connaître les indications et les modalités de traitement des métastases osseuses

 Lambros TSELIKAS

 Radiologie Interventionnelle Gustave Roussy - Paris Saclay (France)
 LAMBROS.TSELIKAS@gustaveroussy.fr

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Qualité de vie ; Mini-invasif ; Imagerie

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

Les métastases osseuses représentent une complication fréquente et complexe dans le cadre des pathologies oncologiques. Si elles sont bien documentées dans les cancers mammaires, pulmonaires ou prostatiques, leur prévalence et leur présentation clinique dans les cancers digestifs sont plus hétérogènes. Les hépatocarcinomes et les tumeurs neuro-endocrines sont les principales tumeurs digestives associées à des métastases osseuses. En revanche, dans les cancers colorectaux, gastriques, cholangiocarcinomes ou pancréatiques, de telles localisations sont rares. Cette rareté explique, en partie, les retards diagnostiques souvent observés, retardant d'autant la mise en œuvre de traitements appropriés.

Les métastases osseuses marquent souvent une étape charnière dans l'évolution de la maladie oncologique. Elles sont à l'origine de douleurs chroniques invalidantes, d'une détérioration marquée de la qualité de vie et d'une augmentation significative des risques de complications graves, telles que les fractures pathologiques ou les compressions neurologiques (1). La radiologie interventionnelle (RI) a émergé comme une discipline essentielle pour répondre à ces défis, offrant des alternatives mini-invasives, efficaces et personnalisées. Cette présentation explore les techniques de RI et leurs applications spécifiques aux cancers digestifs.

Approches de Stabilisation Osseuse

La stabilisation osseuse constitue un pilier fondamental dans la prise en charge des métastases osseuses. Les fractures pathologiques, qu'elles surviennent au niveau du rachis ou des os périphériques, nécessitent une prise en charge rapide pour prévenir l'immobilisation prolongée et ses complications.

La cimentoplastie est une technique clé de stabilisation osseuse en radiologie interventionnelle. Elle consiste à injecter du ciment acrylique (poly-méthyl-méthacrylate, PMMA) dans une fracture pathologique ou ostéoporotique sous guidage fluoroscopique ou tomodensitométrique. Cette procédure est particulièrement efficace pour stabiliser les fractures des vertèbres et du sacrum. En plus de réduire la douleur mécanique, elle améliore significativement la qualité de vie en permettant une mobilisation rapide des patients.

Une autre technique utilisée dans les fractures plus complexes est l'ostéosynthèse percutanée. Celle-ci repose sur la fixation interne des fractures à l'aide de vis cimentées. Cette approche est souvent indiquée dans les fractures pelviennes ou du bassin, où la stabilisation mécanique est essentielle pour prévenir les douleurs chroniques et améliorer la mobilité fonctionnelle (2).

Destruction tumorale et contrôle Local

En complément des techniques de stabilisation, la radiologie interventionnelle offre des solutions efficaces pour le contrôle local des métastases osseuses (3). Les techniques de destruction thermique percutanée, telles que la radiofréquence, la cryothérapie et les micro-ondes, permettent une destruction ciblée des cellules tumorales (4). Ces techniques, guidées par imagerie, sont particulièrement indiquées pour les métastases rachidiennes et périphériques associées à des douleurs invalidantes ou des compressions nerveuses. Des études récentes ont validé cette approche comme sûre et efficace aussi bien pour l'effet antalgique, la diminution de la consommation d'opioïdes mais également sur l'amélioration de la qualité de vie (5).

L'électrochimiothérapie représente une avancée prometteuse, en particulier pour les métastases résistantes ou non accessibles aux autres traitements, telles que les lésions épидurales compressives après radiothérapie. Cette technique utilise des impulsions électriques pour augmenter la perméabilité des membranes cellulaires tumorales, facilitant ainsi l'effet cytotoxique des chimiothérapies (6).

Les bénéfices de ces approches ne se limitent pas à une réduction des symptômes. Ils incluent également une prévention des complications neurologiques et une amélioration du contrôle tumoral local. Ces interventions, souvent réalisées en une seule séance, permettent aux patients de bénéficier rapidement d'une diminution de leurs douleurs et d'une reprise des activités quotidiennes (5).

Dans le cas des métastases osseuses douloureuses associées à des fractures pathologiques, la cimentoplastie est souvent privilégiée pour son efficacité rapide sur les douleurs mécaniques. En revanche, dans les lésions à risque de compression nerveuse, les techniques de destruction thermique, éventuellement combinées à une consolidation par cimentoplastie, sont indiquées. Les décisions thérapeutiques doivent être discutées en réunion pluridisciplinaire pour intégrer les paramètres oncologiques et fonctionnels du patient.

Particularités dans les cancers digestifs

Les cancers digestifs présentent des particularités dans l'atteinte osseuse qui influencent la stratégie thérapeutique. Les tumeurs neuroendocrines, par exemple, peuvent être oligométastatiques ou à évolution lente, ce qui rend les techniques de destruction thermique particulièrement efficaces et indiquées. À l'inverse, les cancers colorectaux ou pancréatiques, lorsqu'ils présentent des métastases osseuses, sont souvent associés à une dissémination systémique importante. La prise en charge doit alors intégrer une approche multidisciplinaire combinant radiologie interventionnelle, radiothérapie en sus des traitements systémiques.

Figure 1 : technique de consolidation de lésions osseuses en radiologie interventionnelle
Exemples d'ostéosynthèse cimentée du bassin, vertébroplastie multiétageée et ostéosynthèse cimentée du col fémoral

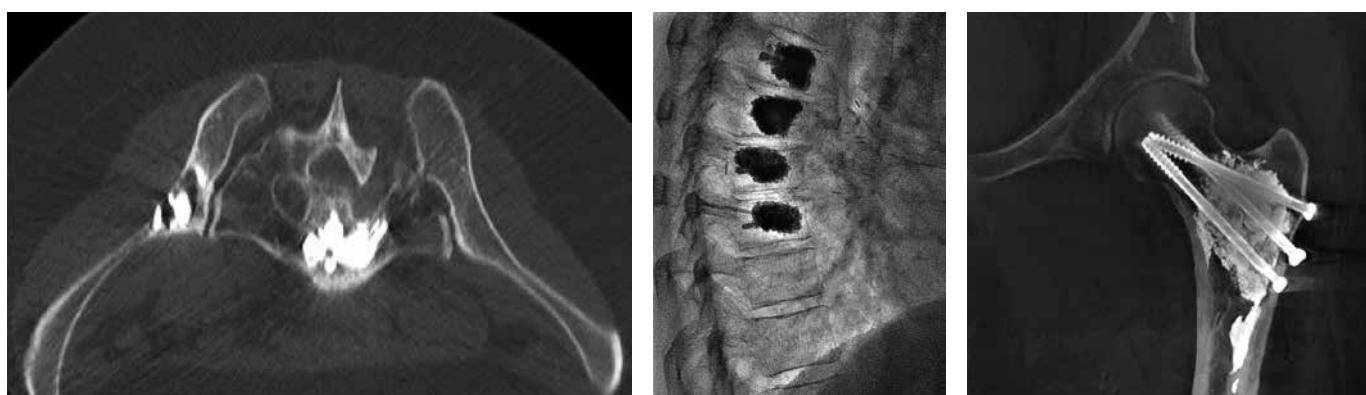


Figure 2 : Métastase osseuse iliaque droite d'un hépatocarcinome, traitée par cryothérapie percutanée
Imageries en coupe axiale pré (IRM), per (scanner) et post (IRM) traitement



Figure 3 : Métastase vertébrale avec atteinte épидurale responsable d'une compression médullaire, progressive après radiothérapie. Traitement par électrochimiothérapie permettant une bonne réponse locale (décompression médullaire)



Bénéfices et limites de la radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle se distingue par sa faible morbidité et son caractère mini-invasif, offrant des solutions efficaces pour des patients souvent fragilisés par leur maladie. Ces techniques permettent de limiter le recours à la chirurgie, de réduire les durées d'hospitalisation et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Cependant, la RI ne remplace pas la radiothérapie ou la chirurgie. Dans les cas d'instabilité rachidienne sévère ou de compression médullaire significative, seule une décompression chirurgicale peut répondre aux besoins du patient. De plus, certaines métastases situées à proximité immédiate de structures neurologiques ou vasculaires sensibles peuvent limiter l'application des techniques de destruction thermique, et pour lesquelles une irradiation peut représenter une option intéressante.

Références

1. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;197(7):2433-9. doi: 10.1210/jc.2012-1169. Epub 2012 May 7. PMID: 22564664.
2. Deschamps F, Farouil G, Ternes N, et al. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur Radiol.* 2014 Aug;24(8):1971-80. doi: 10.1007/s00330-014-3202-1. PMID: 24859596.
3. Roux C, Tselikas L, Yevich S, Sandes Solha R, Hakime A, Terriehau C, et al. Fluoroscopy and Cone-Beam CT-guided Fixation by Internal Cemented Screw for Pathologic Pelvic Fractures. *Radiology.* 2019 Feb;290(2):418-425. doi: 10.1148/radiol.2018181105. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422090.
4. Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, et al. Cryoablation for Palliation of Painful Bone Metastases: The MOTION Multicenter Study. *Radiol Imaging Cancer.* 2021 Feb;3(2):e200101. doi: 10.1148/rircan.2021200101. PMID: 33817650.
5. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004 Jan;22(2):300-6. doi: 10.1200/JCO.2004.03.097. PMID: 14722039.
6. Deschamps F, Tselikas L, Yevich S, et al. Electrochemotherapy in radiotherapy-resistant epidural spinal cord compression in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer.* 2023 Jun;186:62-68. doi: 10.1016/j.ejca.2023.03.012. PMID: 37030078

Connaitre les indications et les modalités de traitement des métastases cérébrales (MC)

 **Delphine ANTONI**

 Service de Radiothérapie-curiethérapie, ICANS | Institut de cancérologie Strasbourg (France)
 d.anton@icans.eu

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Métastases cérébrales
Scores pronostiques
Exérèse chirurgicale
Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

ABRÉVIATIONS

MC : métastase cérébrale
GI : gastro-intestinal
RCS : radiothérapie en conditions stéréotaxiques
IET : irradiation de l'encéphale en totalité
RN : radionécrose cérébrale

Introduction

La prise en charge des métastases cérébrales (MC) représente un challenge continu étant donné l'évolution des modalités thérapeutiques, l'amélioration constante du pronostic des patients atteints de MC et l'évolution des objectifs de traitement. Les traitements utilisés seuls ou combinés permettent un allongement de la survie et une amélioration de la qualité de vie des patients. La décision de prise en charge nécessite une réflexion pluridisciplinaire et doit être discutée au regard des facteurs pronostiques permettant d'appréhender l'espérance de vie des patients atteints de MC.

En 2018, 320 000 cancers gastro-intestinaux (GI) invasifs ont été diagnostiqués, avec plus de 160 000 décès attribuables à ce type de cancer. Chaque année, 300 000 patients développent des MC au cours de leur parcours cancérologique. Les patients atteints de MC présentent le plus fréquemment un cancer du poumon, du sein, un mélanome et un carcinome rénal. Les cancers gastro-intestinaux sont à l'origine d'environ 6 % de tous les cas de MC et, en raison entre

autre de cette « rareté » relative, peu de données solides et spécifiques à cette population ont été publiées. Les modalités de prise en charge des MC incluent la chirurgie, la radiothérapie en condition stéréotaxique (radiochirurgie, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée), l'irradiation de l'encéphale en totalité, utilisées seules ou en association.

Bilan préthérapeutique

À l'exception du bilan d'extension des tumeurs neuroendocrines de grade 3, aucune imagerie cérébrale n'est recommandée dans le suivi des cancers colorectaux et œsogastriques. En fonction des symptômes neurologiques, une imagerie cérébrale sera réalisée lors du diagnostic de la tumeur primitive ou au cours de l'évolution. Il est préférable d'effectuer une IRM cérébrale plutôt qu'un scanner car la sensibilité de l'IRM est supérieure à celle du scanner cérébral notamment pour les lésions de moins de 5mm. Une tomodensitométrie cérébrale peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

Scores pronostiques

Afin de retenir la stratégie thérapeutique la plus adaptée, plusieurs classifications pronostiques ont été proposées, initialement basées sur une population de patients pour la plupart atteints de MC secondaires à un cancer bronchique non à petites cellules. Plus récemment, ces classifications ont été révisées menant à la mise au point de classifications spécifiques de chaque type de cancer à l'origine des MC. Ces classifications constituent une aide à la décision thérapeutique permettant de faire bénéficier les patients atteints de MC du traitement le plus adapté.

L'index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment) est l'index pronostique le plus robuste, tenant compte du type de tumeur primitive (1). Ce score permet d'identifier quatre groupes de patients avec des durées médianes de survie significativement différentes, variant de 3,1 à 16,7 mois. Pour les patients pour lesquels la classification DS-GPA n'est pas applicable, la classification RPA (Recursive Partitioning Analysis) reste la référence, avec potentiellement l'adaptation proposée pour la classe II du RPA (2, 3).

Les patients atteints de cancers gastro-intestinaux et de MC représentant une population unique et hétérogène, l'actualisation de ce score sur une cohorte de 792 patients atteints de cancers gastro-intestinaux, avec MC a permis d'identifier quatre facteurs significatifs : l'indice de Karnofsky, l'âge, la présence ou l'absence de métastases extracrâniennes et le nombre de MC (score GI GPA) (4). La survie médiane de l'ensemble de la cohorte était de 8 mois. La survie médiane en fonction des scores GI-GPA était de 3, 7, 11 et 17 mois pour les scores GI-GPA 0-1, 1,5-2, 2,5-3,0 et 3,5-4,0, respectivement. Plus de 30 % des patients présentait le score GI-GPA de 1,0, c'est-à-dire de plus mauvais pronostic.

Modalités thérapeutiques

Exérèse chirurgicale

Malgré des progrès majeurs dans les traitements systémiques et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale demeure une option incontournable dans le traitement des MC, en particulier pour les MC uniques, accessibles, et à distance des zones fonctionnelles (5).

La chirurgie sera particulièrement indiquée :

- En cas de métastase cérébrale unique ;
- Lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire (souvent dans les situations de maladie inaugurale par MC) ;
- Pour les métastases de grande taille pour lesquelles un traitement combiné par chirurgie + radiothérapie stéréotaxique peut être proposé ;
- Pour une métastase cérébrale menaçante sur le plan neurologique (œdème, syndrome d'hypertension intracrânienne), qu'elle soit accompagnée ou non d'autres MC ;
- Pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, *a fortiori* en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne ;
- En cas de situation de maladie oligométastatique (synchrone, metachrone, ou oligopersistance) (6)

Radiothérapie

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RCS) exclusive

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique d'irradiation permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie en peu de fractions avec un important gradient de dose, sur un petit volume et avec une précision inframillimétrique, afin de limiter l'irradiation des tissus sains à proximité de la cible thérapeutique.

La RCS peut être réalisée (7) :

- Soit en 1 séance : radiothérapie mono fractionnée aussi appelée « radiochirurgie »,
- Soit en plusieurs séances (2 à 10) : radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques.

La radiothérapie hypo fractionnée sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase volumineuse (> 3 cm), en cas de proximité d'organe à risque, d'irradiation antérieure, et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

Une surveillance remnographique rapprochée est préconisée après une RCS.

Dans une étude récente, Singh *et al.* (8) ont évalué le devenir de 263 patients atteints de tumeurs primitives d'origine digestive avec 543 MC. Les patients présentaient un cancer du rectum (31,2 %), un cancer du côlon (31,2 %) ou une tumeur de l'œsophage (25,5 %). Les patients ont bénéficié d'une RCS. Le taux de contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement de 83,5 % (95 % CI : 78,9 %-87,1 %) et de

73,0 % (95 % CI : 66,4 %-78,5 %). L'âge et le KPS étaient associés à la fois au contrôle local et à la survie globale, tandis que le volume traité et la présence de métastases extracrâniennes étaient corrélés au contrôle local et à la survie globale, respectivement.

RCS du lit opératoire

Historiquement, le traitement postopératoire de référence après exérèse chirurgicale consistait en une irradiation de l'encéphale en totalité (IET) permettant une diminution du nombre de rechutes locales, allant de 10 à 27 %, et de rechutes intracérébrales. Un premier essai randomisé a démontré le bénéfice de la RCS postopératoire en termes de préservation neurocognitive par rapport à l'IET (à 6 mois, 48 % versus 15 %, P<0,001) (9). Un deuxième essai randomisé a montré un meilleur contrôle local (à 1 an, 72 % contre 43 %) avec le recours à la RCS postopératoire vs. surveillance (10). Ainsi, la RCS postopératoire s'est progressivement imposée comme traitement de référence après une chirurgie de MC (11). Cependant, la RCS postopératoire présente plusieurs inconvénients : des difficultés à délimiter le volume cible, un volume d'irradiation augmentant le risque de radionécrose, un taux élevé de maladie leptomeningée (LMD) et une durée globale de traitement longue (intervalle de 3 à 6 semaines entre la chirurgie et la RCS). Ainsi une alternative envisagée à la RCS postopératoire pourrait être une RCS préopératoire (12). Plusieurs études sont en cours dont l'étude française STEP.

Irradiation de l'encéphale en totalité

Le traitement historique de référence des métastases cérébrales était l'irradiation de l'encéphale en totalité (IET) (permettant de traiter les métastases en place et d'éventuelles lésions microscopiques) (7). Cependant, depuis plusieurs années, la RCS permettant d'améliorer le taux de contrôle local des MC traitées et d'éviter les toxicités cognitives imputables à l'IET a pris une place croissante. Les recommandations s'accordent pour recommander l'IET en première intention en présence de plus de 5 MC ou en cas de volume cumulé > 30 cc. Toutefois la faisabilité et l'absence de différence de survie démontrée dans plusieurs séries sont des facteurs favorables au développement de la RCS en cas de MC multiples. Dans le cadre du cancer du rein et du mélanome, le bénéfice de l'IET en termes de taux de contrôle local ou de survie sans récidive ou globale n'ayant pas été démontré amène à privilégier la RCS. De même pour les MC avec une tumeur primitive d'origine digestive, une RCS sera privilégiée en raison notamment du caractère radiorésistant de ces MC.

Réirradiation

La radiothérapie de rattrapage ou situation de réirradiation en croissance constante peut s'envisager dans plusieurs situations :

- en cas de reprise évolutive de MC ayant précédemment répondu à une IET ou une RCS ;
- lors d'une poursuite évolutive de MC n'ayant pas répondu à une IET ou première RCS (séquences de RCS itératives) (13) ;
- lors de l'apparition de nouvelles MC après une IET ou une RCS.

Une vigilance accrue doit être apporter après une RCS, en effet une suspicion de reprise évolutive ou de poursuite évolutive ne doit pas être confondue avec un aspect de majoration morphologique transitoire de la lésion ou une radionécrose (« fausse progression »).

Radionécrose / Récidive

La radionécrose cérébrale (RN) est un effet secondaire complexe de la RCS, représentant un challenge diagnostique et thérapeutique, d'autant plus que la tumeur primitive est contrôlée (14). Différencier la RN de la récidive tumorale locale est fondamental et impose des modalités diagno-

tiques spécifiques et avancées ainsi qu'une approche multidisciplinaire. Le délai d'apparition de la RN varie entre quelques mois à quelques années après le traitement, elle se manifeste par des modifications radiologiques à l'IRM et parfois des symptômes neurologiques, lesquels peuvent correspondre à ceux d'une véritable récidive. Les principaux facteurs de risque identifiés sont le volume de cerveau irradié, la dose délivrée et les antécédents d'irradiation. Le recours à l'imagerie multimodale a démontré son intérêt en termes de précision diagnostique et aide au diagnostic différentiel. La prise en charge thérapeutique varie en fonction des symptômes. La RN asymptomatique peut relever d'une simple surveillance par une imagerie régulière, tandis que la RN symptomatique nécessite souvent une corticothérapie. Les thérapies ciblées comme le bvacizumab ont montré

Annexe 1 : Scores pronostiques

Score GI-GPA (Sperduto et al. Clin Transl Radiat Oncol. 2019)						
Facteur pronostique	Critères GI-GPA					Score patient
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	
IK	<80	-	80	-	90-100	*
Age	≥60	<60	-	-	-	*
MEC	présent	absent	-	-	-	*
Nb de MC	>3	2-3	1	-	-	*

IK : Indice de Karnofsky ; MEC : métastases extracrâniennes ; MC : métastases cérébrales ; Age (années)

Médiiane de survie globale en fonction du score GI-GPA : 0-1,0 : 3 mois ; 1,5-2,0 : 9 mois ; 2,5-3,0 : 12 mois ; 3,5-4,0 : 17 mois

Score RPA (Gaspar et al. IJROBP 1997)			
Score RPA	1	2	3
Age	<65		-
IK	≥ 70		< 70
Maladie primitive	contrôlée	Ni RPA 1 Ni RPA 3	-
MEC	absentes		-

IK : Indice de Karnofsky ; MEC : métastases extracrâniennes ; Age (années)

Médiiane de survie globale en fonction du score RPA : RPA I : 7,7 mois ; RPA II : 4,5 mois ; RPA III : 2,3 mois

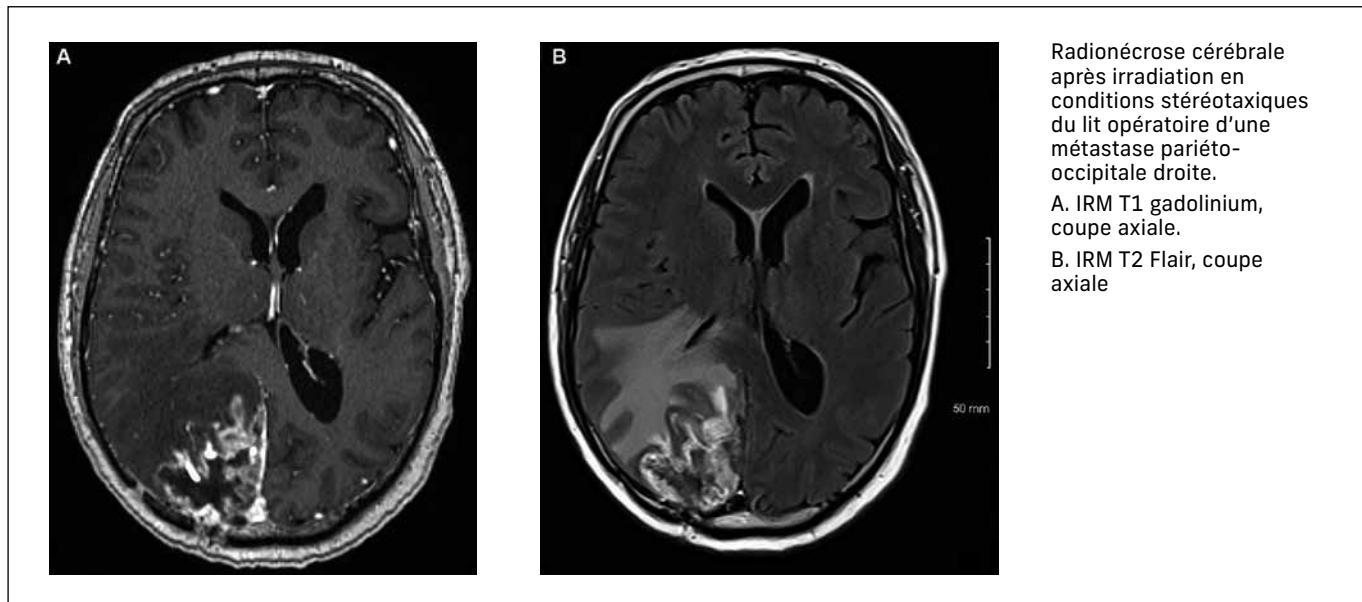
Score RPA II modifié (Yamamoto et al. IJROBP 2012)			
Facteur pronostique	Critères RPA II		Score patient
	0	1	
IK	90-100	70-80	*
Maladie primitive	contrôlée	non contrôlée	*
MEC	non	oui	*
Nombre de MC	1	>1	*

Somme critères RPA II	0-1	2	3-4
Score RPA II	RPA II-a	RPA II-b	RPA II-c

IK : Indice de Karnofsky ; MEC : métastases extracrâniennes ; MC : métastases cérébrales

Médiiane de survie globale en fonction du score RPA II : RPA II-a : 15,4 mois ; RPA II-b : 8,4 mois ; RPA II-c : 4,7 mois

Annexe 2 : Radionécrose cérébrale
D'après Keller et al. Cancer Radiothérapie 21 (2017) 377-388



des résultats prometteurs dans les essais cliniques, avec une amélioration radiographique et symptomatique significative. Cette option thérapeutique fait encore à ce jour l'objet d'investigation (étude BRADI). De plus une intervention chirurgicale peut être nécessaire afin de lever des symptômes résistants au traitement d'autant plus qu'elle permet une confirmation histologique.

Conclusion

La prise en charge des métastases cérébrales demeure complexe, elle doit être envisagée au regard du contexte clinique et du pronostic. L'objectif du traitement doit être clairement défini, autorisant le choix de la stratégie thérapeutique la plus adaptée, discutée obligatoirement de façon multidisciplinaire.

Références

1. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Onc* 2012;30:419-25
2. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51
3. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Subclassification of recursive partitioning analysis class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1399-405
4. Sperduto PW et al. Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: An update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Jun 27;18:39-45.
5. Cebula H, Todeschi J, Le Fèvre C, Antoni D, Ollivier I, Chibbaro S, et al. Quelle est la place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales en 2020 ? [What is the place of surgery in the management of brain metastases in 2020?]. *Cancer Radiother*. 2020 Oct;24(6-7):470-476. French.
6. Antoni D, Mesny E, El Kabbaj O, Josset S, Noël G, Biau J, et al. Role of radiotherapy in the management of brain oligometastases. *Cancer Radiother*. 2024 Feb;28(1):103-110.
7. Latorzeff I, Antoni D, Josset S, Noël G, Tallet-Richard A. Radiation therapy for brain metastases. *Cancer Radiother*. 2022 Feb-Apr;26(1-2):129-136.
8. Singh R, Bowden G, Mathieu D, Perlow HK, Palmer JD, Elhamdani S, et al. Local Control and Survival Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases From Gastrointestinal Primaries: An International Multicenter Analysis. *Neurosurgery*. 2023 Sep 1;93(3):592-598.
9. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whittington AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049-60
10. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1040-8
11. Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Dec 1;99(5):1179-1189.
12. Biau J, Guillemin F, Ginzac A, Villa J, Truc G, Antoni D, et al. Preoperative stereotactic radiotherapy for the management of brain metastases. *Cancer Radiother*. 2024 Oct 1:S1278-3218(24)00131-8.
13. Kuntz L, Le Fèvre C, Jarnet D, Keller A, Meyer P, Mazzara C, et al. Repeated Stereotactic Radiotherapy for Local Brain Metastases Failure or Distant Brain Recurrent: A Retrospective Study of 184 Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 11;15(20):4948.
14. Bourbonne V, Ollivier L, Antoni D, Pradier O, Cailleteau A, Schick U, et al. Diagnosis and management of brain radiation necrosis. *Cancer Radiother*. 2024 Oct 3:S1278-3218(24)00141-0.

5

Les cinq points forts

- Les modalités de prise en charge des métastases cérébrales incluent la chirurgie, la radiothérapie en condition stérotaxique et l'irradiation de l'encéphale en totalité, utilisées seules ou en association.
- Les métastases ovariennes sont habituellement chimiorésistantes et leur résection chirurgicale bilatérale à visée symptomatique doit être discutée même dans un contexte palliatif.
- En situation de maladie oligométastatique, la résection chirurgicale des métastases surrénales ou des métastases ganglionnaires para-aortiques sous-rénale pourrait permettre d'améliorer la survie globale chez des patients sélectionnés.
- En cas de métastases osseuses, la radiologie interventionnelle permet un bon contrôle tumoral, de soulager les symptômes et d'éviter certaines complications.
- Tout traitement locorégional de métastases doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire avec un représentant de toutes les spécialités impliquées dans les options thérapeutiques possibles.



Maladie stéatosique du foie : enfin du nouveau !

 Thomas MOUILLOT

 Service d'Hépato-Gastro-Entérologie, Centre Hospitalier Universitaire François Mitterrand, INSERM UMR 1231, Université de Bourgogne, 1 boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon (France)

 thomas.mouillot@chu-dijon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie et identifier les cibles thérapeutiques
- Savoir optimiser la prise en charge hygiéno-diététique
- Connaître les options thérapeutiques médicamenteuses, leurs modalités d'utilisation
- Connaître les indications et les modalités de la chirurgie bariatrique
- Savoir évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques

LIENS D'INTÉRÊTS

NOVONORDISK (invitation à des congrès)

MOTS-CLÉS

MASLD ; MASH ; Règles hygiéno-diététiques

ABRÉVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Disease

CHC : carcinome hépatocellulaire

EASL : European Association for the Study of the Liver

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EASO : European Association for the Study of Obesity

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FDA : Food and Drug Administration

MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) : hépatopathie stéatosique métabolique

MASH (Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis) : stéatohépatite métabolique

NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) : stéatose hépatique non-alcoolique

NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) : stéatohépatite non alcoolique

Introduction

Les hépatopathies stéatosiques métaboliques, désormais connues sous le terme de *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) en remplacement de l'ancienne dénomination *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), correspondent à l'expression hépatique du syndrome métabolique et se caractérisent par l'accumulation de graisse dans le foie, en dehors de toute consommation excessive d'alcool (1). La MASLD représente la première cause de maladie hépatique dans le monde avec une prévalence d'environ 30 % (2). Parmi ces patients, environ 25 % présentent une inflammation hépatique avec une souffrance hépatocytaire, appelée dorénavant MASH pour *Metabolic*

dysfunction-Associated SteatoHepatitis en remplacement de l'ancienne dénomination *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH). Cette inflammation favorise le développement d'une fibrose hépatique qui s'aggrave progressivement jusqu'au stade de cirrhose (3).

La MASLD est associée au diabète de type 2, aux dyslipidémies, à l'hypertension artérielle et à l'obésité. La prévalence mondiale de la MASLD est de 55,5 % chez les patients diabétiques de type 2 (4) et de 70 % chez les adultes en surpoids ou en situation d'obésité (5). Le diabète de type 2 et l'obésité (en particulier l'obésité androïde) sont les pathologies métaboliques avec le plus fort impact sur l'histoire naturelle de la MASLD, y compris la progression vers une fibrose avancée, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire qui y sont liés (3).

La MASLD est associée à un risque plus important de morbi-mortalité. Les causes de décès les plus fréquentes sont les maladies cardiovasculaires, les tumeurs malignes non hépatiques, et les pathologies du foie (6). Plus la fibrose est avancée (F2-F4), plus le risque de décès est important.

Hormis l'application de règles hygiéniques et diététiques permettant la perte de poids, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique validé pour traiter la MASLD en France (3, 6, 7). Cependant, la recherche avance à grands pas et de nouvelles molécules très prometteuses apparaissent.

Seule la MASLD sera traitée au cours de cet atelier de FMC. Il ne sera pas abordé les autres pathologies du spectre des pathologies stéatosiques hépatiques (alcooliques, atteinte mixte, secondaires aux traitements ou à la malabsorption...).

Physiopathologie de la MASLD

La MASLD est une pathologie complexe qui associe à la fois des facteurs environnementaux, génétiques et métaboliques (6). En effet, une alimentation déséquilibrée avec un microbiote altéré, associée à une sédentarité sur un terrain génétique prédisposant, peut induire une accumulation d'énergie stockée dans le foie et dans le tissu adipeux, responsables à terme d'une insulino-résistance et de troubles métaboliques (8). Quand les apports énergétiques dépassent les besoins métaboliques et les capacités d'élimination de l'organisme, les glucides entraînent la formation et l'accumulation de graisse intrahépatique par lipogénése *de novo*. Ainsi le développement de la MASH semble dépendre du type de glucides et de lipides consommés (9). Les acides gras saturés et le fructose semblent avoir un impact plus important sur le foie. L'insulino-résistance présente à la fois dans les muscles, les tissus adipeux et le foie jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la MASLD. Par ailleurs, ces phénomènes induisent un stress cellulaire oxydatif, notamment au niveau du tissu adipeux avec une augmentation de la circulation des acides gras libres, responsable d'une inflammation systémique et d'une aggravation de l'insulino-résistance. Cette insulino-résistance est liée à une augmentation de la prévalence de la MASLD et de sa sévérité (6, 8).

Certains polymorphismes génétiques semblent associés à l'aggravation de la maladie hépatique et au développement du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans la MASH (8, 10). Ainsi, certains polymorphismes, comme le polymorphisme I148M de PNPLA3, le variant E167K du gène TM6SF2, le variant rs641738 de MBOAT7 ou P446L de GCKR, seraient associés à une aggravation des lésions hépatiques ou une augmentation du risque cardiovasculaire, tandis que d'autres variants de gènes auraient plutôt un rôle protecteur comme pour HSD17B13 ou MARC1.

Des études de plus en plus nombreuses suggèrent également un rôle du microbiote intestinal (11). La dysbiose intestinale semble associée à la modulation des réponses immunitaires locales et à une altération de l'intégrité de la barrière intestinale (augmentation de sa perméabilité et diminution de la sécrétion de mucus) qui, à son tour, altère le métabolisme des acides biliaires secondaires et favorise la translocation des produits bactériens comme les lipopolysaccharides provenant

de bactéries gram-négatives ou encore la production accrue de triméthylamine ou d'éthanol endogène. Ces modifications du microbiote seraient associées à la sévérité des lésions histologiques hépatiques chez les sujets ayant une MASLD (12).

La compréhension progressive de la physiopathologie de la MASH permet le développement de thérapies spécifiques. Les principaux leviers d'intervention susceptibles de prévenir ou de traiter la MASH comprennent, entre autres, une modification des apports alimentaires, une augmentation de l'activité physique, une amélioration de la sensibilité des adipocytes à l'insuline, une inhibition de la lipogénése *de novo*, une augmentation du métabolisme oxydatif hépatique et une limitation de l'inflammation, de la mort cellulaire et de la fibrogénése hépatique (3). Les analogues d'hormones peptidiques (FGF-19, FGF-21, du glucagon-like peptide-1, du GIP, du glucagon...) et les ligands des récepteurs nucléaires (ciblant les PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , les récepteurs β des hormones thyroïdiennes et les récepteurs X farnésioïde) sont également des cibles thérapeutiques prometteuses affectant de multiples voies métaboliques et ayant de possibles effets bénéfiques sur le foie.

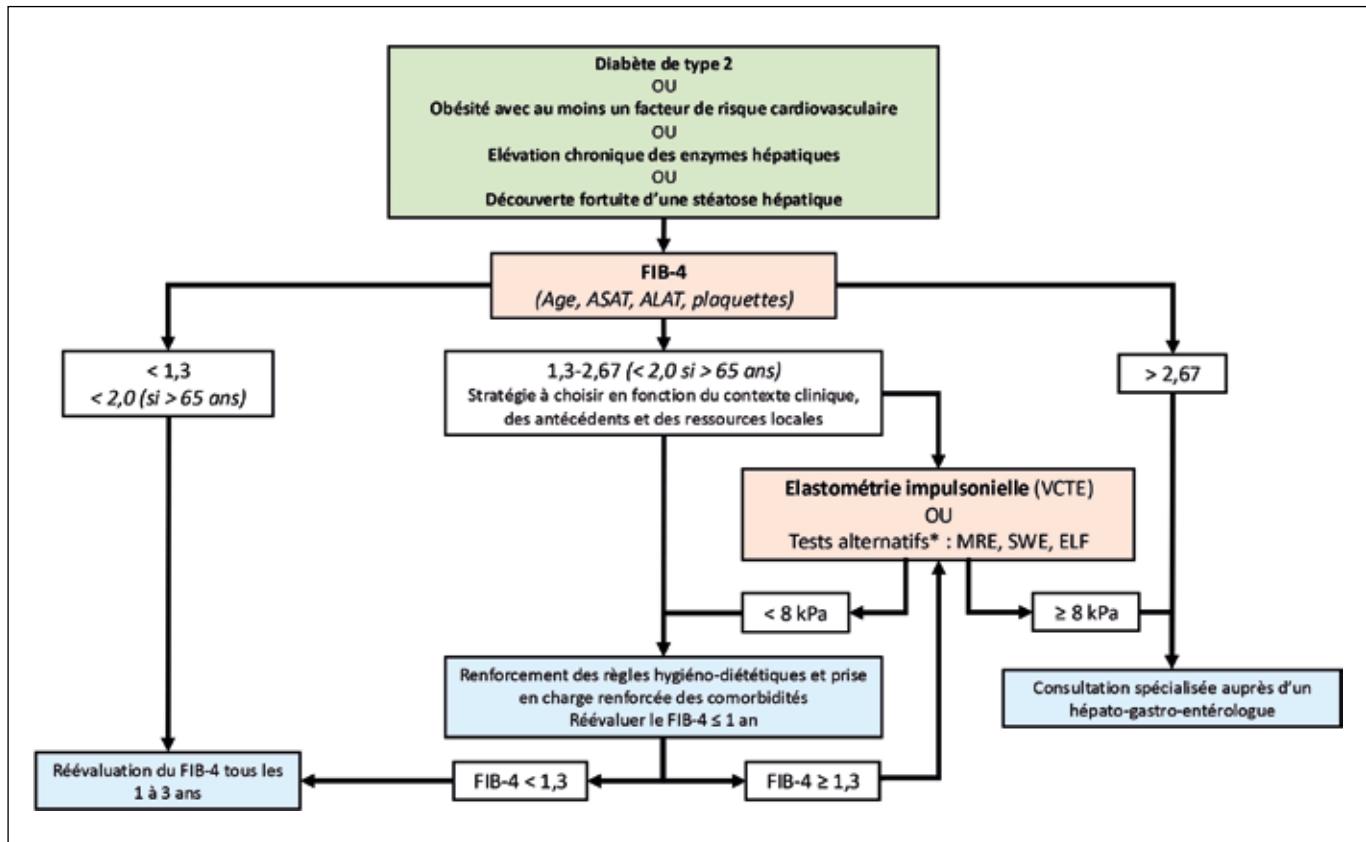
Dépistage de la fibrose avancée

La sévérité de la fibrose hépatique représente le principal facteur pronostique dans la MASLD. Cette fibrose doit donc être dépistée et évaluée précocement et précisément notamment dans les populations à risque. Dans ses dernières recommandations (3), l'EASL, en association avec l'EASD et l'EASO, propose un algorithme de dépistage et d'évaluation de la fibrose avancée en utilisant les tests non invasifs, au sein des 3 principaux groupes à risques : les patients diabétiques de type 2, les patients en situation d'obésité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire et les patients avec une élévation chronique des enzymes hépatiques (figure 1). Cet algorithme séquentiel, relativement simple et facile à mettre en place en pratique clinique, peut aussi être appliqué en cas de découverte fortuite d'une stéatose hépatique. Il permet notamment de stratifier les individus dans des parcours de soins cliniques (par exemple, médecin généraliste, diabétologue, hépatologue...) en fonction de leur risque de développer des complications hépatiques. En effet, dans une étude multicentrique internationale, l'utilisation du FIB-4 puis du VCTE dans un algorithme séquentiel permettait de stratifier avec précision les patients atteints de MASLD en fonction de leur risque de complications hépatiques (13). Ces tests non invasifs sont des alternatives à la biopsie du foie, invasive et à risque, pour l'identification des patients nécessitant une prise en charge spécialisée.

Par ailleurs, la présence d'une stéatohépatite hépatique est indirectement liée au pronostic car elle constitue le principal moteur de fibrogénése hépatique. En effet, dans une cohorte d'histoire naturelle de 445 individus avec un suivi moyen de 4,9 ans entre les biopsies hépatiques appariées du NASH CRN, l'amélioration du score NAS au fil du temps était associée à la régression de la fibrose, tandis que l'aggravation du score NAS était associée à la progression de la fibrose (14). La résolution de la stéatohépatite paraît donc

Figure 1 : Algorithme d'évaluation non invasive du risque de fibrose avancée chez les patients présentant des facteurs de risque métabolique ou des signes de MASLD, selon les recommandations de l'EASL-EASD-EASO de 2024 (3)

Cette stratégie vise à identifier les patients à risque de développer des complications hépatiques de la MASLD



un facteur important à prendre en compte pour diminuer la fibrose hépatique. Cependant, bien que de nombreux projets de recherche prometteurs sont en cours, il n'existe à l'heure actuelle pas de tests non invasifs validés pour évaluer cette inflammation intrahépatique.

Prise en charge de la MASLD

De par la complexité de la physiopathologie et les multiples comorbidités de la MASLD, sa prise en charge doit être multidisciplinaire et coordonnée, afin de couvrir toutes les composantes de la maladie (figure 2) (3, 6, 7). La régression de la fibrose étant associée à une diminution du risque de complications hépatiques, l'objectif en accord avec les recommandations des sociétés savantes d'hépatologie (EASL et AASLD) de diabétologie (EASD) et de nutrition (ESPEN et EASO), est de réduire à la fois l'activité de la maladie mais aussi la stéato-hépatite pour induire, si possible, une régression de cette fibrose hépatique. Pour ce faire, il est indispensable, en collaboration avec les diabétologues, les médecins nutritionnistes, les diététicien(ne)s, les psychologues, les kinésithérapeutes, les coaches d'APA d'améliorer les règles hygiéno-diététiques, d'optimiser les traitements des comorbidités et notamment du diabète de type 2, et d'envisager, si

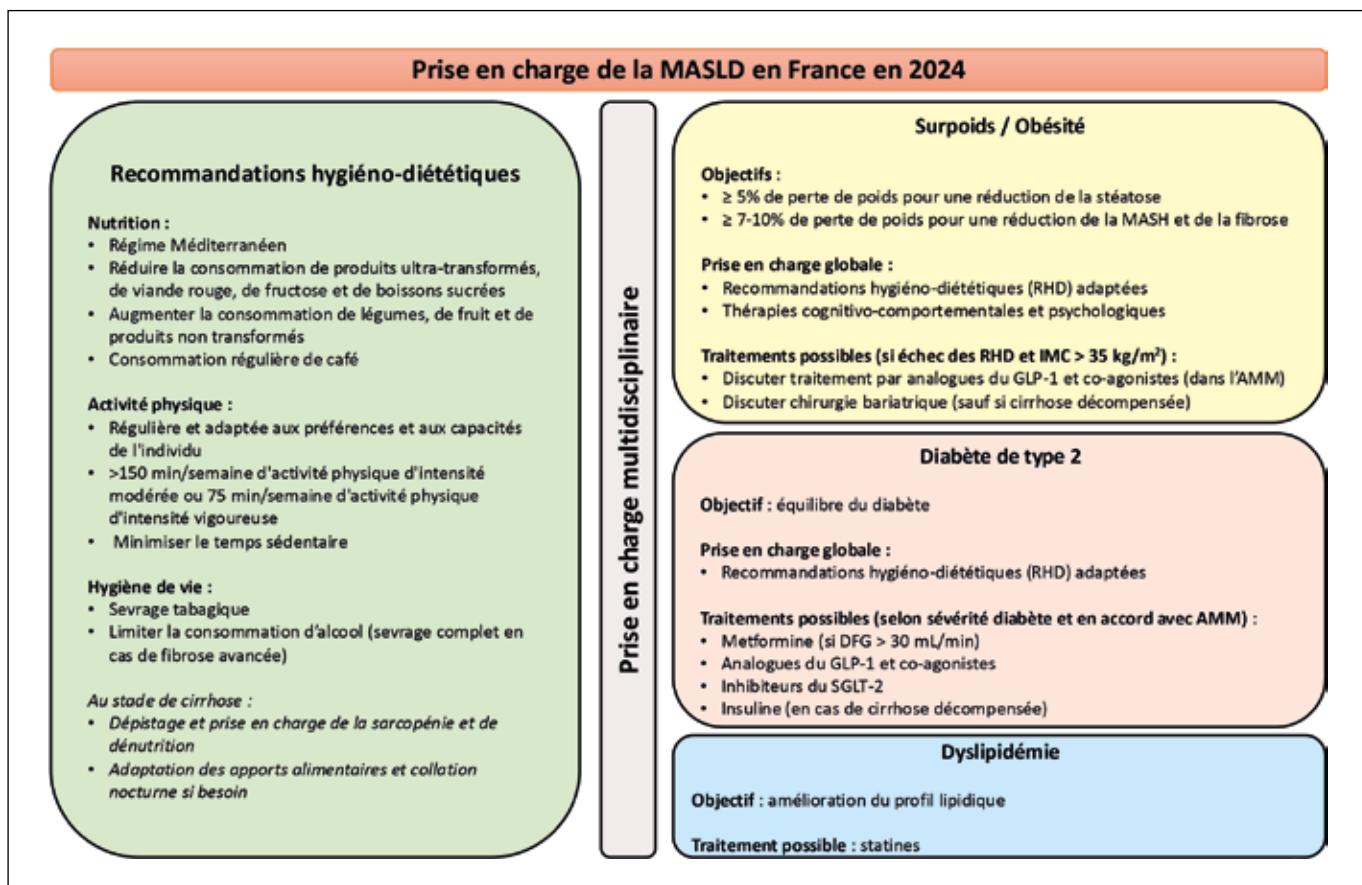
besoin pour les patients en situation d'obésité ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$), un traitement spécifique ou une chirurgie bariatrique. Bien qu'aucun traitement n'ait pour l'instant d'AMM en France dans la MASLD, de nombreux essais cliniques sont ouverts et en cours d'inclusion.

Prise en charge hygiéno-diététique dans la MASLD

La modification des règles hygiéno-diététiques représente la pierre angulaire de la prise en charge de la MASLD. L'un des objectifs principaux est la perte de poids (3, 6, 7). Cette recommandation proposée à la fois par l'EASL-EASD-EASO, par l'AASLD et par l'ESPEN, fait suite aux résultats d'un essai interventionnel rigoureux avec des critères histologiques qui suggérait qu'une réduction du poids corporel de $\geq 5\%$ est nécessaire pour réduire la stéatose, de 7-10 % pour améliorer l'inflammation, et de $\geq 10\%$ pour améliorer la fibrose hépatique (15). Cette perte de poids doit être rigoureusement encadrée par une équipe multidisciplinaire (3, 6, 7). Cependant, peu de patients parviennent à atteindre ces objectifs et à maintenir une perte de poids au long cours. Un suivi adapté, régulier et au long cours, est indispensable pour maintenir la perte de poids dans le temps. Dans une étude de cohorte observationnelle, 32 % des patients atteints de MASLD qui étaient initialement en surpoids ou en situation d'obésité, ont perdu $\geq 5\%$ de leur poids à un moment ou à un autre du suivi, mais seulement 25 % ont maintenu une perte

Figure 2 : Prise en charge de la MASLD en France en 2024
 (d'après les recommandations de l'EASL (3), de l'AASL (6) et de l'ESPEN (7))

Le choix recommandé des traitements pharmacologiques chez les personnes atteintes de MASLD/MASH, dépend des comorbidités et du stade de gravité de la maladie



GLP1 : agoniste du récepteur du peptide 1 de type glucagon ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RHD : règles hygiéno-diététiques ; SGLT-2 : sodium/glucose co-transporteur 2 ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; LDL : lipoprotéines de faible densité ; IMC : indice de masse corporelle ; HbA1c : héoglobine glyquée.

de poids de ≥ 5% (16). Des essais contrôlés randomisés à plus long terme (à plus de 2 ans) sur les interventions liées au mode de vie, sont nécessaires pour mieux appréhender et adapter la prise en charge de ces patients.

L'alimentation joue donc un rôle central : une alimentation hypercalorique, trop riche en graisses saturées, en boissons sucrées, en viande rouge, en glucides raffinés ou en fructose, semble associée à une augmentation du risque de progression de la MASLD vers la MASH puis vers la cirrhose. Seul le régime méditerranéen, en limitant les produits ultra-transformés, la viande rouge et les boissons sucrées et en privilégiant une alimentation équilibrée riche en huile d'olive, fruits, légumes, fibres, poissons et céréales, semble réduire la stéatose, la MASH, la progression vers la fibrose et le risque de cancer hépatique. C'est actuellement le seul régime recommandé par les sociétés savantes (3, 6, 7). Il existe trop peu de données concernant l'efficacité d'autres régimes alimentaires pour les recommander pour le moment (régime céto-gène, régime DASH, jeun intermittent).

Concernant l'apport protéique, l'ESPEN recommande que les patients atteints de MASLD/MASH en situation de surpoids ou d'obésité et qui ne suivent pas un régime amincissant hypocalorique, doivent ingérer au moins 1 g/kg (poids corporel ajusté)/j de protéines (7). Ceux qui suivent un régime amincissant hypocalorique doivent, quant à eux, ingérer 1,2 g/kg

(poids corporel ajusté)/j de protéines pour prévenir la perte de masse musculaire (7). Il faut particulièrement être attentif au risque de sarcopénie et de dénutrition au cours de la perte pondérale (7). L'ESPEN et l'AASL suggèrent un enrichissement de l'alimentation par des acides gras polyinsaturés de type Oméga-3, notamment en cas d'hypertriglycéridémie associée, pour améliorer les taux plasmatiques d'enzymes hépatiques et de triglycérides (6, 7). Pareillement, une consommation régulière de café d'au moins 3 tasses par jour, contenant de la caféine ou non, semble améliorer les lésions hépatiques, ralentir la progression de la fibrose et réduire les complications hépatiques (6).

Aucune donnée de la littérature ne permet actuellement de recommander une complémentation spécifique en prébiotiques, en probiotiques, en symbiotiques ou en micronutriments dans la MASLD (3, 7).

Concernant l'activité physique, l'EASL-EASD-EASO, l'ASSLD et l'ESPEN en accord avec l'OMS, recommandent une activité physique régulière et adaptée, d'intensité modérée d'au moins 150 minutes par semaine, ou forte d'au moins 75 minutes par semaine (3, 6, 7). Plusieurs études mettent en évidence une amélioration des lésions histologiques de la MASLD, proportionnellement à l'intensité de l'exercice physique. L'effet semble d'autant plus important quand l'activité physique est associée à des conseils diététiques.

Indications et modalités de la chirurgie bariatrique dans la MASLD

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques et chez les patients éligibles, l'EASL-EASD-EASO, l'AASLD et l'ESPEN considèrent la chirurgie bariatrique comme une option thérapeutique sérieuse permettant d'obtenir une perte de poids durable allant jusqu'à 30 %, une amélioration de la fibrose hépatique, une rémission du diabète de type 2 et une diminution du risque d'évènements cardio-vasculaires et de la mortalité toutes causes confondues (3, 6, 7). L'étude multicentrique BRAVES, ouverte et randomisée, a démontré une résolution histologique de la MASH sans aggravation de la fibrose chez 55 % des patients ayant subi un pontage gastrique de type Roux-en-Y ou une sleeve-gastrectomy après un an de suivi, contre 15 % dans le groupe ayant modifié son mode de vie dans l'analyse intentionnelle (17). Dans cette étude, une amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la MASH après 1 an a été obtenue chez 37 % des patients après un pontage gastrique de type Roux-en-Y et 39 % après une sleeve gastrectomie, contre 23 % après une modification du mode de vie. Par ailleurs, la chirurgie bariatrique améliore également le diabète de type 2 et diminue le risque de complications cardiovasculaires (3). L'absence de perte de poids substantielle après la chirurgie bariatrique semble associée à la persistance de la MASH. Bien que les procédures chirurgicales restrictives (sleeve-gastrectomie) entraînent une perte de poids un peu moins importante que les procédures malabsorptives (by-pass gastrique selon Roux en Y...), les 2 procédures sont recommandées de manière équivalente par l'ESPEN (7).

En France, la chirurgie bariatrique est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS), en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et après discussion et validation collégiale au cours d'une RCP dédiée, chez les patients avec un IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou chez les patients avec un IMC entre 35 et 40 kg/m^2 et une stéatohépatite métabolique (MASH) ou une fibrose hépatique (quel que soit le stade de la fibrose) (18). La stéatose isolée n'est pas une comorbidité retenue pour l'indication de chirurgie bariatrique. La chirurgie bariatrique peut être proposée en cas de cirrhose compensée CHILD-PUGH A, après une discussion au sein d'une équipe multidisciplinaire entraînée comprenant au moins un hépatologue car le risque de complication est très important (3, 18). Elle reste formellement contre-indiquée par toutes les sociétés savantes en cas de cirrhose décompensée (CHILD-PUGH B et C).

Par ailleurs, la chirurgie métabolique peut être proposée en France, selon la HAS, aux patients atteints de diabète de type 2 et qui présentent une obésité de grade I (IMC compris entre 30 et 35 kg/m^2) lorsque les objectifs glycémiques individualisés ne sont pas atteints, malgré une prise en charge médicale, notamment diabétologique et nutritionnelle, incluant aussi une activité physique adaptée, bien conduite, selon les recommandations de bonne pratique actuelles, pendant au moins douze mois (19). Tout comme pour la chirurgie bariatrique, la décision doit être validée au cours d'une RCP dédiée comprenant au moins un diabétologue. Les contre-indications de la chirurgie bariatrique et de la chirurgie métabolique sont les mêmes (19).

Il existe encore trop peu de donnée pour recommander l'endoscopie bariatrique (3). Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces procédures endoscopiques au long cours dans la MASH (Etude ENDONASH - NCT04653311).

Thérapeutiques medicamenteuses dans la MASLD

En 2024, bien que plusieurs classes thérapeutiques semblent prometteuses et sont en cours d'évaluation en phase 3 (tableau 1), aucun médicament n'a encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché en France dans la MASLD.

Tout d'abord, l'optimisation de la prise en charge et les traitements des comorbidités associées à la MASLD (diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie) est un préalable indispensable. Ainsi, en cas de dyslipidémie (notamment de LDL-cholestérol élevé), la prescription d'une statine est recommandée pour prévenir les complications cardio-vasculaires (20). Cette prescription est possible et semble relativement bien tolérée en cas de MASLD (3, 6). Bien que les statines n'aient pas d'AMM spécifique dans la MASLD, plusieurs études cas-contrôle suggèrent que la prise de statines est associée à une réduction du risque de MASLD, de MASH et de fibrose hépatique, ainsi qu'à une diminution du risque de décompensation hépatique, de mortalité et de cancer hépatique chez les personnes atteintes de cirrhose (3). Il n'y a cependant aucune étude randomisée contrôlée permettant de recommander les statines comme un traitement spécifique de la MASLD.

La metformine ou les inhibiteurs du SGLT2, utilisés pour leurs indications respectives, à savoir le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque ou les maladies rénales chroniques, peuvent être utilisés en toute sécurité en cas de MASLD (3, 6). Plusieurs études cas-témoins avec des patients diabétiques de type 2 suggèrent une réduction modérée de la stéatose hépatique et des ALT avec l'empagliflozine (21) et la licogliflozine (22). Des études de phase 4 sont en cours pour évaluer les effets des inhibiteurs du SGLT-2 sur la MASLD chez des patients avec un diabète de type 2.

Pareillement, en accord avec les recommandations de l'EASL et les recommandations de prescriptions de l'ANSM, les analogues des récepteurs du GLP-1 (sémaglutide, liraglutide) ou co-agonistes (tirzepatide...) peuvent être utilisés en toute sécurité en cas de diabète de type 2 ou d'obésité sévère (3, 6). Cependant, bien que plusieurs études suggèrent une amélioration des lésions histologiques de la MASLD chez les patients traités par analogue du GLP-1, ces traitements ne sont pas recommandés et autorisés comme traitement de la MASLD. Comme pour les inhibiteurs du SGLT2, des études cas-témoins ont suggéré que l'exposition aux analogues du GLP1 chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ou d'obésité, est associée à une réduction des complications hépatiques (3). Une étude de phase 3 évaluant spécifiquement l'efficacité du semaglutide dans la MASH F2-F3 est en cours (tableau 1).

Concernant les thérapies spécifiques à la MASLD, seul le RESMETIROM a obtenu une l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en mars 2024. Cet analogue oral des récepteurs bêta-thyroïdiens (β -TRH) ne ciblant que le foie, est spécifiquement destiné à traiter les patients atteints de MASH avec fibrose hépatique modérée ou avancée (correspondant aux stades F2 et F3 de la maladie) associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique régulier et adapté (3). Les hormones thyroïdiennes réduisent la stéatose, inhibent la lipogenèse et limite la fibrogénèse hépatique. Dans un essai thérapeutique international contrôlé randomisé de

Tableau 1 : Molécules actuellement évaluées en phase 3 (ou à venir) dans la MASLD

Molécules	Mécanismes d'action	Phase 3 en cours de développement		Résultats de la phase 2 (phase 3 pour le RESMETIROM)				
		Enregistrement de l'étude en phase 3	Population étudiée en phase 3	Population étudiée en phase 2 (enregistrement de l'étude)	Résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose	Amélioration de la fibrose (≥ 1 stade) sans aggravation de la MASH	Principaux effets notables	Principaux effets indésirables
RESMETIROM	Agoniste des récepteurs β -TRH	Phase 3 (NCT-03900429) (1)	MASH F1b-F2-F3		Oui	Oui	Amélioration du LDL-cholestérol	Diarrhée, nausée
SEMAGLUTIDE	Agoniste des récepteurs au GLP-1	Phase 3 (NCT-04822181)	MASH F2-F3	MASH F2-F3 (NCT-02970942) (2)	Oui	Non	Perte de poids, Amélioration de l'insulino-résistance et des enzymes hépatiques	Nausée, constipation, anorexie, diarrhée, vomissement
SURVODUTIDE	Double agoniste des récepteurs au glucagon et au GLP-1	Phase 3 (NCT-06309992)	MASH F1-F2-F3	MASH F1-F2-F3 (NCT-04771273) (3)	Oui	Non	Perte de poids, Amélioration de la stéatose et des enzymes hépatiques	Nausée, diarrhée, vomissement, asthénie, tachycardie
TIRZEPATIDE	Double agoniste des récepteurs au GIP et au GLP-1	NE	NE	MASH F2-F3 (NCT-04166773) (4)	Oui	Oui	Perte de poids, Amélioration de la stéatose et des enzymes hépatiques	Nausée, diarrhée
LANIFIBRANOR	Agoniste Pan-PPAR	Phase 3 (NCT-04849728)	MASH F2-F3	MASH F1-F2-F3 (NCT-03008070) (5)	Oui	Oui	Amélioration de la dyslipidémie (élévation du HDL-cholestérol et diminution des triglycérides), de l'insulino-résistance et des enzymes hépatiques	Prise de poids, nausée, diarrhée, œdèmes périphériques et anémie
EFRUXIFERMINE	Analogue du FGF-21	Phase 3 (NCT-06215716)	MASH F2-F3	MASH F2-F3 (NCT-04767529) (6)	Oui	Oui	Amélioration de la stéatose, de l'insulino-résistance, des enzymes hépatiques et du profil lipidique Meilleur contrôle glycémique	Diarrhée, nausée
PEGOZAFERMINE	Analogue du FGF-21	Phase 3 (NCT-06318169)	MASH F2-F3	MASH F2-F3 (NCT-04929483) (7)	Oui	Oui	Amélioration de la stéatose, du taux de triglycérides plasmatiques, et des enzymes hépatiques	Diarrhée, nausée, érythème au point d'injection
DENIFANSTAT	Inhibiteur de la FASN	Phase 3 (NCT-06594523)	MASH F2-F3	MASH F2-F3 (NCT-04906421) (8)	Oui	Oui	Amélioration de la stéatose, des enzymes hépatiques Augmentation des triglycérides	Sècheresse oculaire, vertiges, alopecie

NE : étude de phase 3 non enregistrée dans ClinicalTrials.gov au moment de la rédaction

- 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 Feb 8;390(6):497–509.
- Newsome PN, Buchholz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113–24.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25;391(4):311–9.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25;391(4):299–310.
- Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med.* 2021 Oct 21;385(17):1547–58.
- Harrison SA, Frias JP, Neff G, Abrams GA, Lucas KJ, Sanchez W, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Dec;8(12):1080–93.
- Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhouri N, Frias JP, et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegozafermin in NASH. *N Engl J Med.* 2023 Sep 14;389(11):998–1008.
- Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, Kemble G, Bruno Martins E, McCulloch W, et al. Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Dec;9(12):1090–100.

phase 3 incluant 966 patients avec NASH (score NAS \geq 4) fibrosante (stades 1B, 2 et 3) prouvée par biopsie, les doses de 80 mg et de 100 mg de RESMETIROM ont été supérieures au placebo en ce qui concerne la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose hépatique d'au moins un stade, sans différences significatives entre les groupes concernant les effets secondaires (23). Les enzymes hépatiques et les lipides sériques ont également été réduits de manière significative, tandis que les effets sur le contrôle de la glycémie et le poids corporel n'étaient pas significatifs. Bien que son efficacité semble démontrée, il n'y a actuellement pas suffisamment de données sur la durabilité des bénéfices histologiques, sur la prédition individuelle de la réponse, sur les résultats liés au foie et sur la sécurité à long terme (3). Le traitement, nécessitant une évaluation et une autorisation par les Agences Européennes et Françaises du médicament, n'est pas encore disponible en France.

La vitamine E, vitamine liposoluble aux propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, réduirait la lipogénèse de novo et diminuerait la stéatose hépatique (24). Cependant, devant l'absence d'études solides de phase 3 permettant de démontrer son efficacité histologique sur la stéatohépatite et la fibrose hépatique et devant de potentiels des risques à long terme, l'EASL-EASD-EASO ne recommande pas la vitamine E comme traitement de la MASLD (3).

Les acides biliaires comme l'acide ursodesoxycholique (UDCA) ou l'acide obétocholique (OCA), malgré leurs effets hépatoprotecteurs et antioxydants, n'ont pas encore apporté la preuve de leur efficacité dans la MASLD et présentent des effets indésirables invalidants voir sévères (prurit, asthénie...) (3). Des études sont encore en cours notamment avec l'acide 24-norursodesoxycholique (Étude de phase IIb - NCT05083390).

De nombreuses molécules, comme les agonistes Pan-PPAR (lanifibranor), les analogues du FGF-21 (pegozafermin...), les analogues du FGF-19 (aldafermin...), les inhibiteurs du récepteur de la chimiokine CCR2/5 (cenicriviroc...) sont en cours de développement et font l'objet d'étude de phases II ou III actuellement dans la MASH avec des résultats préliminaires intéressants et prometteurs.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs spécifiques de réponse thérapeutique. La réalisation de biopsie hépatique n'est pas souhaitable et n'est pas recommandé par l'EASL. Cependant, les tests non invasifs sont particulièrement intéressants pour le suivi car, dans plusieurs études de cohortes (25), leurs modifications dans le temps semblaient corrélées au risque de complications. Certaines études suggéraient une amélioration de la stéatohépatite en cas de réduction du MRI-PDFF \geq 30 % ou d'une diminution du taux d'ALAT \geq 17 UI/L. À ce titre, l'EASL-EASD-EASO et l'AASLD proposent d'utiliser l'amélioration des ALAT ou la réduction de la graisse intrahépatique mesurée par IRM comme marqueurs d'intérêt pour évaluer la réponse thérapeutique (3, 6). Des études sont encore nécessaires pour mieux moniter la réponse aux traitements.

Conclusion

Les hépatopathies stéatosiques secondaires à un syndrome métabolique, notamment à un diabète de type 2 ou une obésité, sont fréquentes et potentiellement sévères. La physiopathologie complexe de cette atteinte hépatique, comprend à la fois un déséquilibre alimentaire associée à une sédentarité, à un microbiote altéré et à un terrain génétique prédisposant, qui peut induire une accumulation d'énergie stockée sous forme de graisse dans le foie et dans le tissu adipeux, responsables à terme d'une insulino-résistance et de troubles métaboliques. Une prise en charge nutritionnelle et une activité physique régulière et adaptée, permettant une perte de poids d'au moins 5 %, constituent la pierre angulaire de la prise en charge de la MASLD. L'optimisation de la prise en charge médicamenteuse ou non et des comorbidités (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie) est indispensable pour limiter le développement et la progression de la maladie. Avec des résultats significatifs sur la MASH et la fibrose hépatique, le resmetirom, analogue oral des récepteurs béta-thyroïdiens (β -TRH) autorisé par la FDA aux États-Unis depuis mars 2024 en cas de MASH avec fibrose F2 ou F3, est un traitement prometteur nécessitant une évaluation et une autorisation par les Agences Européennes et Françaises du médicament. De nombreuses autres molécules prometteuses sont en cours de développement dans des études de phase 2 et 3.

Remerciements : Je remercie le Professeur Jérôme BOURSIER (Service d'hépato-gastro-entérologie et oncologie médicale, CHU d'Angers) pour sa confiance, son soutien et ses précieux conseils.

Références

1. 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 Dec;79(6):1542–56.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep;81(3):492–542.
4. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793–801.
5. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851–61.
6. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797–835.

7. Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr.* 2023 Jun;42(6):987–1024.
8. Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2024 Dec 13 [cited 2024 Dec 17]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858724003188>
9. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;18(11):770–86.
10. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):268–79.
11. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;17(5):279–97.
12. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):764–75.
13. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol.* 2022 May;76(5):1013–20.
14. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1912565.
15. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):367–378.e5; quiz e14–15.
16. Malespin MH, Barratt AS, Watkins SE, Schoen C, Tincopa MA, Corbin KD, et al. Weight Loss and Weight Regain in Usual Clinical Practice: Results From the TARGET-NASH Observational Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;20(10):2393–2395.e4.
17. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2023 May 27;401(10390):1786–97.
18. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2^e et 3^e niveaux. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 - Rapport d'évaluation. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303025/fr/chirurgie-metabolique-traitement-chirurgical-du-diabete-de-type-2-rapport-d-evaluation
20. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1916–22.
21. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1801–8.
22. Harrison SA, Manghi FP, Smith WB, Alpenidze D, Aizenberg D, Klarenbeek N, et al. Licoglitiflozin for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med.* 2022 Jul;28(7):1432–8.
23. 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 Feb 8;390(6):497–509.
24. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1675–85.
25. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2022 May;75(5):1235–46.

5

Les cinq points forts

- La physiopathologie de la MASLD, associe déséquilibre alimentaire, sédentarité, microbiote altéré et terrain génétique prédisposant, entraînant une accumulation de graisses dans le foie et une expansion du tissu adipeux, responsables d'une insulino-résistance et de troubles métaboliques.
- L'amélioration des règles hygiéno-diététiques représente la pierre angulaire de la prise en charge de la MASLD.
- L'optimisation du traitement des comorbidités métaboliques (diabète, dyslipidémie et obésité) est indispensable pour limiter la survenue et la progression de la MASLD.
- La chirurgie bariatrique est une option thérapeutique permettant d'obtenir une amélioration des lésions histologiques de la MASH, après échec des mesures hygiéno-diététiques.
- Deux nouvelles classes thérapeutiques ont montré leur efficacité dans des études de phase 3 incluant des patients avec MASH : les analogues oraux des récepteurs béta-thyroïdiens (β -TRH), et les agonistes GLP1 ; leur AMM est en attente.



COLOPROCTOLOGIE





COLOPROCTOLOGIE



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Toxine botulinique en coloproctologie

Véronique VITTON (Marseille)

● Question 1

Concernant la toxine botulinique (TB) :

- A. Elle agit sur les muscles lisses ou striés par une toxicité directe.
- B. Il existe actuellement 7 sérotypes utilisés en thérapeutique.
- C. Elle a une action généralement réversible en 12 à 24 mois.
- D. Elle a des autorisations de mise sur le marché (AMM) dans toutes les indications gastroentérologiques en dehors de l'incontinence anale.
- E. Elle n'a aucune AMM en gastroentérologie quelle que soit l'indication.

1 seule
réponse
exacte

● Question 2

Concernant les injections de TB pour le traitement de la fissure anale :

- A. Le dosage minimal à injecter est de 100 U.
- B. Les injections doivent être réalisées au niveau des 4 quadrants du canal anal.
- C. Elles doivent être répétées toutes les 8 semaines jusqu'à cicatrisation.
- D. Elles peuvent désormais être proposées d'emblée en 1re intention.
- E. Elles sont recommandées en 2^e intention après échec du traitement médical avant recours à la chirurgie.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

Dans le traitement de la dyschésie :

- A. L'objectif de l'injection de TB est d'induire la relaxation du sphincter anal externe et/ou du muscle pubo-rectal.
- B. La dose habituellement injectée est de 200 U.
- C. L'injection doit être précédée de la réalisation d'un électromyogramme sphinctérien.
- D. L'injection doit systématiquement être associée à une rééducation par biofeedback.
- E. Les injections de TB ne concernent que les patients atteints de pathologies neurologiques.

1 seule
réponse
exacte

→ Violences sexuelles et anus : de la description au guide pratique médico-légal

Anne-Laure IMBERT TARRERIAS (Paris)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Un enfant de 9 ans se présente en consultation de proctologie avec sa mère pour des condylomes anaux. Les parents sont en procédure de divorce et la mère craint des violences sexuelles. Que faites-vous ?

- A. Vous faites une déclaration au procureur pour maladie sexuellement transmissible car vous suspectez fortement des violences sexuelles.
- B. Vous faites un frottis anal et demandez un typage du papillomavirus au laboratoire.
- C. Vous rédigez un certificat médical initial décrivant des lésions condylomateuses anales suspectes de transmission sexuelle et vous le remettez à la mère.
- D. Vous examinez l'enfant et recherchez des verrues vulgaires au niveau des ongles, des coudes. Vous évaluez la date d'apparition des lésions au niveau anal. Vous prenez avis sans retard auprès d'un collègue proctologue spécialisé en cas de doute.
- E. Vous prescrivez de l'Aldara et rassurez la mère.

● Question 2

Une jeune femme de 25 ans vous consulte pour des douleurs anales au lendemain d'une soirée bien arrosée et une amnésie partielle de la soirée. Elle signale des saignements associés. Votre examen proctologique retrouve une fissure latérale. Que faites-vous ?

- A. Vous prescrivez une pommade cicatrisante, un régulateur du transit et lui proposez de revenir en consultation si elle n'est pas soulagée.
- B. Vous expliquez à la patiente qu'il est trop tard pour effectuer des recherches de toxiques mais vous lui conseillez d'en parler à ses proches.
- C. Vous conseillez à la victime de consulter une unité médico judiciaire dans les 15 jours.
- D. Vous prescrivez un bilan sanguin avec une recherche de toxiques.
- E. Vous rédigez un certificat médical initial descriptif avec une ITT. Vous conseillez à la patiente de porter plainte en quittant le cabinet auprès de la police qui se chargera de saisir une prise en charge en unité médico-judiciaire.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Vous recevez un appel de la police judiciaire vous informant de la réquisition du dossier médical concernant Monsieur X que vous avez rencontré en consultation de proctologie il y a 5 ans. Que faites-vous ?

- A. Je regarde mon compte rendu de consultation, je modifie mon courrier adressé au médecin traitant pour y apporter plus de précisions.
- B. J'appelle le patient pour lui demander s'il est d'accord que je transmette son dossier à la police judiciaire.
- C. Je refuse de transmettre mon dossier médical, j'explique au policier que je ne déroge pas au secret médical.
- D. Je fixe un rendez-vous à la police judiciaire et leur indique qu'ils doivent venir avec un représentant de l'Ordre des médecins. En présence de ce représentant, je transmets les pièces du dossier médical sous enveloppe pour une mise sous scellés.
- E. Je me fais assister d'un avocat pour les démarches.

1 seule réponse exacte

→ Tout savoir sur la rééducation abdomino-périnéale

Damien SOUDAN (Saint-Herblain)

1 seule
réponse
fausse

● Question 1

Dans le cadre de la rééducation des troubles fonctionnels de la défécation :

- A. Aucun examen complémentaire n'est recommandé pour le diagnostic d'un trouble fonctionnel dyssynergique de la défécation.
- B. La rééducation anorectale améliore les symptômes à court terme.
- C. L'efficacité de cette rééducation est maintenue dans le temps.
- D. Le recours à l'électrostimulation n'est pas recommandé.
- E. Le biofeedback manométrique ou électromyographique sont équivalents.

● Question 2

Concernant la rééducation de l'incontinence fécale :

- A. La rééducation permet d'améliorer les forces résistives par renforcement des fibres musculaires de type I et de type II.
- B. La rééducation permet d'améliorer les symptômes d'impériosités.
- C. La rééducation anorectale n'est pas indiquée en cas d'échec du traitement médical.
- D. L'électrostimulation fonctionnelle est indiquée dans la prise en charge rééducative de l'incontinence fécale.
- E. La réalisation d'auto-exercices est recommandée.

1 seule
réponse
fausse

● Question 3

Concernant la rééducation du postpartum :

- A. La rééducation anopérinéale est prise en charge à 100 % chez toutes les femmes en postpartum.
- B. Le bénéfice d'une rééducation anopérinéale est démontré chez toutes les femmes en postpartum.
- C. La rééducation anopérinéale multimodale améliore les symptômes anorectaux dans leur ensemble chez les patientes ayant une LOSA.
- D. La rééducation anopérinéale, même débutée tardivement, est efficace sur l'incontinence anale du postpartum.
- E. Le bénéfice de l'électrostimulation est incertain dans la rééducation anopérinéale du postpartum.

→ **Place de la chirurgie dans la constipation de transit réfractaire au traitement médical**

Guillaume MEURETTE (Genève - Suisse)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

Quelle est l'intervention chirurgicale de référence pour le traitement de l'inertie colique :

- A. La colectomie sigmoïdienne.
- B. La colectomie totale.
- C. La colo-proctectomie totale.
- D. La colectomie droite.
- E. La colectomie gauche étendue.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

Quel examen ne figure pas dans le bilan standard d'une constipation chronique réfractaire au traitement médical :

- A. La coloscopie.
- B. Le temps de transit colique.
- C. La scintigraphie de vidange gastrique.
- D. La défeco-IRM.
- E. La manométrie anorectale.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Quelle approche opératoire n'a pas sa place dans le traitement de la constipation réfractaire :

- A. La colectomie totale.
- B. La cœcostomie endoscopique.
- C. La neuromodulation sacrée.
- D. L'intervention de Malone chirurgicale.
- E. La colectomie subtotale.

→ **Dépistage de la dysplasie anale et du carcinome épidermoïde du canal anal**

Isabelle ETIENNEY (Paris)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

Le cancer épidermoïde anal est lié :

- A) A un HPV16 dans 100 % des cas.
- B) A un HPV16 ou 18 dans plus de 80 % des cas.
- C) A un HPV-HR dans 75 % des cas.
- D) Majoritairement à un HPV6.
- E) A un HPV6 ou HPV11 dans plus de 80 % des cas.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

Le risque de cancer épidermoïde du canal anal dans la population vivant avec le VIH :

- A) Est multiplié par trois.
- B) Ne concerne que le sous-groupe des hommes ayant des rapports avec des hommes.
- C) Ne concerne que les hommes de plus de 60 ans.
- D) Est multiplié par trente.
- E) N'est pas lié à une infection par un HPV.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Le dépistage des lésions anales intra épithéliales en France :

- A) Repose sur l'examen clinique annuel.
- B) Prévoit une anuscopie de haute résolution uniquement pour des frottis HSIL.
- C) Est recommandé chez les hommes vivant avec le VIH à partir de 45 ans.
- D) Repose sur la cytologie anale associée à la recherche d'HPV-HR.
- E) Repose sur un test HPV16 anal tous les 5 ans.

Violences sexuelles et anus : de la description au guide pratique médico-légal

 Anne-Laure IMBERT TARRERIAS

 6 rue de Sontay - 75116 Paris - Clinique du Trocadéro Paris - Hôpital Américain de Paris (France)
 Anne-laure@tarrerias.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier les lésions traumatiques sexuelles anales de l'adulte et les particularités pédiatriques
- Connaître les examens paracliniques à prescrire
- Savoir signaler à l'autorité judiciaire en cas d'abus sexuel
- Savoir répondre à une réquisition judiciaire

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Viol, abus sexuel, fissure anale, certificat médical

ABRÉVIATIONS

UMJ : Unité Médico Judiciaire

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

ONDPR : Observatoire National de la Délinquance et des Réponses Pénale

INED : Institut National d'Étude Démographique

ITT : Incapacité totale de travail

Introduction

L'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) et l'ONDPR (Observatoire National de la Délinquance et des Réponses Pénale) ont mené une enquête dite « cadre de vie et sécurité », qui estime que 213 000 personnes adultes (entre 18 et 75 ans) déclarent en 2018-2019 avoir été victimes de violence sexuelle au cours de l'année précédente, ce qui représente 0,6 % de la population. Les femmes représentent la grande majorité des victimes : 86 % des cas.

En 2021, le ministère de l'Intérieur a enregistré 64 000 plaintes pour fait de violence sexuelle.

Enfin l'INED (Institut National d'Étude Démographique) indique en 2015 que 580 000 femmes et 197 000 hommes ont déclaré avoir subi des agressions sexuelles (hors viol) au cours de leur vie. En ce qui concerne le viol, 62 000 femmes et 2 700 hommes déclarent avoir subi un viol au cours de la dernière année de l'enquête.

Enfin l'étude de l'observatoire des violences faites aux femmes (halo 2020) montre que chaque année environ 93 000 femmes adultes sont victimes de viol ou tentative de viol.

Trente pour cent des violences sexuelles ont lieu en milieu intrafamilial.

Place du gastroentérologue dans les démarches après violence

La proctologie est exercée par les gastro-entérologues avec une formation désormais obligatoire des internes de gastro-entérologie par le biais de MOOC organisés par la SNFCP. De fait, tout gastro-entérologue peut être sollicité, soit directement par une victime, soit dans le cadre de réquisitions judiciaires sous le contrôle d'un juge d'instruction ou du procureur de la République, bien que la justice préfère s'adresser habituellement à un expert judiciaire.

Parfois, c'est au décours d'un examen proctologique pour des douleurs pelviennes que la victime va s'exprimer et décrire les violences dont elle a fait l'objet. Dans ce cas le gastro-entérologue a le devoir d'écouter la victime et de l'aider dans ses démarches.

Le cadre médico-légal en France est parfaitement défini pour cette prise en charge. Il diffère si la victime est mineure ou majeure, si la victime est autonome ou sous tutelle.

En France, il existe des unités médico-judiciaires (UMJ) dans la plupart des départements. Ces UMJ, dirigées par des médecins légistes, sont adaptées à la prise en charge d'une victime dans les heures qui suivent les violences déclarées. Les autorités s'adressent le plus souvent à elles pour cette prise en charge. En revanche, l'examen proctologique, et en particulier l'anuscopie, n'est pas forcément maîtrisé dans toutes les UMJ et on peut regretter que bien souvent le proctologue soit missionné longtemps après les actes de violence. Les UMJ ont l'avantage de connaître les contraintes et les démarches médico-légales. Elles disposent du matériel nécessaire aux prélèvements à effectuer chez la victime, mais également d'un environnement psychologique très aidant pour les victimes et sont en lien avec différentes associations. Il pourra également y être proposé une contraception d'urgence et une prophylaxie post-exposition au VIH et au VHB dans les 48 heures suivant l'agression.

Quelle que soit la situation, la prise en charge d'une victime impose la rédaction d'un certificat médical dans des conditions de rédaction qu'il faut maîtriser. Il faut savoir tenir compte de situations particulières de la victime, idéalement une incapacité temporaire de travail sera évaluée et enfin la victime doit être aidée et orientée vers les différentes structures de prise en charge.

Ce texte a pour objectif de vous aider lorsque vous êtes en présence d'une victime ou si vous êtes requis par une autorité judiciaire.

Quelles sont les lésions anales traumatiques ?

L'UMJ de l'Hôtel-Dieu à Paris a publié une étude observationnelle rétrospective (1) sur 4 ans concernant les hommes victimes de viol ou de viol suspecté de plus de 15 ans entre 2018 et 2021.

Sur cette période, 54 801 victimes ont été examinées à l'UMJ de l'Hôtel Dieu, dont 2 356 étaient victimes de violences sexuelles (4,3 %). Parmi elles, 295 étaient des hommes (12,5 %), dont 85 (28,8 %) mineurs de moins de 15 ans, exclus de l'étude. Les 2 061 femmes ont également été exclues, dont 290 (14,1 %) mineures de moins de 15 ans.

Au total, 200 victimes de viol ou de viol suspectées ont été retenues, et les lésions anales retrouvées dans les heures ou jours qui suivent le viol, décrites.

Les victimes ont été examinées avec une durée médiane de 1 jour après le viol. Un examen anogénital a été réalisé sur 187 victimes, 83 décrivant une pénétration anale réceptive. Parmi celle-ci, seules 37 % des personnes examinées avaient des lésions :

- fissures anales
- hématomes
- blessures superficielles
- 2 brèches rectales ayant nécessité une réparation chirurgicale : une par pénétration de l'avant-bras et l'autre par pénétration par une branche d'arbre.

Il est important de comprendre que ces lésions ne sont pas spécifiques d'un viol et peuvent être constatées après un rapport anal consenti (2). Il est d'usage, devant une fissure anale de considérer une localisation latérale comme compatible avec un traumatisme, la fissure anale typique en lien avec la constipation étant classiquement antérieure ou postérieure. Néanmoins il faut savoir évoquer un diagnostic différentiel tel que : la lésion anale de maladie de Crohn, le cancer du canal anal, les maladies infectieuses... Par ailleurs, une pénétration anale traumatique peut parfaitement laisser aussi une fissure antérieure ou postérieure. Là aussi c'est un dogme qui n'est pas retrouvé dans les lésions décrites par les UMJ.

Les lésions anales étaient le plus souvent visibles lorsque l'examen anogénital était précoce, avec une différence statistique si l'examen était réalisé dans les 48 premières heures.

L'examen anogénital doit être complété par un examen clinique général à la recherche d'autres lésions corporelles comme des hématomes, des griffures, des plaies...

Avec l'accord de la victime, il est souhaitable d'effectuer des photos de chaque lésion pour les annexer au certificat médical initial. L'état psychologique de la victime doit être décrit ainsi que ses éventuels antécédents qui pourraient constituer des circonstances aggravantes. Les prélèvements pour les IST, la recherche de sperme, les analyses génétiques et les analyses toxicologiques sont importantes et doivent être réalisées en UMJ à des fins judiciaires.

Les circonstances aggravantes en France

L'étude de l'Hôtel-Dieu relevait des circonstances aggravantes lors des viols chez 40,5 % des victimes (tableau 1).

La loi française a ajouté la vulnérabilité économique ou sociale comme une circonstance aggravante le 3 août 2018 (3).

Problématique particulière des drogues

L'étude de l'UMJ de l'Hôtel-Dieu montre que 64 % des victimes avaient consommé volontairement des substances psychoactives ayant facilité l'agression. Il s'agissait d'une consommation d'alcool chez 53,5 % (dose moyenne de 60 g) parfois associée à la consommation de substances illicites dans 14 % des cas. Une consommation exclusive de drogues, sans alcool, était déclarée par 24,5 % des victimes : cannabis (16 %), cocaïne (3 %), 3-methylmethcathinone (3MMC) (2,5 %), acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) ou gamma-butyrolactone (GBL) (1,5 %), méthylénedioxyméthamphétamine (MDMA) (1,5 %), poppers (1,0 %), et autres psychotropes : pregabaline, clonazepam.

La France est le pays d'Europe où la proportion de jeunes déclarant consommer du cannabis est la plus forte 21,8 % (4).

Dans 7 % des cas, la consommation volontaire était dans le cadre d'une pratique de chem-sex (absorption volontaire de substances psychoactives lors de rapports sexuels) ou

Tableau 1 : Circonstances aggravantes en cas de viol

Circonstances aggravantes	Nombre de victimes (%)
Acte entraînant une mutilation ou invalidité permanente	2 (1.0)
Acte sur mineur de moins de 15 ans	Exclus de l'étude
Vulnérabilité physique ou psychique de la victime	17 (8.5)
Vulnérabilité économique et sociale de la victime	18 (9.0)
Acte commis par un ascendant détenteur de l'autorité	1 (0.5)
Acte commis par une personne qui abuse de son autorité	6 (3.0)
Acte commis par plusieurs personnes	28 (14.0)
Acte commis avec menace ou usage d'une arme	4 (2.0)
Contact avec l'auteur par le biais de réseau électronique	Non rapporté dans l'étude
Plusieurs victimes et autres viols	0 (0.0)
Acte commis par l'époux ou conjoint	4 (2.0)
Acte commis sous influence de drogue	Non rapporté dans l'étude
Acte commis sur une personne prostituée	14 (7.0)
Présence de mineur lors de l'acte de violence	0 (0.0)
Viol sous drogues facilitant le sexe	Suspicion : 82 (41.0) **

** Soixante-trois pour cent des victimes expliquent avoir été violées mais 37 % le suspectent seulement, en raison de l'amnésie en lien avec les substances.

slam-sex (variante avec injection intraveineuse). En France, une victime qui dépose plainte pour viol dans un contexte de chem ou slam sex n'est pas poursuivie pour consommation de substance illicite. Néanmoins, en pratique, pour la police judiciaire, il est en effet parfois complexe d'identifier ce que la victime a pu consentir, et ce que l'agresseur a pu comprendre du consentement de la victime. Pour autant, ne pas respecter un changement d'avis pendant un acte sexuel au départ consenti ou avoir dépassé des limites posées par la victime reste considéré comme une violence sexuelle indépendamment de la consommation de substance par le ou les partenaires.

Lorsqu'il est suspecté une agression sexuelle facilitée par les substances (soumission chimique), des prélèvements à la recherche de toxiques doivent être réalisés au plus tôt (élimination selon les substances de quelques heures à quelques jours). Ces prélèvements coûteux ne seront pris en charge qu'en UMJ, avec un environnement judiciaire précis. Le proctologue doit savoir adresser sa victime vers les autorités judiciaires (voir modalités ci-dessous) : la victime ne doit pas quitter votre bureau avec des ordonnances de prélèvements, mais doit être adressée à l'UMJ la plus proche.

L'examen proctologique d'une victime à distance des violences

Le plus souvent la victime arrive chez le proctologue bien après les faits. En l'absence de description et de photos effectuées précocement en UMJ ou par tout autre médecin, on ne pourra qu'évoquer d'éventuelles conséquences physiques comme l'hypertonie anale ou l'asynergie voire au contraire l'hypotonie anale. Mais ces lésions ne sont encore une fois pas spécifiques de viol. La situation caractéristique

d'une jeune fille qui n'a jamais accouché ou d'un jeune homme sans aucun antécédent chirurgical anal qui se présente avec une rupture du sphincter anal interne et/ou externe est une situation rare mais qui doit faire l'objet d'examens complémentaires (IRM et échoendoscopie) visant à décrire les lésions. Ces examens permettent également d'estimer les conséquences sur la vie future de la victime de ces lésions et doivent être réalisés pour permettre secondairement d'évaluer le préjudice de la victime. L'évaluation du dommage corporel fait l'objet d'une mission dite Dintilhac durant laquelle l'expert n'aura à sa disposition que les examens réalisés auxquels il va associer l'examen de la victime. Dans ces conditions, tous les examens complémentaires réalisés en amont vont permettre à la victime d'aller en expertise avec un maximum d'éléments.

Dans cette situation, il convient de rechercher des symptômes pouvant évoquer des lésions anales post-traumatiques comme des douleurs à la selle après les violences ou des rectorragies. On peut récupérer d'éventuelles prescriptions ou comptes-rendus d'examens médicaux sur ces périodes douloureuses. Tout doit être fait pour étayer les dires de la victime sans négliger les points négatifs c'est-à-dire les éléments qui permettent d'évoquer l'absence de lésion post-traumatique.

L'expérience montre que la plupart des victimes consulte peu face à des symptômes douloureux persistants, et il est rare que des traitements cicatrisants ou tout simplement des antalgiques soient prescrits pour les soulager. Très souvent les symptômes vont durer plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Ces douleurs doivent être répertoriées et parfaitement décrites dans le certificat médical ou le mémoire de justice lorsque nous sommes missionnés.

Certaines études ont évoqué l'existence de troubles fonctionnels du périnée après les violences sexuelles. Les premières études publiées par le Pr Devroede et par le Pr Anne-Marie Leroy en France en 1995 ont évoqué 40 % d'antécédents d'abus sexuels chez les patientes souffrant de dyschésie alors que seules 10 % des patientes signalaient cet antécédent en l'absence de trouble fonctionnel digestif (5).

Un anisme a été détecté en manométrie chez 39 sur 40 femmes souffrant de troubles fonctionnels digestifs bas et ayant déclaré avoir souffert d'abus sexuel, contre 6 chez les 20 patientes contrôlées sans cet antécédent de violence, avec une différence statistiquement significative (6).

Il est pour autant difficile de faire de l'anisme un marqueur d'antécédent d'abus sexuel. Sur le plan strictement médico-légal, on peut en revanche évoquer l'anisme comme une conséquence pour le faire reconnaître en tant que préjudice pour la victime surtout s'il n'y avait aucun trouble fonctionnel chez la victime avant les faits.

Le cas particulier de l'enfant

Les violences sexuelles chez le mineur de moins de 15 ans sont un cas particulier à la fois sur le plan de la législation puisqu'elles font intervenir des juridictions spécifiques, mais aussi sur le plan des lésions proctologiques puisque le canal anal de l'enfant est immature, très souple et se laisse distendre facilement, ce qui rend plus difficile l'interprétation d'un examen proctologique normal lorsque l'enfant est vu à distance.

En revanche, l'existence de lésions en rapport avec une infection sexuellement transmissible prennent alors toute leur importance : condylomes liés au papillomavirus, vésicules ou ulcération herpétiques ou infections sexuellement transmissibles découvertes lors des prélèvements.

Pour autant les lésions proctologiques doivent être décrites de manière très prudente chez l'enfant.

Les infections à papillomavirus (HPV)

La contamination à HPV chez l'enfant est décrite par Jayasinghe *et al* (7). Le cas particulier médico-légal est clairement précisé. Certains virus à tropisme cutané sont capables de se développer au niveau anal (le type le plus fréquemment retrouvé est l'HPV6 ou 11). C'est pourquoi l'examen général de l'enfant est indispensable car il permet souvent de retrouver des lésions verruqueuses sur les doigts ou les coudes. On évoquera alors une autocontamination (ou contamination horizontale) du canal anal et non plus une contamination par un tiers (ou contamination verticale) laissant suspecter une atteinte vénérienne.

Les lésions liées à HPV apparaissent au plus tard dans les 8 mois suivant la contamination, suivie généralement d'une clairance spontanée du virus. Il convient ainsi de bien préciser la chronologie des faits entre la date des violences supposées et la date d'apparition des lésions.

En pratique médico-légale, le typage du virus a rarement d'intérêt mais de nombreuses erreurs diagnostiques ont conduit à des conséquences familiales dramatiques. Les juges, par précaution, préfèrent séparer l'enfant d'un parent en cas de doute, surtout si un certificat médical est rédigé dans ce sens. Le deuxième avis proctologique arrive souvent tardivement, parfois plusieurs années après. Il faut garder en tête que la vie d'un enfant auprès de son parent n'est que de quelques années, ce qui peut conduire en cas d'erreur diagnostique à des conséquences importantes pour la famille en cause. Ainsi, on peut conseiller, à chaque fois que des lésions condylomateuses d'origine vénérienne sont suspectées chez un enfant, de :

- s'assurer qu'il s'agit bien de lésions à papillomavirus et non pas de simples lichénifications ou de lésions eczématiformes ;

- prendre des photos avec l'autorisation du représentant légal de l'enfant ;
- faire un examen général de l'enfant et rechercher des lésions en particulier au niveau uguéal ;
- ne pas hésiter à prendre l'avis d'un proctologue confirmé. Dans tous les cas le médecin qui va rédiger ce type de certificat doit disposer des connaissances nécessaires et d'un titre lui permettant d'exercer sous sa responsabilité (les consultations réalisées par un interne ou étudiant doivent être validées par un senior).

Les infections à herpès simplex virus (HSV)

Toute lésion vésiculeuse péri anale chez un enfant doit faire l'objet d'un prélèvement s'il n'y a pas de contexte de maladie virale diffuse. La recherche d'herpès simplex de type II doit être réalisée et en cas de présence, couplée à des lésions anogénitales, il convient de dépister des violences sexuelles.

Pour autant, même sur ces lésions il faut rester très prudent en raison des diagnostics différentiels :

- eczéma ;
- herpès simplex de type I ;
- autre virus (varicelle, poxvirus...).

En cas de doute, il convient d'adresser l'enfant à un pédiatre spécialisé en médico-légal. En effet, l'étude américaine de Keogh *et al* (8) montre que sur 20 enfants adressés dans leur service spécialisé pour infection anogénitale à HSV, seul un enfant était victime de violences sexuelles.

Les autres lésions proctologiques de l'enfant évocatrices d'abus sexuel

L'équipe d'urologie américaine d'Anderson *et al* a étudié les symptômes de 1 280 enfants examinés pour abus sexuel (9). Dans 44,7 % des cas aucune anomalie n'a été retrouvée à l'examen génital des enfants. Au niveau anal, il était retrouvé une fissure ou une plaie dans 14,9 % des cas, une diminution du tonus anal dans 10,6 % des cas, une dilatation anale réflexe dans 9,2 % des cas, une congestion veineuse dans 3,8 % des cas et une rectite dans 0,9 %. L'encoprésie n'était présente que chez 2,3 % des enfants, soit moins souvent que dans la population pédiatrique générale.

L'équipe médico-légale d'Angers (10) a examiné une cohorte de 100 enfants qui consultaient pour des troubles digestifs afin de déterminer le type de lésion anale que l'on peut retrouver en l'absence d'antécédents d'abus sexuel. Les enfants avaient moins de 8 ans dans 90 % des cas et moins de 3 ans dans 25 % des cas. Cinquante et une lésions anales ont été observées et il s'agissait dans 59 % des cas de fissure anale, dans 15,7 % des cas de marisque et dans 5,8 % des cas de congestion veineuse. Aucune dilatation anale ou hypotonie sphinctérienne, pas de laceration anale ou d'hématome n'ont été retrouvés. Les auteurs concluent que l'existence de telles lésions chez un enfant doit faire suspecter un abus sexuel.

En pratique, le seul examen proctologique ne permet pas d'affirmer l'existence ou l'absence d'abus sexuel. Dans ces dossiers difficiles, médico-légaux, à portée familiale très importante, il convient d'être prudent, de travailler en équipe, en collaboration avec l'instruction dont le médecin doit absolument avoir connaissance. Rapporter des lésions aux circonstances peut aider à déterminer la compatibilité

avec les dires. On peut prendre l'exemple d'un enfant qui souffre de lésions condylomateuses périanales. Le diagnostic d'inceste a été à tort posé par le médecin traitant, confirmé par l'interne de dermatologie du CHU, sans validation par un senior, ayant conduit à une séparation de l'enfant et du père. L'interrogatoire simple de la maman et l'analyse du carnet de santé va révéler une poussée de verrues vulgaires au niveau des coudes et unguérales dans les mois précédents la description des lésions anales, alors même que l'enfant était séparé de son père depuis plus de 3 ans et qu'il ne rencontrait son père qu'en présence d'un médiateur. L'expertise proctologique en collège avec un urologue a permis d'établir que les lésions anales de l'enfant n'étaient pas le fait du père, mais seulement des années plus tard...

Prendre connaissance du dossier de l'instruction est donc une aide pour déterminer si les lésions que l'on observe sont compatibles avec les faits rapportés. En plus de la connaissance du dossier de l'instruction, il faut savoir effectuer des examens cliniques généraux, étudier le carnet de santé de l'enfant et les courbes de poids. Une cassure de la courbe de poids peut refléter un trouble psychologique ou un mal-être chez l'enfant qu'il faut savoir dater.

Il faut veiller à ne pas créer une histoire familiale à partir d'une seule petite lésion proctologique, tout en protégeant l'enfant d'éventuels sévices qu'il faut savoir rechercher.

Signalements à l'autorité judiciaire

Article 44 (article R.4127-44 du Code de la santé publique)

Lorsqu'un médecin discerne qu'une personne auprès de laquelle il est appelé est victime de sévices ou de privations, il doit mettre en œuvre les moyens les plus adéquats pour la protéger en faisant preuve de prudence et de circonspection.

Lorsqu'il s'agit d'un mineur ou d'une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge ou de son état physique ou psychique, il alerte les autorités judiciaires ou administratives sauf circonstances particulières qu'il apprécie en conscience.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a rédigé des recommandations en octobre 2011, et différencie plusieurs situations :

Demande spontanée de la victime

C'est une situation qui fait en général l'objet de la rédaction d'un certificat médical initial. En cas de demande, le médecin a l'obligation d'établir le certificat dans des modalités bien précisées par l'Ordre des médecins.

Il est conseillé de recueillir auprès de la victime le contexte allégué des violences en faisant preuve d'empathie, mais en s'abstenant de toute interprétation ou suppositions rapides et de se faire préciser les motivations de cette demande ainsi que la destination du certificat. Dans ce certificat on doit retrouver :

- une durée d'incapacité temporaire de travail (cf. *infra*) ;

- la prescription, si elle a lieu, d'un arrêt de travail à destination de l'employeur et de la sécurité sociale. La durée d'arrêt de travail peut être différente de la durée d'ITT ;
- les lésions doivent être décrites, photographiées après accord et archivées dans le dossier médical.

Les signalements de violences

La question du signalement peut se poser devant toute victime de violences. La rédaction du certificat attestant des lésions physiques ou des troubles psychiques ne se substitue pas au signalement. Le signalement est d'autant plus important que la seule rédaction de ce certificat ne garantit ni que ce certificat sera utilisé, ni de quelle façon, ni la mise à l'abri de la victime.

Le signalement de violences est une dérogation légale au secret professionnel (article 226-14 du Code pénal) et une obligation déontologique (article R.4127-44 du Code de la santé publique). En cas de « danger avéré », il convient de saisir en ligne le procureur de la République. En cas d'« information préoccupante », il faut s'adresser par courrier au conseil départemental, et plus spécifiquement à la cellule de recueil, de traitement et d'évaluation (CRIP).

Pour les victimes majeures

La loi prévoit que le médecin doit recueillir l'accord de la victime pour porter à la connaissance du procureur de la République les sévices ou privations qu'il a constatés sur le plan physique ou psychique.

Si le médecin signale de bonne foi au procureur une maltraitance constatée ou présumée, avec le consentement de la victime majeure, sa responsabilité ne pourra pas être engagée devant la juridiction disciplinaire, la juridiction civile ou pénale (Article 226-14 du Code pénal).

Attention : Les sévices constatés sur personne majeure sont à signaler au procureur de la République uniquement.

Et si la victime majeure ne consent pas au signalement ?

Dans ce cas, le médecin se doit d'apporter les conseils suivants :

- affirmer clairement que les violences sont interdites par la loi et que les actes de violence relèvent de la seule responsabilité de son auteur ;
- conseiller à la personne de se rendre, en cas d'urgence, dans les locaux des services de police ou de gendarmerie, ou encore d'appeler le 17 qui permet de joindre ces services (ou le 112 depuis un téléphone portable) ;
- inviter la victime à appeler le 3919 (Violences femmes info), numéro gratuit d'écoute et d'information anonyme et qui n'est pas repérable sur les factures et les téléphones ;
- informer la personne de l'existence d'associations d'aide aux victimes ;
- informer la personne de la possibilité de porter plainte ;
- évaluer le danger : présence d'arme, menace de mort, tentative de strangulation, idée suicidaire ;
- proposer une nouvelle consultation dans un délai court.

Le site internet arretonslesviolences.gouv.fr peut également être consulté.

Pour les victimes mineures

Si la victime est un mineur ou une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge ou de son incapacité physique ou psychique (article 226-14 du Code pénal), le signalement est alors obligatoire et ne requiert pas l'autorisation de la victime ou des parents.

L'article 44 du Code de déontologie médicale (art. R.4127-44 du Code de la santé publique) impose au médecin de protéger le mineur et de signaler les services dont il est victime. L'article 226-14 du Code pénal délie le médecin du secret professionnel et l'autorise à porter à la connaissance du procureur de la République (joignable 24h/24, 7J/7) ou de la Cellule de recueil de traitement et d'évaluation des informations préoccupantes (CRIP) (joignable aux horaires d'ouverture des bureaux) les services ou privations constatés et les informations relatives aux mineurs en danger ou qui risquent de l'être.

Afin d'aider le médecin dans cette démarche, un modèle de signalement judiciaire a été élaboré en concertation entre le ministère de la justice, le ministère de la Santé de la Famille et des Personnes handicapées, le ministère délégué à la Famille, le Conseil national de l'Ordre des médecins et les associations de protection de l'enfance.

Modèle disponible sur le site de l'ordre national des médecins : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/modele_signalement_mineur.pdf

Rédaction du certificat initial

Ce certificat doit être rédigé par un médecin en titre et inscrit au tableau de l'Ordre des médecins. Il est recommandé :

- d'exprimer, au présent de l'indicatif, les constatations faites et certaines ;
- de proscrire l'emploi du conditionnel ;
- d'éviter les omissions et la sur-description dénaturant les faits ;
- de ne pas interpréter les faits ;
- de ne pas employer de mots connotés, tels que « harcèlement »...

Doivent apparaître :

- l'identification du médecin signataire (nom, prénom, adresse, numéro d'inscription à l'Ordre des médecins) et la prestation de serment si le médecin a été requis par les autorités judiciaires et s'il ne figure pas sur la liste des experts ;
- l'identification (nom, prénom, date de naissance) de la victime (en cas de doute sur son identité, le médecin notera l'identité alléguée par la victime, entre guillemets, sous la forme « me déclare se nommer... ») ;
- l'identification du représentant légal (ou des représentants légaux en cas d'autorité parentale partagée) (nom, prénom) s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur protégé ;
- l'identification de l'interprète ou de l'assistant de communication (nom, prénom), si le recours à un interprète ou un assistant de communication a été nécessaire ;

- les dires spontanés de la victime (contexte et nature des faits, identité ou lien de parenté avec l'auteur des faits, etc. qui doivent être rapportés sur le mode déclaratif, entre guillemets, sous la forme « X dit avoir été victime de... », « la victime déclare... », « selon les dires de la victime... ») et les doléances rapportées sans interprétation, ni tri (en cas de recours à un interprète ou un assistant de communication, le médecin doit indiquer dans le certificat que les propos de la victime lui ont été traduits par l'interprète ou l'assistant de communication qu'il aura précédemment identifié) ;
- de décrire avec précision et sans ambiguïté les signes cliniques positifs de toutes les lésions : nature, dimensions, forme, couleur, siège anatomique précis, etc. ;
- de joindre autant que possible schémas et photographies contributives, datées et identifiées, avec l'accord de la victime et de conserver un double de ces photographies ;
- de décrire les signes neurologiques, sensoriels et psycho-comportementaux ;
- de mentionner l'association éventuelle de lésions de nature ou d'âge différents ; de décrire les signes cliniques négatifs pouvant être contributifs (absence de lésion visible en regard d'une zone douloureuse, par exemple) ;
- de ne pas préjuger des conséquences différées potentielles sauf si des séquelles consécutives sont évidentes ;
- de porter la mention « certificat établi à la demande de... (en précisant le nom de la victime ou du représentant légal, s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur protégé) et remis en main propre » ou la mention « certificat établi sur réquisition de... » (en précisant le nom et la fonction du requérant) ;
- de signer, à la main, le certificat (en plus du cachet d'authentification) qui comporte la date, l'heure et le lieu de l'examen et la date, l'heure et le lieu de la rédaction du certificat (qui peuvent avoir lieu à des moments et lieux différents) ;
- de ne jamais se prononcer sur la réalité des faits, ni affirmer la responsabilité d'un tiers, et de ne pas se prononcer sur le caractère volontaire ou involontaire des violences ;
- de conclure en précisant la durée (en toutes lettres) de l'ITT (sauf si le médecin est dans l'impossibilité de la déterminer) ; de conserver un double.

À qui remettre le certificat ?

Le certificat initial est remis directement à la victime examinée, ou au représentant légal (si la victime est un mineur ou fait l'objet d'une mesure de protection) dans la mesure où le représentant légal n'est pas impliqué dans la commission des faits ; il ne faut jamais remettre un certificat à un tiers, le conjoint devant être considéré comme un tiers ; ni remettre de certificat à l'autorité judiciaire, sauf si le médecin est requis dans les conditions prévues par la loi. Dans ce cas, seul le service requérant (qui a rédigé la réquisition) et les services enquêteurs, si la réquisition le prévoit, sont destinataires du certificat (exemplaire original). Une copie peut être remise à la victime uniquement après avoir sollicité l'autorisation de l'autorité requérante.

L'incapacité totale de travail

L'ITT au sens pénal est une notion juridique, précisée par la jurisprudence, permettant au magistrat d'apprecier la gravité des conséquences de violences exercées sur les personnes.

L'évaluation de l'ITT s'applique aux troubles physiques et psychiques, sources d'incapacité, c'est-à-dire à toutes les fonctions de la personne, la durée de la gêne notable dans les activités quotidiennes et usuelles de la victime notamment : manger, dormir, se laver, s'habiller, sortir pour faire ses courses, se déplacer, jouer (pour un enfant), travailler, avoir une activité sexuelle...

C'est la durée de l'ITT qui qualifiera le type d'infraction (contravention, délit ou crime), définira le tribunal compétent (tribunal de police, tribunal correctionnel, cour criminelle ou cour d'assises), fixera la sanction : amende et/ou peine encourue (majorée en cas de circonstances aggravantes liées à la victime, à l'auteur ou aux circonstances) ainsi que le délai de prescription.

S'agissant de coups et blessures involontaires :

Une ITT inférieure à 3 mois : l'infraction relève du Tribunal de police, et expose à une contravention de 5^e classe (1 500 à 3 500 euros).

Une ITT de plus de 3 mois : c'est un délit, qui relève du Tribunal correctionnel et expose à une peine de deux ans d'emprisonnement et 30 000 euros d'amende.

S'agissant de coups et blessures volontaires :

Une ITT inférieure à 8 jours : l'infraction relève du Tribunal de police et expose à une contravention de 5^e classe. Prescription : 1 an.

Une ITT supérieure ou égale à 8 jours : c'est un délit qui relève du Tribunal correctionnel, et expose à une peine de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. Prescription : 6 ans.

S'agissant d'un viol : c'est un crime, jugé en cour criminelle ou cour d'assises, qui est puni, d'une peine principale de 15 ans d'emprisonnement, de 20 ans en cas de circonstance(s) aggravante(s) et de réclusion criminelle à perpétuité en cas d'acte de torture et barbarie. Prescription de 10 à 30 ans.

On comprend ainsi l'importance majeure de la détermination précise de cet ITT pour le parcours de justice. Il est donc souhaitable que cette ITT soit définie par un médecin légiste ou un médecin expert.

La réquisition judiciaire

La réquisition est l'injonction faite à un médecin d'effectuer un acte médico-légal ne pouvant généralement être différé en raison de l'urgence qu'il y a à rassembler, avant qu'elles ne disparaissent, les preuves de la commission de violences volontaires ou de blessures involontaires. Tout médecin peut être concerné quels que soient son mode d'exercice ou sa spécialité, mais ce sont le plus souvent les UMJ qui sont consultées pour ces réquisitions urgentes.

La réquisition d'un dossier médical

Lorsqu'un patient demande un examen proctologique dans le cadre d'une procédure pour violence par le biais d'une consultation simple, l'autorité judiciaire peut alors saisir le

compte-rendu et le dossier médical du patient suivant une procédure bien définie.

Dans ce cas, **le médecin ne doit en aucun cas remettre le dossier médical** de la victime à l'autorité requérante ou aux services enquêteurs qui le demanderaient, si la réquisition ne le prévoit pas et si les enquêteurs n'agissent pas dans le cadre d'une perquisition. Ces derniers doivent utiliser les voies légales prévues par les articles 56 à 60 du Code de procédure pénale. L'article 56-3 du Code de procédure pénale prévoit que les perquisitions dans le cabinet d'un médecin sont effectuées par un magistrat en présence de la personne responsable de l'Ordre des médecins ou de l'organisation professionnelle à laquelle appartient l'intéressé ou son représentant.

La réquisition d'un acte d'expertise (ou mission d'expertise)

Le médecin traitant ne peut être l'expert. Le caractère non urgent de l'acte exige que le magistrat ait recours à des experts inscrits sur les listes des cours d'appel ou de la cour de cassation, sauf exception (dans ce cas le médecin doit préalablement à sa mission prêter serment par écrit « d'apporter son concours à la justice en son honneur et en sa conscience »). Dans le cadre de l'examen d'une victime sur réquisition, le médecin doit toujours exiger une mission écrite, signée et tamponnée de la Marianne.

Cette mission pose les questions concernant la victime et les préjudices. En général la mission intervient durant la période d'instruction. Cette mission a pour objectif d'éclairer le juge sur les lésions observées lors de la première réquisition dans le cadre de l'urgence, sur le lien potentiel entre les violences décrites par la victime et la réalité des lésions et de l'acte en cause. Les questions peuvent être diverses et il est préférable de demander au juge d'instruction une dernière question du type : « faire toute observation utile à la manifestation de la vérité et consigner vos observations dans un rapport ». Cette dernière question ouverte permet d'être exhaustif dans le rapport de l'expert.

En effet, il ne sera pas possible à l'expert de sortir du cadre de la mission. Il ne peut répondre qu'aux questions posées et ne pourra pas aller au-delà.

Dans ce cadre-là, l'expert missionné doit répondre à chaque question posée par le juge dans un langage simple, facilement compréhensible. Ce rapport va être versé au dossier de l'instruction, présenté aux parties, aux avocats, éventuellement aux jurés s'il doit y avoir un renvoi aux assises. Le langage doit donc être accessible. Le rapport est transmis au juge d'instruction qui vous a missionné, mais jamais aux avocats ni aux parties. Il convient de conserver une copie du rapport. Le médecin peut être amené à témoigner à la barre si les parties le souhaitent. Dans ce cas, vous devez vous présenter au tribunal, vous parlez face à la cour en résumant votre mission et vos conclusions. Vous répondez ensuite aux questions des avocats et de la cour.

Le travail de mission est rémunéré, vous accompagnez votre rapport d'une facture, la rémunération est obtenue à l'aide d'une attestation de fin de mission fournie par le juge, auprès du service de l'État : « Chorus pro ». La déposition à la cour est également indemnisée. Le délai de remise du rapport est fixé par le juge et il doit être respecté.

Conclusion

Les violences sexuelles restent fréquentes. Elles touchent majoritairement les femmes, mais également les hommes. Le médecin est un acteur important dans la démarche judiciaire de réparation des victimes, mais il ne doit pas être partie prenante. Les modalités de déclaration sont différentes en fonction de la situation de la victime : majeure, mineure... Le certificat initial revêt une importance particulière et doit être rédigé de manière professionnelle dans les règles de l'art par un médecin senior. L'évaluation d'une ITT va déterminer la juridiction qui prendra en charge l'auteur des violences. Cette évaluation a donc des conséquences qu'il faut connaître.

S'agissant des maladies infectieuses chez l'enfant, une grande prudence est nécessaire avant d'affirmer leur caractère sexuellement transmissible. L'avis d'un expert est souhaitable sans délai. Une victime mineure doit être protégée. Le médecin ayant l'obligation de déclarer une suspicion de maltraitance, le médecin qui effectue cette déclaration ne peut pas être poursuivi juridiquement par la suite. Ainsi en cas de doute pour un mineur, il est souhaitable de se tourner vers les juridictions (le procureur de la République).

Enfin n'oubliez jamais que tout dossier médical peut être saisi par les juridictions au cours d'une enquête judiciaire. Les comptes-rendus de consultation de proctologie dans le cadre de violences sexuelles doivent faire l'objet d'une particulière attention dans leur description avec beaucoup de prudence et sans interpréter les dires de la victime. Si votre dossier doit être saisi, vous devez être assisté par un confrère de l'Ordre des médecins.

Références

1. Lioutard M, Deguett C, Alcaraz E, Diot H, Vasseur P, Gorgiard C, Dufayet L. Male Victims of Rape: An Observational Study over Four Years in Paris, France. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 26;19(21):13909.
2. Casali MB, Palazzo E, Blandino A, Battistini A, Motta F, Kustermann A, Cattaneo C. The Adult Male Rape Victim: Forensic Description of a Series of 57 Cases. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2017;38:175–179.
3. Loi n° 2018-703 du 3 Août 2018 Renforçant la Lutte Contre les Violences Sexuelles et Sexistes. [(accessed on 8 August 2022)]; Available online: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037284450#~:text=%2DLe%20fait%20d'administrer%20%C3%A0,75%20000%20%E2%82%AC%20d'amende>.
4. Rapport Européen sur les Drogues : Tendances et Evolutions. 100. [(accessed on 10 September 2022)]. Available online: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_FR_02_.pdf [
5. 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
6. Leroi AM, Berkelmans I, Denis P, Hémond M, Devroede G. Anismus as a marker of sexual abuse, consequences of abuse on anorectal motility. *Dig Dis Sci.* 1995 Jul;40(7):1411-6
7. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children :what do they mean ? (Arch Dis Child 2006;91:696–700. doi: 10.1136/adc.2005.092080)
8. Keogh A, Goldberg A, Schroeder C, Slingsby B, Hardy E, Michelow IC. Anogenital HSV in Children: Should Providers Be Concerned for Sexual Abuse? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2023 Jun;36(3):263-267.
9. Anderson B et al. The prevalence of abnormal genital findings, vulvovaginitis, enuresis and encopresis in children who present with allegations of sexual abuse. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):1216-21
10. Rougé-Maillart C, Houdu S, Darviot E, Buchaillet C, Baron C. Anal lesions presenting in a cohort of child gastroenterological examinations. Implications for sexual traumatic injuries. *J Forensic Leg Med.* 2015 May;32:25-9.

5

Les cinq points forts

- En 2019, 213 000 adultes, dont 86 % de femmes, déclarent avoir été victimes de violence sexuelle au cours de l'année précédente.
- Il n'existe pas de lésion proctologique typique en lien avec une pénétration anale non consentie. Après l'accord de la victime, les lésions doivent être photographiées et parfaitement décrites sur le certificat médical initial.
- Si la victime est majeure, le certificat médical initial est remis à la victime et tout doit être fait pour lui permettre de s'adresser à la justice. Des contacts directs peuvent être transmis idéalement vers la juridiction idoine mais des associations peuvent être proposées.
- Si le patient est mineur, les violences suspectées doivent obligatoirement être déclarées au procureur de la République, sans risque de poursuite juridique pour le médecin.
- L'évaluation nécessaire d'une ITT dans le certificat médical initial reflète l'incapacité de la victime à réaliser ses activités du quotidien et détermine la juridiction concernée, la peine encourue par le responsable des violences et le délai de prescription.



La toxine botulique en coloproctologie : quel intérêt en pratique quotidienne ?

 Véronique VITTON

 Service de Gastroentérologie, Hôpital NORD, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (France)
 veronique.vitton@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le mécanisme d'action de la toxine botulique et les spécialités disponibles
- Connaître les indications en coloproctologie
- Savoir sélectionner les patients éligibles
- Connaître les modalités pratiques d'utilisation
- Connaître les résultats attendus en fonction des indications thérapeutiques et les effets indésirables

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun en lien avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Toxine botulinique, fissure anale, dyschésie, incontinence anale

ABRÉVIATIONS

N/A

Introduction

La première description des effets neurologiques de la toxine botulinique (TB) a été rapportée au 19^e siècle par Justinus Kerner, médecin allemand, qui a décrit des symptômes cliniques après l'ingestion d'aliments mal conservés. C'est ensuite Emile Van Ermengem, microbiologiste belge qui, en 1897, a rapporté que les symptômes étaient causés par une bactérie qui allait être connue sous le nom de *Clostridium botulinum*. Quelques années plus tard, en 1905, Tchitchikine, découvre la sécrétion d'une neurotoxine par cette bactérie. C'est à partir de cette découverte que de nombreux travaux ont étudié le mécanisme d'action de la TB avec, dès les années 1920, la mise en évidence d'une action sur les terminaisons nerveuses parasympathiques et motrices somatiques par les Américains Dickson et Shevry (1). Les recherches suivantes ont poursuivi l'étude de la structure, du mécanisme d'action et des différents sérotypes. En 1946, le Dr Schwantz, biologiste américain, parvient à isoler la TB sous forme cristalline, dont on dénombre à l'heure actuelle sept sérotypes (A, B, C1, D, E, F et G). Parmi ces sérotypes, cinq ont une activité pharmacologique chez l'homme (A, B, E, F, G) et deux sont inactives (C, D). Actuellement, seuls deux sérotypes sont utilisés en thérapeutique, le type A étant le plus largement répandu et le plus puissant, le type B étant le plus récent et avec une durée d'action plus courte.

C'est à cette période que l'action présynaptique de la neurotoxine pour bloquer la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses motrices a été identifiée. Néanmoins, ce n'est qu'à partir des années 1970 que les étapes clés du mécanisme d'action au niveau de la plaque motrice (liaison, internalisation, translocation et blocage de la libération des neurotransmetteurs) ont pu être décrites. La TB est un polypeptide à 2 chaînes : une chaîne lourde (Chaine-H 100 kD) et une chaîne légère (Chaine-L 50 kD) reliées par un pont disulfure thermolabile expliquant son inactivation par la chaleur. Elle est en revanche résistante aux acides et succs digestifs. La chaîne lourde lie la toxine sur le récepteur neuronal. La chaîne légère est une protéase qui bloque le complexe SNARE, empêchant la fusion des vésicules d'acétylcholine à la membrane présynaptique et donc sa libération dans l'espace synaptique. Une fois fixée de façon irréversible sur le récepteur neuronal via sa chaîne lourde, la neurotoxine est internalisée par endocytose. Ainsi, la TB induit une « chimio-dénervation » des organes recevant une innervation cholinergique en bloquant l'exocytose des neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques périphériques. Elle a ainsi également un effet similaire sur d'autres organes sous commande parasympathique cholinergique, notamment sur des muscles lisses, en bloquant la libération d'autres médiateurs que l'acétylcholine comme la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, le GABA, la calcitonine, le calcitonin gene-related peptide, et la substance P.

au niveau d'autres terminaisons nerveuses périphériques, ce qui expliquerait son effet modulateur des messages afférents en particulier nociceptifs.

Il est important de noter que l'action de la TB est réversible après un délai variable en fonction du sérotype mais qui disparaît généralement en 3 à 4 mois, lorsque les terminaisons nerveuses se régénèrent et rétablissent leurs connexions avec la plaque motrice. La récupération anatomique et fonctionnelle des synapses est complète et la TB n'entraîne ni inflammation ni dégénérescence neuronale.

Indications et autorisations de mise sur le marché de la toxine botulinique

La première application thérapeutique de la TB est décrite dans les années 80 par le Dr Alan Scott, ophtalmologue américain, pour le traitement non chirurgical du strabisme. En revanche ce n'est qu'en 1989 que la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'utilisation de la TB de type A dans le traitement du strabisme, de l'hémi-spasme facial et du blépharo-spasme. À partir de cette date, d'autres autorisations de mise sur le marché (AMM) sont progressivement apparues : dystonie cervicale, hyperhydrose axillaire, spasticité des membres, hyperactivité vésicale et migraine chronique.

En gastro-entérologie, de nombreuses indications existent avec, pour certaines, un niveau de preuve élevé. Il s'agit principalement de l'achalasie, des troubles moteurs œsophagiens non achalasiques, de la gastroparésie, de la fissure anale, de la dyschésie et de l'incontinence anale. Néanmoins, à ce jour, aucune de ces indications ne dispose d'une AMM.

Trois toxines sont actuellement disponibles mais n'ont pas toutes les mêmes AMM : Botox® (Laboratoires ABBVIE), Dysport® (Laboratoires IPSEN) et Xeomin® (Laboratoires MERZ).

Le tableau 1 présente les AMM actuelles de la TB et ses indications en gastroentérologie.

Fissure anale

La fissure anale (FA) est définie par une déchirure de l'épithélium et du derme au niveau de la marge anale. Elle peut remonter dans le canal anal mais reste sous la ligne pectinée.

Tableau 1 : AMM actuelles de la TB et ses indications en gastroentérologie

AMM actuelles de la Toxine Botulinique	Indications gastroentérologiques actuelles de la Toxine Botulinique (aucune AMM)
Blépharospasme Spasme hémi-facial Torticollis spastique Hyperhydrose axillaire Spasticité des membres Migraine chronique Hyperactivité vésicale idiopathique ou neurologique	Corps œsophagien (spasmes, œsophage hypercontractile) Sphincter œsophagien inférieur (achalasie) Pylore (gastroparésie) Rectum (incontinence anale) Anus : sphincter anal interne, sphincter anal externe, pubo-rectal (fissure anale, dyschésie)

Elle est majoritairement localisée au pôle postérieur de la marge anale. Avec une fréquence de 10 à 15 %, elle constitue le deuxième motif de consultation proctologique après la maladie hémorroïdaire. Elle se manifeste habituellement par une douleur anale intense rythmée par la défécation, associée ou non à des rectorragies. Elle est souvent liée à une constipation sous-jacente et peut être déclenchée lors du passage de selles dures. Sa physiopathologie est multifactorielle avec trois principaux mécanismes : 1/ une cause mécanique/ traumatique (émission d'une selle dure et/ou volumineuse) à l'origine d'une déchirure de l'anoderme ; 2/ une hypertonus du sphincter anal interne ; 3/ une ischémie locale gênant la cicatrisation de la fissure (2).

Le traitement de première ligne de la FA repose sur l'utilisation de topiques (dérivés nitrés/ anti-calciques) et sur la régularisation du transit, l'objectif étant de réduire le tonus du sphincter anal interne pour favoriser la cicatrisation. En cas d'échec, le recours à la chirurgie par sphinctéromie latérale interne (SLI) ou fissurectomie est souvent le traitement de deuxième intention, en particulier en France, comme l'avait rapporté une enquête de pratique de la Société Nationale Française de Coloproctologie (3). Cependant, non seulement de nombreux travaux ont rapporté l'efficacité de l'injection de TB dans le traitement de la FA chronique, mais son utilisation est recommandée par les sociétés savantes américaines (American Society of Colon and Rectal Surgeons: ASCRS) et anglaises (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland : ACGBI) en deuxième intention, en cas d'échec des traitements locaux de première ligne et avant de proposer un traitement chirurgical (4, 5). Cette position a récemment été confirmée par les recommandations italiennes et belges publiées en 2024 (6, 7). Néanmoins, le niveau de recommandation et de preuve reste modéré (Grade 1B). En effet, plusieurs essais randomisés ont comparé les résultats de l'injection de TB à l'utilisation de topiques ou à la SLI. Ces données ont également fait l'objet de plusieurs méta-analyses et d'une revue de la Cochrane (8). Le taux de succès global est de 27 à 100 % avec une grande variation liée notamment à des définitions variables de l'efficacité (disparition de la douleur, cicatrisation muqueuse) et du délai d'évaluation (2 semaines à 5 ans).

Injection de TB versus placebo

Si une étude ancienne randomisée publiée dans le New England Journal of Medicine a démontré la supériorité de l'injection de TB par rapport à une injection de placebo (15 patients dans chaque groupe) (9), les études disponibles ont essentiellement comparé l'injection de TB aux traitements topiques locaux ou à la chirurgie.

Injection de TB versus traitements topiques locaux

Concernant les résultats de l'injection de TB vs. les topiques nitrés ou anti-calciques, les résultats des essais randomisés restent discordants. Néanmoins, comme souvent, les données sont hétérogènes en termes de critères de jugement, de délai de suivi, de dose de TB et de site d'injection. Ces différentes études et méta-analyses rapportent que l'injection de TB n'est le plus souvent pas supérieure en termes d'efficacité sur la douleur et la cicatrisation par rapport au traitement topique par dérivés nitrés et que son coût est plus élevé. Elle a pour avantage de pallier le manque de compliance au traitement topique local. En revanche, concernant la survenue d'effets indésirables, l'injection de TB est mieux tolérée que les dérivés nitrés qui peuvent entraîner des céphalées nécessitant l'arrêt du traitement même si elle peut induire une incontinence anale mais cela reste rare et surtout transitoire (10, 11). D'autres travaux randomisés ont également évalué l'intérêt potentiel d'un traitement combiné associant injection de TB et traitement local. Globalement, même si certaines études sont en faveur d'une association thérapeutique, il n'est pas rapporté de supériorité de l'association d'anticalciques (12) ou de dérivés nitrés locaux à la TB par rapport aux injections de TB seules (13, 14). Une étude est en faveur de la supériorité de l'association injection de TB (20 U) et de dérivés nitrés (2,5 mg 3/semaine 3 mois) versus injection de TB seule mais seulement à 6 semaines avec ensuite une absence de différence significative à 8 et 12 semaines (15).

Une étude randomisée originale a comparé l'efficacité de l'association anticalciques topiques (6 semaines) + injection de TB versus SLI. Les taux de cicatrisation étaient supérieur dans le groupe SLI à partir d'une semaine, puis à 1, 2 et 6 mois avec à 12 mois un taux de succès finalement équivalent dans les deux groupes. Cependant, le taux de récidive était significativement supérieur dans le groupe anticalciques topiques + injection de TB, l'ensemble des résultats étant donc en faveur de la SLI (16).

Injection de TB versus traitement chirurgical

Enfin, plusieurs études randomisées et deux méta-analyses ont comparé l'efficacité de l'injection de TB à la SLI. Là encore les dosages de TB, les délais et les modalités d'évaluation étaient hétérogènes mais dans tous les cas, la SLI était supérieure à l'injection de TB en termes d'amélioration rapide des symptômes (notamment de la douleur) de cicatrisation muqueuse (des taux de succès de 59,4 à 90 % pour la SLI versus 25,4 à 50 % pour les injections de TB) et de moindre récidive (17-23). De plus, si la survenue d'une incontinence anale est plus fréquente avec la réalisation d'une SLI par rapport aux autres techniques conservatrices, la fréquence de survenue reste assez faible, de l'ordre de 3,4 à 4,4 % (8, 24). Il est important de noter qu'en pratique, en cas d'indication chirurgicale, le choix de réaliser une SLI par rapport à une fissurectomie tiendra compte du sexe du patient et des antécédents obstétricaux et que la technique de SLI sera adaptée à chaque patient.

S'il n'y a pas d'étude disponible comparant l'injection de TB à la fissurectomie, une étude a comparé l'efficacité de l'injection de TB + fissurectomie à la SLI. En effet, la SLI reste considérée comme la technique chirurgicale de référence par la plupart des recommandations des différents pays. Dans

cette étude, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de cicatrisation, récidive et taux de complications (25).

Modalités d'injection de la TB

Dans les différentes études publiées, les modalités d'utilisation de la TB sont variables mais

son efficacité ne dépend pas de la dose administrée, du volume injecté, du site d'injection, du nombre d'injections ou de la toxine utilisée (Botox® ou Dysport®).

Néanmoins, plusieurs méta-analyses ont étudiés l'impact de la dose et du site d'injection. Il apparaît que les petites doses (20 U et moins) correspondent au dosage idéal. En effet, les doses supérieures ne sont pas plus efficaces et peuvent être associées à un risque plus élevé d'incontinence anale. Le site d'injection n'a pas non plus d'impact réel même si certains auteurs suggèrent que c'est l'injection sous-fissuraire qui favorise l'efficacité symptomatique à court terme alors que l'injection de part et d'autre de la fissure diminuerait le risque de récidive à long terme (26-28). De même, si certains auteurs ont proposé de réaliser les injections de TB sous contrôle écho-endoscopique, cela ne paraît pas présenter d'intérêt en pratique (29, 30). Enfin, même s'il n'y a qu'une étude randomisée comparant Botox® à Dysport®, la majorité des travaux publiés a utilisé Botox® et il ne semble pas exister de différence d'efficacité entre les deux toxines (31).

Dans tous les cas, les auteurs, comme les recommandations, valident le fait qu'il est possible de renouveler l'injection de TB avant de proposer une technique chirurgicale.

On peut donc retenir que, dans le traitement de la FA, l'injection de TB peut être proposée en deuxième intention, après échec (ou manque de compliance) des topiques locaux et avant le recours à une chirurgie.

Dyschésie

La dyschésie est un symptôme clinique qui se traduit souvent en manométrie ano-rectale par un défaut de relaxation ou une contraction paradoxale du sphincter anal externe et/ou du muscle pubo-rectal, quel que soit le type d'asynergie manométrique (I à IV). Nous exclurons d'emblée ici les troubles de la statique nécessitant un recours à la chirurgie ou les causes organiques.

Le traitement de première intention de la dyschésie repose sur l'optimisation de la qualité des selles associée ou non à l'utilisation régulière de suppositoires laxatifs. En cas d'échec, une rééducation abdomino-périnéale reposant sur le biofeedback peut être proposée avec un taux de succès de l'ordre de 60 à 70 %. Si cette rééducation est inefficace et qu'il n'y a pas de correction chirurgicale possible, les stratégies thérapeutiques restent limitées.

Dans ce contexte, l'objectif de l'injection de TB est d'induire la relaxation du sphincter anal externe et/ou du muscle pubo-rectal. La première étude pilote a été publiée par Hallan et al en 1988 dans le Lancet. Elle incluait 7 patients qui avaient tous été améliorés sur le plan clinique et manométrique (32). Depuis, moins de 30 études, incluant environ 300 patients au total, ont été publiées avec trois méta-analyses reprenant ces

résultats (33-35). Elles rapportent un taux de succès global de 77,4 % (37,5 à 86,7 %) avec une diminution de l'efficacité à 46 % à partir de 4 mois (25-100 %). En dehors des paramètres cliniques, une amélioration de l'angle ano-rectal et une réduction du tonus sphinctérien ont été rapportées. Les trois études randomisées, essentiellement de la même équipe égyptienne, ont comparé l'injection de TB soit au biofeedback, soit à la division chirurgicale du pubo-rectal (36). Dans l'étude comparant le biofeedback à l'injection de TB, les patients (n=48) réalisaient 2 séances par mois pendant 4 semaines. Les injections étaient réalisées de manière bilatérale dans le pubo-rectal à 5 et 7 h (36). L'évaluation initiale à 1 mois reposait sur la clinique, le test d'expulsion du ballonnet et les données manométriques. Les patients étaient ensuite revus régulièrement jusqu'à 1 an (évaluation clinique seule). Si à un mois l'amélioration clinique était significativement supérieure dans le groupe injection de TB (pas de différence en termes d'amélioration manométrique), à long terme, l'efficacité et le taux de satisfaction n'étaient pas différents dans les deux groupes. Les deux autres études randomisées de la même équipe ont comparé l'injection de TB dans le pubo-rectal à sa section partielle ou le biofeedback à l'injection de TB et à la section partielle du pubo-rectal (37, 38). Cette technique chirurgicale est en pratique peu utilisée. Néanmoins, dans les deux études, le traitement chirurgical avait une efficacité supérieure à l'injection de TB à court et long-terme avec une efficacité initiale de l'injection de TB de 50 et 86 % qui ne se maintenait pas à long terme. Ce taux de succès est celui rapporté dans la plupart des études non randomisées sur le sujet mais cet effet est le plus souvent de courte durée, entre 2 et 4 mois avec une perte d'efficacité au-delà. Cependant, les critères de jugement sont variables, pouvant être simplement clinique à l'aide du test d'expulsion du ballonnet, manométrique, électromyographique ou par défécographie. Si des troubles importants de la statique pelvienne peuvent être un obstacle à l'efficacité des traitements conservateurs, Maria *et al* a rapporté une étude pilote sur 14 patientes évaluant l'efficacité des injection de TB (30 U en 3 points, 2 au niveau du pubo-rectal et 1 dans le sphincter anal externe) dans le traitement de la dyschésie associée à la rectocèle (39). Deux mois après le traitement 9 patientes étaient améliorées sur le plan clinique, ainsi qu'à la manométrie (réduction de l'asynergie) et à la défécographie (réduction significative de la profondeur de la rectocèle). Cette étude reste néanmoins une étude pilote isolée et il n'y a pas eu à ce jour de nouvelles données en ce sens.

Comme pour la fissure anale, les posologies et les modalités d'injection varient selon les études. Néanmoins, concernant les posologies (12 à 100 U), il semble que des doses plus élevées de TB soient associées à une efficacité supérieure mais également à un risque majoré d'incontinence anale. Il est noté que, de manière générale, le taux d'effets indésirables des injections de TB en cas de dyschésie est non négligeable, de l'ordre de 10,8 % (incontinence anale, fissure anale, douleur). Concernant les modalités d'injection, les données de la littérature ne permettent pas de trancher concernant l'impact de la position du patient lors de l'injection ou de la réalisation sous contrôle digital, écho-endoscopique ou EMG. Les études ont utilisé soit Botox® soit Dysport®. Les principaux sites d'injection sont le faisceau pubo-rectal et le sphincter anal externe avec le plus souvent une à deux zones d'injection. La présence d'une pathologie neurologique comme la maladie de Parkinson ne semble pas avoir d'impact sur les

résultats. En effet, dans cette pathologie, la dyschésie est fréquente et souvent en lien avec un spasme musculaire (34, 40, 41). Enfin, si des travaux ont rapporté que le sexe féminin et un âge plus élevé seraient associés à un taux d'échec plus important, cela n'est pas retenu par l'ensemble des études et méta-analyses. Dans tous les cas, l'utilisation de la TB dans cette indication est simple, peu de complications ont été rapportées et la répétition des injections est possible sans augmentation du taux de complications.

Les données actuelles de la littérature sont actuellement insuffisantes pour définir sa place dans la stratégie thérapeutique de la dyschésie. Néanmoins, comme le suggèrent certaines études, les injections de TB pourraient être proposées en cas d'échec de rééducation par biofeedback ou en association avec le biofeedback (42-44).

Incontinence anale

La continence anale repose sur un système capacitif (le rectum), un système résistant (l'appareil sphinctérien) et un système sensitif (les terminaisons nerveuses de la partie haute du canal anal qui permettent d'analyser le contenu rectal).

Le rationnel de l'utilisation des injections de TB dans le traitement de l'incontinence anale (IA) repose sur l'observation des résultats positifs du traitement de l'hyperactivité vésicale par ce type d'injections. Les premiers résultats publiés sont ceux de l'équipe de Rouen en 2012 (45).¹

Dans cette première étude pilote incluant 6 patients souffrant d'IA active réfractaire au traitement médical, une amélioration du score de sévérité clinique de plus de 50 % ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, étaient observées à 3 mois, après injection de TB. Ces résultats ont par la suite été confirmés par une seconde étude publiée en 2016 par la même équipe, s'appuyant cette fois-ci sur une cohorte de 26 patients (46).

Plus récemment, en 2023, Leroi *et al* ont démontré par le biais d'une étude nationale multicentrique randomisée contrôlée contre placebo incluant 191 patients, une réduction significative du nombre d'épisodes d'IA et d'impériosités au sein du groupe traité par TB, après un suivi de 3 mois (47). Dans cette étude, les injections de Botox® étaient réalisées lors d'une coloscopie courte sans anesthésie mais après préparation colique complète. La dose injectée était de 200 U et les injections étaient réparties en 10 sites : 1 au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne puis de manière « circonférentielle » 3 au tiers supérieur du rectum, 3 au niveau du tiers moyen et 3 au niveau du tiers inférieur. Il n'y avait pas d'effets indésirables majeurs rapportés en dehors d'une constipation dont la fréquence était de 40 %... dans les deux groupes ! Si les premiers résultats, de cet essai de bon niveau méthodologique, sont très intéressants, l'efficacité n'a été évaluée qu'à très court terme mais sont encourageants. Dans le cas de l'IA, l'évaluation de l'efficacité à long terme sera primordiale, avec l'évaluation de la possibilité de réinjections et la précision des modalités et du rythme de réinjections. La sélection des patients sera aussi importante à définir même si, dès à présent, il apparaît que ce sont les patients souffrant d'IA active qui bénéficieront de ce traitement. Il faudra égale-

ment être très prudent avec les patients aux antécédents de dyschésie et probablement ne pas proposer ce traitement aux patients souffrant d'IA à rectum plein (fausse diarrhée des constipés). Dans tous les cas, les effets de la TB sont transitoires.

Des premiers éléments de réponses ont tout récemment été apportés par une étude rétrospective monocentrique. Dans ce travail incluant 41 patients (34 femmes) le protocole d'injection était celui décrit par Leroi *et al.* Une amélioration significative du score médian d'IA (Cleveland Clinic Incontinence Score) et des symptômes évalués par une EVA (échelle visuelle analogique) était observée. De plus, 53 % des patients rapportaient une amélioration de plus de 50 % du score d'IA avec un suivi médian de 24,9 mois [3,2-70,3] et un intervalle médian de réinjection de 9,8 mois [5,3-47,9] (48).

Conclusion

Les injections de TB ont trois principales indications en coloproctologie : fissure anale, dyschésie et incontinence anale mais n'ont aucune AMM. Le niveau de preuve scientifique n'est pas très élevé et, dans les différentes indications, il y a un manque de standardisation des techniques. Néanmoins, leur utilisation peut être utile dans différentes situations cliniques, en espérant que l'avenir permette de mieux situer cette stratégie thérapeutique dans les différentes indications.

Références

1. Dickson EC, Shevky E. Botulism. Studies on the manner in which the toxin of clostridium botulinum acts upon the body : ii. The effect upon the voluntary nervous system. *J Exp Med.* 30 sept 1923;38(4):327-46.
2. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *Br Med J Clin Res Ed.* 3 mai 1986;292(6529):1167-9.
3. Vitton V, Bouchard D, Guingand M, Higuero T. Treatment of anal fissures: Results from a national survey on French practice. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2022;46(4):101821.
4. Davids JS, Hawkins AT, Bhama AR, Feinberg AE, Grieco MJ, Lightner AL, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum.* 1 févr 2023;66(2):190-9.
5. Cross KLR, Brown SR, Kleijnen J, Bunce J, Paul M, Pilkington S, *et al.* The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland guideline on the management of anal fissure. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* déc 2023;25(12):2423-57.
6. Brillantino A, Renzi A, Talento P, Brusciano L, Marano L, Grillo M, *et al.* The Italian Unitary Society of Colon-Proctology (Società Italiana Unitaria di Colonproctologia) guidelines for the management of acute and chronic hemorrhoidal disease. *Ann Coloproctology.* août 2024;40(4):287-320.
7. Roelandt P, Bislenghi G, Coremans G, De Looze D, Denis MA, De Schepper H, *et al.* Belgian consensus guideline on the management of anal fissures. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2024;87(2):304-21.
8. Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, Spencer B, Patel K, Schmitt K, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctology.* août 2017;21(8):605-25.
9. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med.* 22 janv 1998;338(4):217-20.
10. De Nardi P, Ortolano E, Radaelli G, Staudacher C. Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-a for the treatment of chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum.* avr 2006;49(4):427-32.
11. Hussain S, Ammar AS, Hameed AR, Aslam I, Afzal A. Comparison of outcome of botulinum toxin injection with and without glyceryl trinitrate in chronic anal fissure in terms of post operative pain and healing. *JPMA J Pak Med Assoc.* juill 2024;74(7):1245-8.
12. Herreros B, Espi A, Montón Rodriguez C, Granero EG, Sanchiz V, Ferriols FL, *et al.* Botulinum Toxin Injection Plus Topical Diltiazem for Chronic Anal Fissure: A Randomized Double-Blind Clinical Trial and Long-term Outcome. *Dis Colon Rectum.* 1 déc 2021;64(12):1521-30.
13. Asim M, Lowrie N, Stewart J, Lolohea S, Van Dalen R. Botulinum toxin versus botulinum toxin with low-dose glyceryl trinitrate for healing of chronic anal fissure: a prospective, randomised trial. *N Z Med J.* 2 mai 2014;127(1393):80-6.
14. Jones OM, Ramalingam T, Merrie A, Cunningham C, George BD, Mortensen NJM, *et al.* Randomized clinical trial of botulinum toxin plus glyceryl trinitrate vs. botulinum toxin alone for medically resistant chronic anal fissure: overall poor healing rates. *Dis Colon Rectum.* oct 2006;49(10):1574-80.
15. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin E. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut.* févr 2001;48(2):221-4.
16. Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R, Amoli HA. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum.* févr 2015;58(2):228-34.
17. Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg.* avr 2005;189(4):429-34.
18. Ascanelli S, Rossin E, Aisoni F, Sette E, Chimisso L, Valpiani G, *et al.* Botulinum toxin injection for chronic anal fissure: a prospective controlled study with long follow-up. *Minerva Surg.* juin 2024;79(3):293-302.
19. Iswariah H, Stephens J, Rieger N, Rodda D, Hewett P. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg.* juill 2005;75(7):553-5.
20. Abd Elhady HM, Othman IH, Hablus MA, Ismail TA, Aboryia MH, Selim MF. Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir.* nov 2009;47(4):112-4.
21. Nasr M, Ezzat H, Elsebaie M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg.* nov 2010;34(11):2730-4.
22. Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M, Kamani F, Dadvar Z, Azizi S, *et al.* Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* oct 2012;397(7):1093-8.
23. Chen HL, Woo XB, Wang HS, Lin YJ, Luo HX, Chen YH, *et al.* Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctology.* août 2014;18(8):693-8.
24. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S, Kiri VA, Maringe C, Baig MK. Comparison of surgical vs. chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* juill 2008;10(6):547-52.

25. Aivaz O, Rayhanabad J, Nguyen V, Haigh PI, Abbas M. Botulinum toxin A with fissurectomy is a viable alternative to lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. Am Surg. oct 2009;75(10):925-8.
26. Vitoopinyoparb K, Insin P, Thadanipon K, Rattanasiri S, Attia J, McKay G, et al. Comparison of doses and injection sites of botulinum toxin for chronic anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg Lond Engl. août 2022;104:106798.
27. Xu H, Yang W, Mei Z. Botulinum toxin as a promising surgical strategy for chronic anal fissure: do the dose and injection site matter? Comparison of doses and injection sites of botulinum toxin for chronic anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg Lond Engl. 1 mars 2023;109(3):495-6.
28. Lin JX, Krishna S, Su'a B, Hill AG. Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Colon Rectum. sept 2016;59(9):886-94.
29. Akalin Ç, Yavuzarslan AB, Akyol C. Efficacy and Safety of Endoanal Ultrasound-Guided Botulinum Toxin in Chronic Anal Fissure. Am Surg. mai 2023;89(5):2125-8.
30. Fernández Hurtado I, Pagés Valle N, Baena Bradaschia S, Colás Ruiz E, Castro Suárez M, Cifuentes Ródenas JA. Ultra-sound-guided botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: technical notes. Rev Esp Enferm Dig. 6 nov 2023;
31. Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F, Bentivoglio AR, Mabisombi A, Marniga G, et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized « Botox vs. Dysport » controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 15 mars 2004;19(6):695-701.
32. Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF. Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin. Lancet Lond Engl. 24 sept 1988;2(8613):714-7.
33. Emile SH, Elfeki HA, Elbanna HG, Youssef M, Thabet W, Abd El-Hamed TM, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin in treatment of anismus: A systematic review. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 6 août 2016;7(3):453-62.
34. Chu CY, Su YC, Hsieh PC, Lin YC. Effectiveness and safety of botulinum neurotoxin for treating dyssynergic defecation: A systematic review and meta-analysis. Toxicon Off J Int Soc Toxicology. nov 2023;235:107311.
35. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Scott SM, Knowles CH. Botulinum toxin type A for the treatment of dyssynergic defaecation in adults: a systematic review. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. déc 2020;22(12):1832-41.
36. Farid M, El Monem HA, Omar W, El Nakeeb A, Fikry A, Youssef T, et al. Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. Int J Colorectal Dis. janv 2009;24(1):115-20.
37. Farid M, Youssef T, Mahdy T, Omar W, Moneim HA, El Nakeeb A, et al. Comparative study between botulinum toxin injection and partial division of puborectalis for treating anismus. Int J Colorectal Dis. mars 2009;24(3):327-34.
38. Faried M, El Nakeeb A, Youssef M, Omar W, El Monem HA. Comparative study between surgical and non-surgical treatment of anismus in patients with symptoms of obstructed defecation: a prospective randomized study. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. août 2010;14(8):1235-43.
39. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A, Sganga G, Castagneto M. Anterior rectocele due to obstructed defecation relieved by botulinum toxin. Surgery. mai 2001;129(5):524-9.
40. Slouha E, Ibrahim F, Esposito S, Mursuli O, Rezazadah A, Clunes LA, et al. Botulinum Toxin for the Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review. Cureus. janv 2024;16(1):e53309.
41. Triadafilopoulos G, Gandhi R, Barlow C. Pilot cohort study of endoscopic botulinum neurotoxin injection in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. nov 2017;44:33-7.
42. Shafik A, El-Sibai O. Botulin toxin in the treatment of nonrelaxing puborectalis syndrome. Dig Surg. 1998;15(4):347-51.
43. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome. Dis Colon Rectum. mars 2000;43(3):376-80.
44. Zhang Y, Wang ZN, He L, Gao G, Zhai Q, Yin ZT, et al. Botulinum toxin type-A injection to treat patients with intractable anismus unresponsive to simple biofeedback training. World J Gastroenterol. 21 sept 2014;20(35):12602-7.
45. Bridoux V, Gourcerol G, Kianifard B, Touchais JY, Ducrotte P, Leroi AM, et al. Botulinum A toxin as a treatment for overactive rectum with associated faecal incontinence. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mars 2012;14(3):342-8.
46. Gourcerol G, Bénard C, Melchior C, Touchais JY, Ducrotte P, Menard JF, et al. Botulinum toxin: an endoscopic approach for treating fecal incontinence. Endoscopy. mai 2016;48(5):484-8.
47. 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 [Internet]. 18 déc 2023 [cité 19 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468125323003321>
48. Onana Ndong P, Baumstarck K, Vitton V. Urge fecal incontinence: are intramural rectal injections of botulinum toxin a long-term treatment option? Tech Coloproctology. 19 déc 2024;29(1):22.

5

Les cinq points forts

- La toxine botulinique (TB) a plusieurs indications sans aucune autorisation de mise sur le marché en gastroentérologie, notamment en colo-proctologie.
- Quelle que soit l'indication proctologique, les modalités d'injections et les posologies ne sont actuellement pas standardisées.
- Dans le traitement de la fissure anale, les injections de TB peuvent être proposées en deuxième intention, après échec du traitement médical et avant le recours à une chirurgie.
- Dans le cas de la dyschésie, le traitement par injections de TB pourrait être proposé en cas d'échec de rééducation par biofeedback ou en association avec le biofeedback.
- Les injections de TB dans la paroi rectale sont un traitement récent et prometteur de l'incontinence anale dont la validation et la place dans la stratégie thérapeutique restent à définir.



Tout savoir sur la rééducation abdomino-périnéale

 **Damien SUDAN**

 Clinique Jules Verne ; Cabinet de Proctologie 44000 Nantes (France)
 Damien.soudan@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de la rééducation abdomino-périnéale et savoir identifier les patient(e)s pouvant en bénéficier
- Connaître les méthodes
- Connaître les résultats
- Savoir prescrire
- Savoir quand arrêter

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Rééducation ; incontinence anale ; incontinence fécale ; biofeedback ; auto-exercices ; électrostimulation

ABRÉVIATIONS

BFB : biofeedback
CV : contraction volontaire
EMG : électromyographie
ESF : électrostimulation fonctionnelle
IA : incontinence anale
IF : incontinence fécale
LARS : syndrome de résection antérieure du rectum
TFD : troubles fonctionnels de la défécation

Introduction

La rééducation abdominopérinéale regroupe l'ensemble des procédés physiques qui sont en mesure d'assurer un renforcement des capacités fonctionnelles des muscles striés du plancher pelvien, des sphincters de l'anus, de la perception rectale à la distension et de la synergie défécatoire. La rééducation doit être globale et comprendre un abord périnéo-sphinctérien, associé à un abord de la sangle abdominale. Elle regroupe des procédés aussi divers que de l'éducation thérapeutique avec conseils comportementaux, des exercices musculaires supervisés ou en autonomie, de la stimulation électrique, de la rééducation de la perception rectale et la coordination des muscles abdomino-pelviens. Il existe différentes techniques de rééducation (exercices du plancher pelvien, biofeedback, électrostimulation, thérapies manuelles, etc.). Le principe directeur est que tout comportement renforcé de manière répétée peut être appris et perfectionné.

Les techniques de rééducation périnéales sont pratiquées depuis l'Antiquité dans la médecine chinoise mais ont été décrites en médecine occidentale en 1948 par le Dr Arnold Kegel, gynécologue américain, inventeur des exercices de renforcement des muscles du plancher pelvien (exercices de Kegel) (1).

Dans les années 80 est apparu le biofeedback (BFB) instrumental qui « est une technique utilisant un équipement habituellement électronique pour révéler aux êtres humains certains événements physiologiques internes normaux ou anormaux sous forme de signaux visuels ou auditifs. Elle consiste à leur apprendre à manipuler ces événements involontaires ou inconscients en donnant du sens aux signaux représentés » (2).

Le recueil des données peut être électromyographique ou manométrique. Bien que moins évalué dans la littérature, le BFB manométrique est le seul qui permet d'apporter les informations sur la perception de la réplétion rectale et l'augmentation de la pression rectale en poussée abdominale.

Le BFB peut être positif (à visée de renforcement des muscles striés aussi appelé « exercices de renforcement des muscles du plancher pelvien ») ou négatif (à visée de relaxation des muscles pelvipérinéaux). Les moyens utilisés sont des électrodes de contact autocollantes, des sondes anales courtes (type Anuform®) ou longues (type Analys®), des sondes pressions à simple ou double ballonnet. Le BFB peut être réalisé dans différentes positions : semi-assis, en décubitus latéral, debout et en passage assis-debout. Le BFB peut être effectué en centre de soins et/ou à domicile avec le matériel adéquat, après un apprentissage auprès d'un thérapeute expert.

Dans certaines indications, la rééducation peut être accompagnée d'une électrostimulation fonctionnelle (ESF) excito-motrice qui consiste en l'application d'un courant électrique sur une zone du corps humain dans le but d'obtenir une tétanisation musculaire réflexe ou contraction involontaire. Les fréquences et les largeurs d'impulsion utilisées varient en fonction des fibres que l'on souhaite stimuler, fibres toniques I ou phasiques II. Les valeurs diffèrent un peu selon les auteurs, de 40 à 100 Hz pour les fibres de type II et de 5 à 40 Hz pour les fibres de type I. Il est démontré sur le plan expérimental que l'ESF des muscles du plancher pelvien provoque une hypertrophie des fibres musculaires, une transformation des fibres à contraction rapide en fibres à contraction lente et une augmentation des bourgeonnements axonaux par amélioration des transmissions synaptiques.

La rééducation comportementale doit également accompagner toutes les prises en charge à l'aide d'échelles visuelles analogiques, calendrier des selles, de conseils comportementaux, posturaux, et conseils hygiéno-diététiques, etc.

Les indications de la rééducation abdominopérinéale sont vastes et comportent le traitement de l'incontinence fécale, la dyssynergie défécatoire, les symptômes liés aux troubles de la statique pelvienne, les douleurs pelvipérinéales chroniques, les complications de certaines chirurgies (LARS) et les complications de l'accouchement en post partum. La rééducation des enfants encoprésiques ne sera pas abordée dans cette mise au point. Les contre-indications au BFB sont les déficits neurologiques sévères, les troubles cognitifs, les déficiences visuelles ou auditives (rendant impossible le rétrocontrôle) et la fissure anale hyperalgique (3).

La rédaction d'une ordonnance de rééducation est très simple, car elle ne précise que l'indication de la rééducation. La durée et la fréquence des séances, de même que la technique utilisée ne doivent théoriquement plus être précisées (depuis l'article L4321-1 du Code de la santé publique de 2000, modifié par la loi Rist d'avril 2021).

La rééducation des troubles fonctionnels de la défécation (TFD)

D'après les critères de ROME IV, les TFD sont définis par la présence de symptômes cliniques évocateurs d'une constipation en association avec une dyssynergie recto-sphinctérienne authentifiée. Par définition la dyssynergie rectosphinctérienne doit être confirmée sur au moins deux

examens complémentaires parmi la manométrie anorectale, le test d'expulsion du ballonnet, l'EMG du sphincter anal ou une imagerie pelvienne dynamique (4, 5).

L'utilisation de la rééducation abdominopérinéale et en particulier du BFB dans cette indication a été largement étudiée depuis les années 1990. L'objectif du BFB dans le traitement des TFD est triple (6, 7) :

- Corriger la dyssynergie ou l'incoordination des muscles abdominaux, rectaux, puborectaux et du sphincter anal afin d'obtenir une évacuation normale et complète.
- Faciliter l'évacuation normale par un entraînement à la défécation simulée à l'aide de ballonnets.
- Améliorer la perception rectale chez les patients souffrant de troubles de la perception rectale.

Pour ne citer que les études randomisées contrôlées, elles concluent à une supériorité de la rééducation anorectale par BFB dans 70 à 80 % des cas, en comparaison à un traitement médical associé à des règles hygiéno-diététiques (8, 9, 10, 11), à des laxatifs (12), à un traitement par diazepam (13), ou à des séances de rééducation simulées (7, 10, 14). Une métanalyse conclut à la supériorité de la rééducation par BFB vs rééducation sans BFB (15).

Certaines études sont en faveur d'une dégradation des bénéfices après 6 à 12 mois et conseillent la réalisation de séances d'entretien pour anticiper cette perte d'efficacité (16, 17, 18, 19). Ainsi, à partir d'une cohorte de 347 patients souffrant de TFD, Lee *et al.* ont démontré que le bénéfice initial de la rééducation sur les symptômes de constipation était maintenu chez respectivement 82 %, 65 %, 60 % et 58 % après 6 mois, 1, 2 et 5 ans de suivi (18).

Le nombre de séances varie selon les études. Il semble que 4 à 6 séances soient nécessaires au minimum à raison d'une à deux fois par semaine. En l'absence d'amélioration symptomatique après 20 séances, il n'y a probablement pas de bénéfice à poursuivre la rééducation.

Aucune donnée ne permet actuellement de normaliser à la fois les équipements ou les protocoles rééducatifs. À l'heure actuelle, des protocoles thérapeutiques de BFB reposant sur l'EMG et la manométrie ont été utilisés et semblent tous deux efficaces, mais il n'existe pas d'essais comparatifs. Les sondes EMG sont moins chères, plus durables. Les sondes manométriques peuvent faciliter l'apprentissage de la coordination recto-anale et l'entraînement sensoriel.

Les recommandations de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) sur l'intérêt de la rééducation anorectale des troubles fonctionnels de la défécation sont résumées dans le tableau 1.

La rééducation dans l'incontinence fécale

L'incontinence anale (IA) est une pathologie fréquente et invalidante définie par des fuites de matières fécales et/ou de gaz. Elle se distingue de l'incontinence fécale (IF) qui ne concerne que les pertes fécales en excluant l'incontinence isolée aux gaz. Les critères de ROME IV définissent

Tableau 1 : Recommandations SNFCP 2025 sur la rééducation anorectale dans les troubles fonctionnels de la défécation

Recommandations SNFCP 2025	Niveau de recommandation
La rééducation anorectale est recommandée pour le traitement des patients atteints de TFD avec une efficacité démontrée à court et moyen terme	Grade A
La rééducation anorectale doit comprendre une correction de la dyssynergie recto-sphinctérienne et si nécessaire de la poussée abdominale.	Grade C
La rééducation anorectale du TFD doit être réalisée à l'aide d'un signal manométrique ou électromyographique anal pour la correction de la dyssynergie recto-sphinctérienne (biofeedback) associé au contrôle manométrique ou manuel de la poussée. Il est possible d'ajouter un travail d'expulsion d'un ballonnet rectal rempli au volume entraînant la perception d'un besoin exonérateur.	Grade C
La stimulation électrique périnéale n'a pas sa place dans les techniques de rééducation anorectale utilisées en cas de TFD isolé.	Grade B
Il est préférable de réservrer la rééducation anorectale aux patients souffrant de constipation fonctionnelle associée à une dyssynergie recto-sphinctérienne diagnostiquée selon les dernières recommandations et cela quel que soit son type.	Grade C
Il n'existe pas de résultat des explorations fonctionnelles anorectales qui soit prédictif du succès ou non de la rééducation chez les patients ayant un TFD. Aucun résultat d'exploration fonctionnelle (en dehors de ceux utilisés pour le diagnostic de TFD) ne devrait restreindre l'accès à la rééducation.	Grade C
Il est recommandé d'associer la rééducation anorectale aux conseils hygiéno-diététiques et, si nécessaire, à des traitements de la constipation (laxatifs, suppositoires, lavements) pour améliorer les résultats de la rééducation sur les TFD.	Grade C
L'existence d'une douleur chronique associée au TFD peut limiter le succès de la rééducation anorectale.	Grade C
En l'absence de données scientifiques, il est recommandé de faire bénéficier les patients avec troubles fonctionnels de la défécation d'une rééducation anorectale avant d'effectuer un traitement plus invasif dont l'efficacité n'est pas démontrée (chirurgie, toxine).	Accord d'experts (100 %)
L'existence d'une douleur chronique ne contre-indique pas le recours à la rééducation anorectale.	Accord d'experts (94 %)
L'existence d'un syndrome de l'intestin irritable avec trouble fonctionnel de la défécation ne contre-indique pas la réalisation d'une rééducation anorectale.	Accord d'experts (100 %)
La sévérité des troubles fonctionnels de la défécation, leur durée, la prise de laxatifs, la réalisation de manœuvres d'évacuation manuelles ne contre-indiquent pas la réalisation d'une rééducation anorectale.	Accord d'experts (100 %)
L'existence de troubles psychologiques tels que l'anxiété, la dépression, les troubles du comportement alimentaire, d'antécédents d'agression sexuelle ne contre-indiquent pas la réalisation d'une rééducation anorectale. Il est conseillé d'accompagner cette rééducation d'une prise en charge psychologique.	Accord d'experts (97 %)
En cas de difficultés pour réaliser les séances de rééducation avec un thérapeute, il est possible de proposer aux patients un travail à domicile encadré par des séances régulières avec un thérapeute.	Accord d'experts (90 %)
Le succès de la rééducation anorectale sur les troubles fonctionnels de la défécation repose sur l'efficacité clinique et non sur la correction de la dyssynergie et/ou des efforts de propulsion inadéquats.	Accord d'experts (78 %)

NB : Accord d'experts (% d'agrément)

l'IF comme étant caractérisée par des pertes répétées (> ou = à 2) et incontrôlées de matières fécales depuis plus de 3 mois. Elle est pathologique après l'âge de 4 ans (5). La prévalence de l'IF varie en fonction des études épidémiologiques entre 7 et 15 % de la population active. Elle peut atteindre 50 à 70 % chez des patients âgés vivant en institution. Avec l'âge, la plupart des études épidémiologiques n'observent pas de différence majeure de prévalence entre les populations féminines (8,9 %) ou masculines (8,1 %) (20, 21).

Chez les personnes souffrant d'IF persistante malgré une régulation du transit et de la consistance des selles, il est recommandé de recourir à des stratégies rééducatives du périnée. Celles-ci seront idéalement précédées d'une manométrie anorectale afin d'identifier les mécanismes d'IF

précis chez chaque patient et notamment de rechercher une anomalie de la perception rectale accessible à la rééducation mais difficile à apprécier cliniquement.

Les objectifs de la rééducation dans l'incontinence fécale sont triples :

- **Renforcement musculaire** des muscles anopérinéaux y compris du muscle strié du sphincter externe afin d'améliorer les forces résistives en amplitude et en durée. Ces exercices doivent être réalisés de façon supervisée par un kinésithérapeute et entretenus par des auto-exercices à domicile. Le renforcement des muscles sphinctériens a pour objectif de renforcer les fibres musculaires de type I (lentes) et les fibres musculaires de type II (rapides) dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Différent types de fibres du sphincter anal externe. [d'après Leroi A.M. et al. (43)]

Type de fibre musculaire	I	II
Endurance	Élevée	Faible
Fonction	Contraction tonique et essentiellement impliquée dans le tonus de repos	Contraction rapide, essentiellement impliquées dans la contraction volontaire
Énergie utilisée	Oxygène	Glucose
Fatigabilité	Faible	Élevée

- **Le rétablissement des fonctions sensitives** a pour vocation de permettre au patient de percevoir le plus tôt possible le besoin et d'y répondre le plus vite possible par une contraction sphinctérienne adaptée et prolongée. Elle se pratique à l'aide d'un ballonnet intra rectal gonflé initialement jusqu'au volume auquel est ressentie une urgence défécatoire puis progressivement par des ballonnets de plus de plus petits. Le volume minimal de perception défini est le seuil de perception rectal et le patient est incité à ressentir les sensations induites par des volumes plus faibles pour y répondre par une contraction volontaire (22, 23).
- **L'apprentissage de la résistance aux impériosités** est réalisé par distension progressive d'un ballonnet intra rectal jusqu'au volume auquel est ressentie l'impériosité. Une fois ce seuil atteint, le ballonnet est légèrement dégonflé et le patient est incité à se relaxer par des techniques de respirations profondes pendant que le ballonnet est de nouveau gonflé progressivement. Des auto-exercices de relaxation pour contrer les sensations d'impériosité lui sont enseignés (24).

Les données suggérant l'efficacité de la rééducation anorectale dans l'IF sont principalement issues d'études non randomisées. Ces données rapportent une amélioration des symptômes d'incontinence dans 60 à 80 % des cas à court et long termes. Toutes ces études rapportent l'efficacité du biofeedback comme technique de renforcement des muscles du plancher pelvien. Les modalités de rtrocontrôle étaient pour la plupart des études au moyen d'un BFB manométrique (23, 25, 22, 26, 27, 28). Plusieurs études rapportent une efficacité maintenue dans le temps à plus d'un an (29). L'efficacité à long terme (> 7 ans) est rapportée dans une étude de grande envergure chez des patients répondeurs à une phase d'induction de 6 semaines à raison d'une séance par semaine (30).

Ces données ont ensuite été complétées par des études comparatives randomisées dont les principaux résultats sont plus mitigés et résumés ci-dessous :

L'étude de Norton et al. (31) a été le premier essai randomisé à comparer l'efficacité du biofeedback (BFB) à celle d'un traitement médical standard pour l'incontinence fécale (IF) en analysant quatre groupes : éducation seule, éducation + exercices, éducation + BFB en institution et éducation + BFB à domicile. À 6 mois, 54 % des patients ayant reçu uniquement de l'éducation ont montré une amélioration, sans qu'aucun exercice ne démontre un bénéfice significatif. Trois méta-analyses de la Cochrane n'ont pas trouvé de preuves suffisantes pour soutenir l'efficacité de la rééducation, avec ou sans BFB, sur les symptômes d'IF (32).

L'étude de Jelovsek et al. (33), également randomisée, n'a révélé aucune différence entre les groupes BFB, lopéramide, éducation et placebo, soulignant l'importance de l'éducation dans le traitement initial de l'IF. En 2018, Ussing et al. ont comparé le renforcement des muscles du plancher pelvien par BFB à une kinésithérapie de contrôle et ont trouvé que le groupe BFB rapportait une amélioration globale significativement plus importante (OR : 5,16 IC 2,18-12,19 ; p<0,0002).

L'effet manométrique de la rééducation par BFB est évalué dans plusieurs études et retrouve des améliorations de la pression anale de repos, de la contraction volontaire et de la perception rectale illustrée par une réduction du volume seuil de perception de besoin.

Les études menées par Sjodal et al. (34) et Jelovsek et al. (33) n'ont pas trouvé d'efficacité du BFB par rapport au traitement médical standard, que ce soit seul ou en association avec des régulateurs du transit et de l'éducation. De plus, deux essais comparant le BFB à l'injection d'agents de comblement ont donné des résultats contrastés : l'étude de Delhi et al. (35) n'a montré aucune différence entre les groupes, tandis que celle de Netto et al. (36) a révélé une supériorité des agents de comblement, avec une réduction du score de continence (CCIF) de 4,2 points pour le groupe traité par agents de comblement contre 0,8 point pour le groupe BFB avec électrostimulation. L'essai français de Henri Damon et al. (37) a conclu à une amélioration des scores d'incontinence (Wexner) de plus de 3 points plus fréquente dans le groupe BFB + traitement médical en comparaison au traitement médical seul. À noter que ce protocole comportait 20 séances de BFB, ce qui est nettement plus important que les protocoles des autres études.

L'ajout d'une électrostimulation fonctionnelle est également recommandé dans la prise en charge rééducative de l'IF. En 2007, Terra et al. (38) dans une large étude de cohorte sur 281 patients a montré une efficacité de l'association BFB+ électrostimulation (50Hz par sessions de 20 min) avec une réduction du score de Vaizey chez 60 % des patients, un score inchangé chez 23 % ou dégradé chez 17 % d'entre eux. Ces données ont été confirmées dans d'autres essais (39, 40). Par la suite, une revue systématique (41) ainsi qu'une revue de la Cochrane (42) étaient en faveur d'un effet bénéfique potentiel de l'électrostimulation lors des séances de renforcements des muscles sur PP par BFB pour IF. Les courants d'ESF sont appliqués au moyen d'une sonde anale (type Anuform®) ou d'électrodes cutanées périnéales et peuvent ainsi stimuler le sphincter anal externe et/ou le muscle releveur de l'anus. Aucune sonde n'est actuellement remboursée en France pour la rééducation anorectale.

Tableau 3 : Exemple de protocole d'auto-rééducation complémentaire du BFB pour une incontinence fécale [d'après Damon et al. (37)]

Auto-rééducation quotidienne à domicile	<i>Fibre de type I</i> ou « fibres lentes ». Pour le travail de ces fibres : le patient ne doit pas chercher à serrer au maximum.	<ul style="list-style-type: none"> - 20 contractions de 4 à 8 sec avec un temps de repos égal au temps de travail. Fréquence : 2 fois par jour. - 2 contractions de 30 secondes en position couchée, 2 contractions de 30 secondes en position assise, 2 contractions de 30 secondes en position debout
	<i>Fibre de type II</i> ou « fibres rapides »	<ul style="list-style-type: none"> - Contractions de 2 secondes - repos 4 secondes. - Répéter dix fois en cherchant à serrer au maximum. Fréquence : 2 fois par jour

Tableau 4 : Recommandations SNFCP 2025 sur la rééducation anorectale dans l'incontinence fécale

La rééducation anopérinéale par BFB est indiquée dans la prise en charge de l'incontinence fécale	Grade B
Le renforcement des muscles du plancher pelvien par BFB est supérieur aux renforcements des muscles du plancher pelvien sans BFB dans l'IF.	Grade A
La rééducation anopérinéale par BFB modifie les performances sphinctériennes et les troubles de la perception rectale responsables des symptômes d'incontinence.	Grade A
Le BFB dans l'incontinence fécale doit être associé à une éducation, un apprentissage d'une bonne hygiène défécatoire et un traitement médical régulateur du transit.	Grade A
Le BFB avec électrostimulation est supérieur au BFB sans électrostimulation dans l'IF.	Grade A
La réalisation d'une manométrie anorectale permet de mettre en évidence des troubles de la perception rectale qui ne sont pas évaluables à l'examen clinique et de guider la rééducation par BFB	Accord d'experts (87 %)
Le BFB dans l'incontinence anale doit être complété par des auto-exercices de renforcement du plancher pelvien réalisés en autonomie par le patient.	Accord d'experts (94 %)
Dans la prise en charge de l'incontinence fécale, la rééducation par BFB doit se faire au moyen d'une sonde endo anale.	Accord d'experts (81 %)
Le BFB manométrique est recommandé dans la prise en charge de l'incontinence fécale avec troubles de la perception rectale.	Accords d'experts (100 %)
Le nombre minimal de séance de BFB pour incontinence fécale doit être de 6. Il pourra être augmenté en fonction des progrès du patient.	Accord d'experts (83 %)
En cas d'absence d'amélioration de la continence après 20 séances de BFB, il n'est pas recommandé de poursuivre la rééducation.	Accord d'experts (97 %)
En cas de perte d'efficacité à distance d'un premier cycle de rééducation pour incontinence fécale, des séances d'entretien sont indiquées.	Accord d'experts (100 %)

NB : Accord d'experts (% d'agrément)

Plusieurs études ont identifié des facteurs associés au succès d'un traitement par BFB dans l'incontinence fécale : l'absence de défaut sphinctérien en échographie endoanale, la présence des scores d'incontinence modérément dégradés avant traitement, la conservation d'une contraction volontaire et d'une perception rectale peu altérée en manométrie, la compliance aux séances de BFB et aux auto-exercices de PFMT.

Enfin la rééducation anorectale par BFB à visée de renforcement des muscles du plancher pelvien doit être complétée par des auto-exercices à domicile réalisés en autonomie par le patient (tableau 3).

Aucune donnée dans la littérature ne permet de définir *a priori* le nombre de séances de rééducation nécessaire, mais certaines études rapportent une efficacité au bout de 4 à 6 séances. En l'absence d'amélioration après 20 séances, il ne semble pas y avoir de bénéfice à poursuivre la réedu-

tion de l'incontinence fécale, tout ceci dépend des progrès réalisés par le patient et constatés par le thérapeute.

Les recommandations de la SNFCP sont résumées dans le tableau 4.

Rééducation et troubles de la statique rectale

Les troubles de la statique rectale comprennent le prolapsus total du rectum, le prolapsus rectal interne et la rectocèle. Ils peuvent être associés à d'autres troubles de la statique pelvienne, à un trouble fonctionnel défécatoire de type dyssynergie défécatoire ou à une incontinence. L'objectif de la rééducation abdominopérinéale est l'amélioration des symptômes liés aux troubles de la statique rectale (pesanteur,

Tableau 5 : Synthèses de recommandations SNFCP sur la rééducation anorectale et trouble de statique rectale

La rééducation anorectale associée à la chirurgie de correction du prolapsus peut améliorer la continence anale chez les patients ayant un prolapsus total du rectum en complément de la correction chirurgicale.	Grade C
La rééducation anorectale de type de renforcement des muscles du plancher pelvien avec ou sans BFB permet d'améliorer la continence et la dyschésie chez les patients ayant une procidence rectale interne.	Grade C
La rééducation anorectale par BFB peut être proposée en première intention dans le traitement de la constipation en lien avec une rectocèle en complément d'un traitement médical bien conduit.	Grade C
L'existence de plusieurs troubles de la statique rectale chez les patients ayant une constipation d'évacuation n'influencerait pas l'effet de la rééducation anorectale.	Grade C
L'existence d'un prolapsus rectal interne chez les patientes ayant une rectocèle serait un facteur prédictif d'efficacité de la rééducation anorectale.	Grade C
Dans les troubles de la statique rectale, les modalités de la rééducation anorectale peuvent être influencées par l'existence d'une insuffisance sphinctérienne ou d'un asynchronisme abdominopelvien ; l'examen clinique est souvent suffisant mais la manométrie anorectale/défècoIRM-graphie peuvent apporter confirmation en cas de doute.	Accord d'experts (100 %)
La chirurgie peut être proposée en cas d'échec de la rééducation anorectale chez les patientes ayant une procidence rectale interne et/ou une rectocèle.	Accord d'experts (90 %)
Concernant le prolapsus total du rectum, la prise en charge chirurgicale est peu discutée et nécessaire avant rééducation anorectale éventuelle pour corriger l'anomalie anatomique.	Accord d'experts (84 %)
L'objectif de la rééducation anorectale dans les troubles de la statique rectale est d'améliorer les symptômes liés au prolapsus (dyschésie, pesanteur, incontinence) et non de corriger l'anomalie anatomique.	Accord d'experts (100 %)

NB : Accord d'experts (% d'agrément)

dyschésie, incontinence) et non la correction des anomalies anatomiques.

Le traitement du prolapsus rectal extériorisé est chirurgical. Une seule étude rapporte les résultats d'une rééducation à type de renforcement des muscles du plancher pelvien par BFB en péri opératoire d'une cure chirurgicale de prolapsus rectal extériorisé et retrouve une amélioration significativement plus élevée des scores d'incontinence dans le groupe BFB que dans le groupe chirurgie seule. Le facteur prédictif de succès était un tonus anal de repos plus élevé avant la rééducation (44).

Concernant la procidence rectale interne, plusieurs études de cohortes suggèrent l'efficacité du renforcement des muscles du plancher pelvien supervisé par un kinésithérapeute avec ou sans BFB et renforcé par des auto-exercices dans l'amélioration des scores de continence et la diminution la dyschésie (45, 46, 47, 48).

Concernant la rectocèle, 2 études ouvertes ont évalué l'efficacité de la rééducation abdomino-périnéale par BFB (49, 50) sur les symptômes de constipation chez des patients ayant une rectocèle. Dans l'étude de Mimura *et al.* ayant évalué 25 patientes à 10 mois, une amélioration majeure était rapportée chez 14 patientes (56 %) et une amélioration modérée chez 4 (16 %) patientes. Dans l'étude de Hicks *et al.* ayant évalué 90 patientes à 3 mois (suivi moyen), 64 patientes (71,1 %) étaient améliorées. Les modalités de la RAR sont hétérogènes dans les études.

Dans ces indications les modalités de rééducation et les nombres de séances sont hétérogènes et ne peuvent permettre de soumettre un nombre de séances minimal ni une modalité de rééducation optimale et sont donc laissés à l'appréciation du thérapeute.

Rééducation et douleurs pelviennes chroniques

Les douleurs pelviennes chroniques regroupent de nombreuses entités nosologiques comme le syndrome des muscles releveurs de l'anus, les névralgies pudendales ou clunéales, les syndromes myofasciaux et les syndromes de sensibilisation centrale ou périphérique à la douleur.

Le syndrome des muscles releveurs de l'anus est défini selon les critères de Rome IV par la présence de tous les critères suivants au cours des trois derniers mois, avec une apparition des symptômes au moins six mois avant le diagnostic : douleur rectale chronique ou récurrente, épisode douloureux de plus de 30 minutes, présence d'une sensibilité lors de la traction du muscles puborectal et l'exclusion d'autres causes de douleur anorectale. Dans cette indication, le BFB à visée de relaxation des muscles releveurs de l'anus a été évalué dans un essai randomisé contrôlé (51) sur 157 patients et retrouve une amélioration des douleurs après un mois de biofeedback chez 87 % des patients, contre 45 % pour l'électrostimulation et 22 % pour le massage simple sans BFB. Ces résultats ont été maintenus à 12 mois, avec une amélioration clinique après 9 séances de BFB. Une autre étude publiée en 2011 incluant 158 patients ayant une proctalgie chronique a montré que le biofeedback était plus efficace que l'injection de toxine botulique et la neuromodulation des racines sacrées (52).

Les douleurs de névralgies pudendales sont liées à une compression du nerf pudendal au niveau de son passage dans le canal d'Alcock en position assise et se manifestent par une douleur neuropathique (fourmillements, brûlures, picotements, décharges électriques et engourdissements)

dans le territoire du nerf pudendal allant de l'anus jusqu'à la partie distale du pénis ou du clitoris. Le diagnostic est posé par l'interrogatoire et la présence d'une douleur répondant aux critères de Nantes (53) (tableau 6). Le rôle de la rééducation sur les douleurs névralgiques semble reposer plutôt sur le soulagement des syndromes myofasciaux fréquemment associés. Il en est de même pour les douleurs de névralgies

clunérales ou les syndromes d'hypersensibilisation centrale ou périphérique. La kinésithérapie est fréquemment utilisée dans la prise en charge pratique de ces syndromes myofaciaux. Les techniques peuvent être diverses : thérapies manuelles par massage des « zones gâchettes », BFB à visée de relaxation, électrostimulation galvanique (ESG : il s'agit d'une électrostimulation à courant continu utilisée pour la

Tableau 6 : Critères de Nantes de diagnostic de névralgie pudendale (d'après Labat et al.)

Douleurs de topographie pudendale
Douleurs positionnelles : exacerbation de la douleur en position assise
Douleurs soulagées en position allongée / la nuit
Absence de déficit neurologique sensitivomoteur
Soulagement temporaire après bloc anesthésique du nerf pudendal

Tableau 7 : Synthèse des recommandations SNFCP sur la rééducation et les douleurs pelviennes chroniques

Recommandations générales	
La rééducation anorectale pour la douleur pelvienne chronique doit être multimodale, combinant plusieurs techniques, notamment : Massage myofascial ciblant les points gâchettes, Massage d'étiirement de Thiele, Biofeedback négatif, Électrostimulation galvanique, Correction posturale, Tecarthérapie.	Grade B
Un programme progressif d'exercices à domicile et de rééducation comportementale doit être inclus dans le processus de réhabilitation.	Grade B
Les manœuvres endocavitaires sont recommandées.	Grade B
Les séances doivent être réalisées par un kinésithérapeute spécialisé en douleur pelvienne chronique.	Grade B
Proctalgies chroniques	
La rééducation anorectale est indiquée pour le traitement de la proctalgie chronique.	Grade B
Le biofeedback négatif est une technique de rééducation non invasive, approuvée et considérée comme traitement de première ligne pour la proctalgie chronique.	Grade B
La physiopathologie de la proctalgie chronique peut être partiellement expliquée par une dyssynergie abdomino-périnéale. Cette condition est traitée par biofeedback négatif, pouvant être combiné avec la radiofréquence pulsée (tecarthérapie).	Grade C
L'électrostimulation galvanique est moins efficace que le biofeedback. Elle peut être proposée en seconde intention pour la proctalgie chronique.	Grade B
Les données issues de la manométrie anorectale, notamment le test d'expulsion du ballonnet, peuvent être un facteur prédictif de réponse au biofeedback chez les patients souffrant de proctalgie chronique.	Grade C
Le massage digital endo-anal peut être proposé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres techniques de rééducation.	Grade C
La prise en charge en kinésithérapie de la proctalgie chronique inclut des approches comportementales adaptées et des mesures d'hygiène de vie, comme les bains de siège.	Grade C
La rééducation anorectale pour la proctalgie chronique doit être proposée aux patients motivés, prêts à s'engager dans l'auto-rééducation.	Accord d'experts (87%)
En l'absence de soulagement de la douleur ou de relâchement du muscle élévateur de l'anus après 10 séances, il n'y a pas de bénéfice à poursuivre la rééducation.	Accord d'experts (87%)
Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander la rééducation anorectale dans la proctalgie fugace.	Accord d'experts (84%)
En l'absence d'autres options thérapeutiques, la rééducation anorectale peut être proposée aux patients souffrant de proctalgie fugace invalidante affectant leur qualité de vie. Cela inclut le biofeedback négatif combiné à des techniques globales de relaxation.	Accord d'experts (83%)
Si aucun soulagement de la douleur n'est observé après 10 séances, la rééducation anorectale pour la proctalgie fugace doit être arrêtée.	Accord d'experts (90%)

Névralgies pudendales et clunéales		
Malgré des études limitées, la rééducation anorectale est recommandée pour les patients souffrant de névralgie pudendale ou clunéale due à une compression nerveuse, lorsqu'elle est associée à des syndromes myofasciaux du plancher pelvien et des rotateurs externes de la hanche (piriforme, obturateur interne).		Accord d'experts (87%)
En rééducation pour la névralgie pudendale ou clunéale, les techniques favorisant la relaxation musculaire doivent être prioritaires.		Accord d'experts (97%)
Les manœuvres endocavitaires sont recommandées, en particulier en cas d'hypertonie du muscle élévateur de l'anus associée à une névralgie pudendale ou clunéale.		Accord d'experts (82%)
Un programme progressif d'exercices à domicile doit faire partie de la rééducation pour la névralgie pudendale ou clunéale.		Accord d'experts (90%)
Il n'existe pas de nombre prédéfini de séances nécessaires pour soulager une névralgie pudendale ou clunéale.		Accord d'experts (100%)
Syndromes Myofasciaux et Sensibilisation Régionale/Centrale		
La rééducation anorectale est recommandée pour le traitement des syndromes myofasciaux dans la région anorectale.		Grade A
Il n'existe pas de nombre prédéfini de séances nécessaires pour les syndromes myofasciaux et les syndromes de sensibilisation régionale/centrale.		Accord d'experts (100%)
Les séances de rééducation pour les syndromes myofasciaux peuvent être réalisées une fois par semaine pendant une heure, en complément d'une auto-rééducation.		Accord d'experts (82%)
Douleurs Pelviennes Liées à l'Endométriose		
La rééducation anorectale est recommandée pour le traitement des douleurs liées à l'endométriose profonde avec atteinte anorectale, dans le cadre d'une prise en charge multimodale de la douleur.		Grade B
Il n'existe pas de nombre prédéfini de séances nécessaires pour les douleurs pelviennes liées à l'endométriose profonde affectant la région anorectale.		Accord d'experts (100%)
Les séances de rééducation pour les douleurs pelviennes liées à l'endométriose profonde affectant la région anorectale peuvent être réalisées une fois par semaine pendant une heure, en complément d'une auto-rééducation.		Accord d'experts (82%)

sédation de points douloureux très localisés, pour des points gâchettes), correction posturale, técarthérapie (autre forme d'électrothérapie par radiofréquence de 300kHz à 1MHz) ou la neurostimulation tibiale postérieure (TENS). Plusieurs essais randomisés contrôlés, études de cohortes ou séries de cas rapportent une réduction des scores de douleur de ces prises en charges multimodales (54, 53, 55). Le recours à un kinésithérapeute spécialisé en douleur pelvienne est un élément de succès clairement établi (56).

Rééducation et post partum

La période du postpartum se définit comme la période qui débute à la naissance de l'enfant à la fin du douzième mois après l'accouchement (57). La rééducation abdominopérinéale en post partum est très largement répandue en France, et prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie, en cas d'incontinence urinaire persistante 3 mois après l'accouchement ou en cas d'incontinence anale. L'intérêt de cette rééducation chez des patientes asymptomatiques ou sans lésions des sphincters de l'anus (LOSA), n'est pas clairement établi.

Concernant l'IF du post partum, des essais rapportent l'efficacité du BFB sur les symptômes d'IF à court terme, sans évaluation de qualité à long terme et ce même chez des patientes avec LOSA (59, 60). L'ajout d'une ESF n'améliore

pas les performances du BFB (61). La rééducation anorectale du postpartum serait efficace sur les symptômes d'incontinence anale, les impériosités et la qualité de vie, qu'elle soit débutée précocement (avant la 6^e semaine) ou tardivement. Une étude compare la rééducation par voie endoanale à la voie endovaginale dans la prise en charge de l'IF du post partum. Fynes *et al.* retrouvaient une efficacité supérieure de la rééducation anorectale par BFB EMG endoanale avec ESF comparée à une rééducation par BFB manométrique endovaginale pendant 12 semaines. Les valeurs manométriques moyennes de la pression anale de repos et de la CV maximale étaient significativement augmentées dans le groupe BFB endoanal+ ESF contrairement au groupe BFB endovaginal, sans que l'on puisse déterminer si cette différence est liée au siège de la sonde (anal ou vaginal), au type de BFB (manométrie ou EMG), ou à l'ESF ajoutée (40). La réalisation d'autoexercices supervisés pendant une période de 12 semaines est recommandée en complément des séances de rééducation. L'inobservance et la présence d'une rupture occulte du sphincter anal sont des facteurs d'échec de la rééducation de l'IF du post partum (62).

Autres situations cliniques

Le syndrome de résection antérieure du rectum (LARS) est un mauvais résultat fonctionnel d'une chirurgie de résection

Tableau 8 : Synthèse des recommandations SNFCP 2025 sur la rééducation en post partum

Chez les femmes ayant eu une LOSA, une rééducation multimodale supervisée débutée entre la 2 ^e et 4 ^e semaine peut diminuer la survenue des symptômes anorectaux et pelvi-périnéaux dans leur ensemble.	Grade C
La rééducation anorectale débutée après la 6 ^e semaine pourrait diminuer la fréquence des symptômes d'incontinence anale du post partum.	Grade C
Une rééducation par EMPP débutant tardivement, à la fin de la période du post-partum, est efficace sur l'incontinence anale, y compris sur le symptôme d'urgence.	Grade B
La rééducation supervisée de l'IA du post partum durant au moins 12 semaines, chez des patientes ayant ou non une LOSA, est efficace sur la fréquence des symptômes d'IA, mais également sur la qualité de vie, semblant aussi diminuer les symptômes d'urgence fécale.	Grade B
Les programmes de rééducation supervisés permettent une amélioration de la qualité de vie et des scores de continence, chez les patientes avec LOSA et incontinence anale, plus importante qu'une prise en charge standard sans rééducation ou non supervisée.	Grade B
Le BFB EMG par voie endo anale pendant 12 semaines est efficace dans le traitement de l'IA du post-partum.	Grade C
Le BFB EMG par voie endovaginale semble moins efficace que par le BFB manométrique par voie endoanale dans l'IA du post-partum.	Grade C
L'électrostimulation fonctionnelle peut être utilisée comme technique facilitatrice d'apprentissage de la CV mais n'apporterait pas de bénéfice sur les symptômes d'incontinence anale du post partum.	Grade B
Une rupture sphinctérienne non diagnostiquée ou récidivée, comme une incontinence anale plus sévère, sont des facteurs de risque de mauvais résultat de la rééducation de l'incontinence anale du post-partum.	Grade B
Les données de la manométrie anorectale ne modifient pas aujourd'hui les modalités de la rééducation de l'IA du post-partum, et ne sont pas un élément prédictif de l'efficacité de la rééducation.	Grade B
L'EEA prédit un mauvais résultat de la rééducation en cas de rupture sphinctérienne résiduelle de plus de 90°.	Grade B
Toutes les patientes, même asymptomatiques, devraient bénéficier au minimum d'une inspection périnéale afin de mettre en évidence des signes évocateurs de LOSA passées inaperçues en salle de naissance, ou récidivées après réparation.	Accord d'experts (97 %)
Les facteurs limitant l'observance à la rééducation anorectale démontrés pendant la période du post-partum précoce sont le manque de temps et le manque de motivation en l'absence de symptômes.	Accord d'experts (94 %)
La mesure du temps de latence du nerf pudendal n'est pas recommandée dans le cadre de la prise en charge rééducative de l'incontinence anale du post partum.	Accord d'experts (100 %)
La réalisation d'une manométrie anorectale n'est pas recommandée avant la rééducation d'une incontinence anale du post partum, mais doit être envisagée en cas d'échec après un nombre de séances de rééducation jugé suffisant par le rééducateur.	Accord d'experts (91 %)
Les programmes de rééducation supervisés ayant fait la preuve d'une efficacité sur la fréquence et le retentissement de l'incontinence anale du post-partum durent au moins 12 semaines.	Accord d'experts (79 %)
En post-partum, la sévérité de l'incontinence anale ou urinaire, l'âge, la parité, la sévérité des LOSA, et le niveau d'anxiété/dépression ne semblent pas limiter l'observance à la rééducation anorectale.	Accords d'experts (75 %)

NB : Accord d'experts (% d'agrément)

rectale le plus souvent pour cancer et se traduit par des troubles défécatoires, des troubles de la continence anale, aux gaz et/ou aux selles, des impériosités anales, une fragmentation des selles avec une sensation d'évacuation incomplète, et une polychésie. Sept essais randomisés (63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70), 2 séries comparatives prospectives (71, 72) et 2 séries comparatives rétrospectives (73, 68) ont comparé la rééducation anorectale au traitement médical seul (règles hygiéno-diététiques et/ou lopéramide). Quatre des 7 essais randomisés rapportent une amélioration significative de la fréquence des selles, la sévérité de l'incontinence anale, la survenue d'impériosités et la qualité de vie en faveur d'une rééducation par BFB. L'efficacité à long terme de la rééducation est incertaine et difficilement évaluable en raison d'une amélioration spontanée du LARS durant la première année. Il paraît donc légitime de proposer une rééducation

par association d'exercices de réhabilitation musculaire avec du biofeedback chez des patients souffrant de LARS avec trouble de la continence.

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum est une pathologie dont le mécanisme n'est pas totalement bien compris mais serait lié à une contraction paradoxale du muscle puborectal en poussée à l'origine de lésions muqueuses traumatiques. Les données de la littérature laissent penser que la rééducation (associant biofeedback avec un travail postural et l'usage des muscles abdominaux pour l'effort défécatoire et l'apprentissage d'une hygiène défécatoire) améliore le flux sanguin muqueux (74) et les paramètres manométriques (75). Les symptômes d'USR sont améliorés dans 62 % des cas à 9 mois (76) avec une probable perte d'efficacité à long terme (30 % à 36 mois) (77). L'efficacité de la rééducation sur l'aspect endoscopique est variablement rapportée par les séries : une

Tableau 9 : Synthèse des recommandations de la SNFCP sur la rééducation dans certaines situations chirurgicales

La rééducation par BFB à visée de relaxation du canal anal lors de efforts de poussée est efficace à court terme sur les symptômes d'USR en complément d'un traitement médical visant à corriger le trouble du transit sous-jacent.	Grade C
La rééducation anorectale à visée de renforcement des muscles du plancher pelvien avec BFB est recommandée dans la prise en charge du LARS, principalement en cas d'IA.	Grade A
L'efficacité à long terme de la rééducation anorectale sur les symptômes d'ulcère solitaire du rectum est inconnue	Accord d'experts (93 %)
La présence d'une maladie hémorroïdaire ne contre indique pas la réalisation d'une rééducation anorectale.	Accord d'experts (100 %)

NB : Accord d'experts (% d'agrément)

cicatrisation est observée dans 31 % (74) à 55% (78) des cas, alors que pour d'autres, la RAR n'a aucun effet (76, 77). La rééducation par BFB à visée de relaxation du canal anal lors des efforts de poussée est efficace à court terme sur les symptômes d'USR, en complément d'un traitement médical visant à corriger le trouble du transit sous-jacent (Grade C).

Dans la fissure anale chronique avec hypertonie anale (documentée en manométrie), le recours à une rééducation par BFB à visée de relaxation des muscles du plancher pelvien pourrait accélérer la vitesse de cicatrisation et diminuer le risque de récidive (79). La rééducation n'a pas de place dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire isolée.

Conclusion

La rééducation anopérinéale est une thérapeutique complexe par son mécanisme encore mal compris, la grande variété des protocoles et dispositifs existant rendant l'analyse des données délicate et la rareté des praticiens experts en rééducation anorectale. La rééducation en général, et le BFB en particulier, est une approche qui repose beaucoup sur la volonté du patient et qui n'a pas d'effets indésirables. Cependant, elle n'est proposée que dans quelques centres experts en kinésithérapie pelvienne (www.afrepp.org/annuaire/ ; www.annuaire.ippp.fr/ ; www.eirpp.com/annuaire). Afin de traiter un grand nombre de patients, différents programmes d'auto-formation à domicile ont vu le jour et ont été évalués dans des études non contrôlées. Cet auto-exercice doit être supervisé par un professionnel. Cependant, il n'existe pas de dispositif standard ou approuvé. Bien connaître les indications, les non-indications et les modalités de prescriptions est indispensable pour optimiser la prise en charge des patients.

Remerciements aux membres du comité de rédaction des recommandations SNFCP :

Dr Amine Alam, Mme Gwendoline Basile (Kinésithérapeute), Mme Christine Bataillon (Afrepp), Mme Sylvie Billecocq (Afrepp), Dr Najima Bouda, Pr Charlène Brochard, Dr Charlotte Desprez, Pr Jean-Luc Faucheron, Pr Anne-Marie Leroi, Mme Martine Loobuyck (Kinésithérapeute), Dr Diane Mege, Dr Pauline Roumeguere, Pr Aurélien Venara, Pr Véronique Vitton.

Remerciements aux 32 experts qui ont voté les avis d'experts (50 % de gastroentérologues, 30 % de kinésithérapeutes et 20 % de chirurgiens colorectaux) :

Pr Laurent Abramowitz, Dr Amine Alam, Mme Gwendoline Basile, Mme Christine Bataillon (Afrepp), Mme Sylvie Billecocq (Afrepp), Dr Najima Bouda, Pr Charlène Brochard, Mme Laurene Bonnet, Dr Dominique Bouchard, M. Guillaume Carnaux (Afrepp), Mme Hélène Collangelli (Afrepp), Pr Henri Damon, Dr Charlotte Desprez, Pr Emilie Duchalais, Dr Farouk Drissi, Pr Jean-Luc Faucheron, Mme Chloé Fougeroud, Dr Nadia Fathallah, Mme Delphine Girard (Afrepp) Pr Anne-Marie Leroi, Dr Anne Laurain, Mme Martine Loobuyck, Dr Diane Mege, Pr Guillaume Meurette, Dr Vincent de Parades, Dr Pauline Roumeguere, Pr Laurent Siproudhis, Dr Ghislain Staumont, Dr Lucas Spindler, Dr Aurélien Venara, Dr Béatrice Vinson-Bonnet, Pr Véronique Vitton.

Références

1. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1948;56:238–248.
2. Basmajian JV. Biofeedback in rehabilitation: a review of principles and practices. Arch Phys Med Rehabil 1981;62:469–475.
3. Rao SSC, Ahuja NK, Bharucha AE, et al. Optimizing the Utility of Anorectal Manometry for Diagnosis and Therapy: A Roundtable Review and Recommendations. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023;21:2727-2739.e1.
4. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393-1407.e5.
5. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Anorectal Disorders. Gastroenterology 2016;150:1430-1442.e4.
6. Rao SS. The technical aspects of biofeedback therapy for defecation disorders. Gastroenterologist 1998;6:96–103.
7. Rao SSC. Dyssynergic Defecation and Biofeedback Therapy. Gastroenterology Clinics of North America 2008;37:569–586.
8. Rao SSC, Valestin J, Brown KC, et al. Long-Term Efficacy of Biofeedback Therapy for Dyssynergic Defecation: Randomized Controlled Trial. American Journal of Gastroenterology 2010;105:890–896.
9. Cadeddu F, Salis F, De Luca E, et al. Efficacy of biofeedback plus transanal stimulation in the management of pelvic floor dyssynergia: a randomized trial. Tech Coloproctol 2015;19:333–338.

10. Simón MA, Bueno AM. Behavioural Treatment of the Dyssynergic Defecation in Chronically Constipated Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:273–277.
11. Simón MA, Bueno AM. Efficacy of Biofeedback Therapy in the Treatment of Dyssynergic Defecation in Community-Dwelling Elderly Women. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2017;51:e90–e94.
12. Ba-Bai-Ke-Re M-M-T-JA, Wen N-R, Hu Y-L, et al. Biofeedback-guided pelvic floor exercise therapy for obstructive defecation: an effective alternative. *World J Gastroenterol* 2014;20:9162–9169.
13. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, et al. Randomized, Controlled Trial Shows Biofeedback to be Superior to Alternative Treatments for Patients with Pelvic Floor Dyssynergia-Type Constipation. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007;50:428–441.
14. Department of Nursing Education, Ege University School of Nursing, Izmir, Turkey, Ozkutuk N, Eser I, et al. Effectiveness of Biofeedback Therapy on Quality of Life in Patients with Dyssynergic Defecation Disorder. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:22–29.
15. Koh CE, Young CJ, Young JM, et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *British Journal of Surgery* 2008;95:1079–1087.
16. Fleshman JW, Dreznik Z, Meyer K, et al. Outpatient protocol for biofeedback therapy of pelvic floor outlet obstruction. *Diseases of the Colon & Rectum* 1992;35:1–7.
17. Ferrara A, De Jesus S, Gallagher JT, et al. Time-related decay of the benefits of biofeedback therapy. *Tech Coloproctol* 2001;5:131–135.
18. Lee HJ, Boo S-J., Jung KW, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. *Neurogastroenterology Motil* 2015;27:787–795.
19. Battaglia E, Serra AM, Buonafede G, et al. Long-Term Study on the Effects of Visual Biofeedback and Muscle Training as a Therapeutic Modality in Pelvic Floor Dyssynergia and Slow-Transit Constipation. *Diseases of the Colon & Rectum* 2004;47:90–95.
20. Bharucha AE, Knowles CH, Mack I, et al. Faecal incontinence in adults. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:53.
21. Ng K-S, Sivakumaran Y, Nassar N, et al. Fecal Incontinence: Community Prevalence and Associated Factors—A Systematic Review. *Diseases of the Colon & Rectum* 2015;58:1194–1209.
22. Chiariioni G, Bassotti G, Stanganini S, et al. Sensory retraining is key to biofeedback therapy for formed stool fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2002;97:109–117.
23. Miner PB, Donnelly TC, Read NW. Investigation of mode of action of biofeedback in treatment of fecal incontinence. *Digest Dis Sci* 1990;35:1291–1298.
24. Buser WD, Miner PB. Delayed Rectal Sensation With Fecal Incontinence. *Gastroenterology* 1986;91:1186–1191.
25. Guillemot F, Bouche B, Gower-Rousseau C, et al. Biofeedback for the treatment of fecal incontinence: Long-term clinical results. *Diseases of the Colon & Rectum* 1995;38:393–397.
26. Department of Gastroenterology, Training and Research Hospital, Turkiye Yuksek Ihtisas, Ankara, Turkey, Ozturk O, Ozin Y, et al. The Efficacy of Biofeedback Treatment in Patients with Fecal Incontinence. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:567–574.
27. Lacima G, Pera M, Amador A, et al. Long-term results of biofeedback treatment for faecal incontinence: a comparative study with untreated controls. *Colorectal Dis* 2010;12:742–749.
28. Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, et al. Biofeedback for Fecal Incontinence: Short-Term Outcomes of 513 Consecutive Patients and Predictors of Successful Treatment. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007;50:417–427.
29. Enck P, Däublin G, Lübke HJ, et al. Long-term efficacy of biofeedback training for fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum* 1994;37:997–1001.
30. Mazor Y, Ejova A, Andrews A, et al. Long-term outcome of anorectal biofeedback for treatment of fecal incontinence. *Neurogastroenterology Motil* 2018;30:e13389.
31. Norton C. Fecal Incontinence and Biofeedback Therapy. *Gastroenterology Clinics of North America* 2008;37:587–604.
32. Norton C, Hosker G, Brazzelli M. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000:CD002111. Available at: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002111> [Accessed May 12, 2024].
33. Jelovsek JE, Markland AD, Whitehead WE, et al. Controlling faecal incontinence in women by performing anal exercises with biofeedback or loperamide: a randomised clinical trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2019;4:698–710.
34. Sjödahl J, Walter SA, Johansson E, et al. Combination therapy with biofeedback, loperamide, and stool-bulking agents is effective for the treatment of fecal incontinence in women – a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015;50:965–974.
35. Delhi T, Stordahl A, Vatten LJ, et al. Sphincter training or anal injections of dextranomer for treatment of anal incontinence: a randomized trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2013;48:302–310.
36. Corrêa Neto IJF, Pinto RA, Brandão DG, et al. Administration of an Anal Bulking Agent With Polyacrylate-Polyalcohol Copolymer Particles Versus Endoanal Electrical Stimulation With Biofeedback for the Management of Mild and Moderate Anal Incontinence: A Randomized Prospective Study. *Diseases of the Colon & Rectum* 2022;65:917–927.
37. Damon H, Siproudhis L, Faucheron J-L, et al. Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: A multicentre randomized study. *Digestive and Liver Disease* 2014;46:237–242.
38. Terra MP, Dobben AC, Berghmans B, et al. Electrical Stimulation and Pelvic Floor Muscle Training With Biofeedback in Patients With Fecal Incontinence: A Cohort Study of 281 Patients. *Diseases of the Colon & Rectum* 2006;49:1149–1159.
39. Schwandner T, König IR, Heimerl T, et al. Triple Target Treatment (3T) Is More Effective Than Biofeedback Alone for Anal Incontinence: The 3T-AI Study. *Diseases of the Colon & Rectum* 2010;53:1007–1016.
40. Fynes MM, Marshall K, Cassidy M, et al. A prospective, randomized study comparing the effect of augmented biofeedback with sensory biofeedback alone on fecal incontinence after obstetric trauma. *Diseases of the Colon & Rectum* 1999;42:753–758.
41. Vonthein R, Heimerl T, Schwandner T, et al. Electrical stimulation and biofeedback for the treatment of fecal incontinence: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1567–1577.
42. Norton C, Hosker G, Brazzelli M. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000:CD002111. Available at: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002111> [Accessed May 12, 2024].
43. Leroi Anne Marie LNL. Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence. *Progres en Urologie* 2005.
44. Hämäläinen K-PJ, Raivio P, Antila S, et al. Biofeedback therapy in rectal prolapse patients. *Diseases of the Colon & Rectum* 1996;39:262–265.
45. Adusumilli S, Gosselink MP, Fourie S, et al. Does the presence of a high grade internal rectal prolapse affect the outcome of pelvic floor retraining in patients with faecal incontinence or obstructed defaecation? *Colorectal Disease* 2013;15. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.12367> [Accessed October 24, 2024].
46. Albayati S, Bhai D, Descallar J, et al. Pelvic floor training improves faecal incontinence and obstructed defaecation despite the presence of rectal intussusception. *ANZ Journal of Surgery* 2023;93:1253–1256.

47. Hwang YH, Person B, Choi JS, et al. Biofeedback therapy for rectal intussusception. *Tech Coloproctol* 2006;10:11–16.
48. Choi JS, Hwang YH, Salum MR, et al. Outcome and management of patients with large rectoanal intussusception. *Am J Gastroenterology* 2001;96:740–744.
49. Hicks CW, Weinstein M, Wakamatsu M, et al. In patients with rectoceles and obstructed defecation syndrome, surgery should be the option of last resort. *Surgery* 2014;155:659–667.
50. Mimura T, Roy AJ, Storrie JB, et al. Treatment of impaired defecation associated with rectocele by behavioral retraining (biofeedback). *Diseases of the Colon & Rectum* 2000;43:1267–1272.
51. Chiarioni G, Nardo A, Vantini I, et al. Biofeedback Is Superior to Electrogalvanic Stimulation and Massage for Treatment of Levator Ani Syndrome. *Gastroenterology* 2010;138:1321–1329.
52. Atkin GK, Suliman A, Vaizey CJ. Patient Characteristics and Treatment Outcome in Functional Anorectal Pain. *Diseases of the Colon & Rectum* 2011;54:870–875.
53. Levesque A, Bautrant E, Quistrebert V, et al. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus. *European Journal of Pain* 2022;26:7–17.
54. FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J, et al. Randomized Multi-center Feasibility Trial of Myofascial Physical Therapy for the Treatment of Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes. *Journal of Urology* 2013;189. Available at: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2012.11.018> [Accessed October 24, 2024].
55. Carralero-Martínez A, Muñoz Pérez MA, Kauffmann S, et al. Efficacy of capacitive resistive monopolar radiofrequency in the physiotherapeutic treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized controlled trial. *Neurology and Urodynamics* 2022;41:962–972.
56. Polackwich AS, Li J, Shoskes DA. Patients with Pelvic Floor Muscle Spasm Have a Superior Response to Pelvic Floor Physical Therapy at Specialized Centers. *Journal of Urology* 2015;194:1002–1006.
57. Doumouchtsis SK, De Tayrac R, Lee J, et al. An International Continence Society (ICS)/ International Urogynecological Association (IUGA) joint report on the terminology for the assessment and management of obstetric pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J* 2023;34:1–42.
58. Deffieux X, Vieillefosse S, Billecocq S, et al. Rééducation périnéale et abdominale dans le post-partum : recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015;44:1141–1146.
59. Glazener CMA, Herbison GP, Wilson PD, et al. Conservative management of persistent postnatal urinary and faecal incontinence: randomised controlled. *BMJ* 2001;323:593–593.
60. Glazener C, MacArthur C, Hagen S, et al. Twelve-year follow-up of conservative management of postnatal urinary and faecal incontinence and prolapse outcomes: randomised controlled trial. *BJOG* 2014;121:112–120.
61. Mahony RT, Malone PA, Nalty J, et al. Randomized clinical trial of intra-anal electromyographic biofeedback physiotherapy with intra-anal electromyographic biofeedback augmented with electrical stimulation of the anal sphincter in the early treatment of postpartum fecal incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:885–890.
62. Johannessen H, Wibe A, Stordahl A, et al. Do pelvic floor muscle exercises reduce postpartum anal incontinence? A randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:686–694.
63. Yuanyuan W, Shiyin H, Lei H, et al. Pelvic floor muscle exercises alleviate symptoms and improve mental health and rectal function in patients with low anterior resection syndrome. *Front Oncol* 2023;13:1168807.
64. Van Der Heijden JAG, Kalkdijk-Dijkstra AJ, Pierie JPEN, et al. Pelvic Floor Rehabilitation After Rectal Cancer Surgery: A Multi-center Randomized Clinical Trial (FORCE Trial). *Annals of Surgery* 2022;276:38–45.
65. Asnong A, D'Hoore A, Van Kampen M, et al. The Role of Pelvic Floor Muscle Training on Low Anterior Resection Syndrome: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery* 2022;276:761–768.
66. Cho H-M, Kim H, Yoo R, et al. Effect of Biofeedback Therapy during Temporary Stoma Period in Rectal Cancer Patients: A Prospective Randomized Trial. *JCM* 2021;10:5172.
67. Kye B-H, Kim H-J, Kim G, et al. The Effect of Biofeedback Therapy on Anorectal Function After the Reversal of Temporary Stoma When Administered During the Temporary Stoma Period in Rectal Cancer Patients With Sphincter-Saving Surgery: The Interim Report of a Prospective Randomized Controlled Trial. *Medicine* 2016;95:e3611.
68. Liu L, Wu X, Liu Q, et al. The effect of biofeedback training on intestinal function among patients with middle and low rectal cancer: a randomized controlled study. *Ann Transl Med* 2019;7:605–605.
69. Hung S, Lin Y, Yang H, et al. Pelvic floor muscle exercise for fecal incontinence quality of life after coloanal anastomosis. *Journal of Clinical Nursing* 2016;25:2658–2668.
70. Lin Y-H, Yang H-Y, Hung S-L, et al. Effects of pelvic floor muscle exercise on faecal incontinence in rectal cancer patients after stoma closure: Faecal incontinence and PFME. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;25:449–457.
71. Kim J-K, Jeon BG, Song YS, et al. Biofeedback Therapy Before Ileostomy Closure in Patients Undergoing Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Coloproctol* 2015;31:138.
72. Laforest A, Bretagnol F, Mouazan AS, et al. Functional disorders after rectal cancer resection: does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? *Colorectal Disease* 2012;14:1231–1237.
73. Liang Z, Ding W, Chen W, et al. Therapeutic Evaluation of Biofeedback Therapy in the Treatment of Anterior Resection Syndrome After Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2016;15:e101–e107.
74. Jarrett MED. Behavioural therapy (biofeedback) for solitary rectal ulcer syndrome improves symptoms and mucosal blood flow. *Gut* 2004;53:368–370.
75. Rao SSC, Ozturk R, De Ocampo S, et al. Pathophysiology and Role of Biofeedback Therapy in Solitary Rectal Ulcer Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:613–618.
76. Vaizey CJ, Roy AJ, Kamm MA. Prospective evaluation of the treatment of solitary rectal ulcer syndrome with biofeedback. *Gut* 1997;41:817–820.
77. Malouf AJ, Vaizey CJ, Kamm MA. Results of behavioral treatment (biofeedback) for solitary rectal ulcer syndrome: *Diseases of the Colon & Rectum* 2001;44:72–76.
78. Ari D, Öztürk Ö, Özün Y, et al. The Efficacy of Biofeedback Therapy in Patients with Solitary Rectal Ulcer and Dyssynergic Defecation. *Dig Dis* 2022;40:728–733.

5

Les cinq points forts

- La rééducation anopérinéale est une thérapeutique efficace dans de nombreuses pathologies fonctionnelles anorectales.
- Elle doit être pratiquée par des professionnels de santé formés en rééducation anorectale.
- La rééducation des troubles de la continence anale repose sur la méthode du biofeedback, idéalement avec électrostimulation et sonde endo-anale, complétée par des auto-exercices à domicile.
- une rééducation anorectale par biofeedback à visée de relaxation des muscles du plancher pelvien sans électrostimulation est indiquée pour les troubles dyssynergiques.
- La rééducation anopérinéale du postpartum est indiquée en cas d'incontinence anale persistante ou en cas de LOSA. Le bénéfice d'une rééducation anopérinéale systématique chez une patiente asymptomatique n'est pas démontré.



Constipation de transit réfractaire et chirurgie

 **Guillaume MEURETTE**

 Service de chirurgie viscérale - Hôpitaux universitaires de Genève (Suisse)
 Guillaume.meurette@hug.ch

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir définir le caractère réfractaire d'une constipation de transit
- Connaître le bilan indispensable avant chirurgie
- Connaître les différentes options chirurgicales
- Connaître leurs indications et contre-indications
- Connaître leurs résultats

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Colectomie subtotale ; Intervention de Malone ; Rectopexie ventrale

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Définition du caractère réfractaire d'une constipation de transit

La constipation est une affection chronique dont le traitement est avant tout médical. La chirurgie ne se conçoit qu'après échec de toutes les stratégies conservatrices, ce qui implique au préalable de bien s'assurer que la prise en charge médicale a été conforme aux recommandations et de s'accorder aussi avec le patient sur la définition de l'échec (1, 2). Si cette définition est débattue dans la littérature (1) c'est assez logiquement qu'on peut définir une constipation réfractaire comme persistante malgré un traitement médical (bien conduit et chez un patient compliant) pendant une durée suffisante (12 mois paraît être une bonne échéance). C'est à cette population que peut être discutée une approche opératoire. Nous exclurons de notre propos le cas des malformations et en particulier la maladie de Hirschsprung dont le traitement opératoire fait appel à des procédures chirurgicales spécifiques pendant l'enfance. Une autre situation particulière est la pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), qui correspond à une entité dans laquelle l'ensemble de l'intestin fait l'objet de troubles moteurs. Cette maladie diffuse est un défi thérapeutique, mais la chirurgie dans cette condition est à réservier aux cas extrêmes, et bien souvent la

dérivation digestive est l'option retenue, avec des résultats variables, et dans le cadre d'une gestion multidisciplinaire (3).

Bilan à effectuer avant de poser une indication chirurgicale

Avant d'envisager un traitement chirurgical, après avoir éliminé une cause organique par une coloscopie et un TDM abdomino-pelvien, un bilan complémentaire doit être effectué, en particulier une manométrie anorectale, un temps de transit colique aux pellets et une imagerie dynamique pelvienne (IRM pelvienne dynamique ou défécographie). Ces examens ont pour but de comprendre au mieux les mécanismes impliqués dans la genèse et l'entretien de la constipation tant sur le plan fonctionnel qu'anatomique et d'orienter au mieux le traitement opératoire éventuel (2). Nous détaillerons dans la description des approches opératoires, le rôle de ces examens. Il faut également effectuer un bilan d'opérabilité du patient. La morbidité opératoire dépend en effet des comorbidités des patients. Dans le domaine de la chirurgie fonctionnelle, l'évaluation des patients est cruciale pour réduire au maximum les risques.

Les différentes options chirurgicales : leurs indications, contre-indications et leurs résultats

Les approches opératoires proposées comportent les colectomies (segmentaires, totales), la colo-proctectomie et les interventions de correction des troubles de la statique rectale. Enfin, de façon plus anecdotique, les mini-stomies pour irrigations coliques antérogrades et les stomies de dérivation sont également proposées. La place de la neuromodulation sacrée est aujourd'hui très débattue dans cette indication. Si les études randomisées n'ont pas permis de montrer son efficacité, cette approche mini-invasive serait une alternative adaptée pour une population sélectionnée de patients selon certains auteurs.

La distinction entre constipation de transit et constipation d'évacuation est importante dans la définition exacte du mécanisme à l'origine du trouble fonctionnel et pour définir la meilleure approche thérapeutique (ou opératoire) (2), mais en pratique, les atteintes mixtes sont les plus fréquentes et séparer les 2 situations paraît artificiel et s'éloigner de la pratique clinique. Nous évoquerons donc successivement les différentes approches opératoires sans séparer ces 2 conditions. Nous discuterons ensuite un algorithme de prise en charge qui tiendra compte de la présence d'un trouble de la statique rectale associé à la constipation de transit.

Les colectomies

Les colectomies sont une approche opératoire radicale de la constipation de transit dont l'objectif essentiel est de réséquer la portion d'intestin impliquée dans le ralentissement du transit. Plusieurs types de colectomies peuvent être envisagés : les colectomies segmentaires ou bien la colectomie totale ou subtotale et la colo-proctectomie totale.

Les colectomies segmentaires

Limiter la résection colique à une partie du côlon paraît pertinent à condition que ce segment soit le seul impliqué dans le ralentissement du transit, ce qui en pratique n'est pas la situation la plus fréquente. Cette approche a donc principalement des indications limitées aux seuls méga-sigmoïdes, et correspond essentiellement à des colectomies sigmoïdiennes ou hémi-colectomies gauches en alternative à la colectomie subtotale. Les résultats rapportés dans la littérature sont bons, variant de 75 à 95 % de satisfaction avec une résolution des symptômes en lien avec la constipation, mais l'expérience dans la littérature est limitée à quelques publications de puissance faible (étude de cas) et représentant principalement une sous-population des patients opérés sans que les critères de sélection ne soient vraiment exposés (4-6) et surtout des effectifs très limités de patients. Les équipes qui rapportent leurs résultats insistent sur la nécessité de bien documenter l'analyse préopératoire du temps de transit colique, pour sélectionner les candidats à cette approche sélective. Ce n'est pas tant la valeur du temps de transit elle-même qui importe dans l'interprétation des résultats, mais l'accumulation des pellets dans un secteur (côlon ascendant, côlon descendant et sigmoïde) qui guide le segment à réséquer. Mais la morbidité dans ces études est également rapportée, avec un taux de fistules anastomotiques de 5 à

10 % avec des cas de décès également, ce qui se rapproche des résultats de la colectomie totale (5).

La colectomie totale et ses variantes (figures 1, 2)

La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale constitue l'intervention de référence largement rapportée dans la littérature. C'est la technique la plus réalisée dans toutes les régions du monde, mais aussi la plus évaluée (7-14). Si des variantes ont été proposées, les principes généraux de la colectomie pour constipation sont dans la plupart des publications identiques : dissection au contact du côlon, en évitant de mobiliser la racine des vaisseaux pour éviter les blessures nerveuses susceptibles d'accentuer des désordres moteurs. Le niveau de section distale varie entre le bas sigmoïde (colectomie subtotale) et la partie haute du rectum (colectomie totale). La différence anatomique entre haut rectum et bas sigmoïde est difficile à définir précisément, ce qui rend difficile une réelle comparaison des résultats fonctionnels qui semblent sensiblement identiques. Dans les 2 cas, c'est surtout la préservation du rectum qui permet de maintenir la fonction de réservoir et préserve la continence. De façon unanime, l'approche laparoscopique est la plus proposée de première intention. Parmi les variantes, l'anastomose cæco-rectale est la plus rapportée (10, 15-17) avec des procédés variés d'anastomose anti-péristaltique latéro-latérale, ou bien la conservation d'une quantité plus ou moins importante de côlon droit associé au cæcum. Ces variantes font l'objet de résultats encore trop parcellaires dans la littérature pour qu'il soit possible de conclure à une supériorité de ces variantes sur la colectomie conventionnelle en termes de résultats fonctionnels et de morbidité. Aucun essai comparatif de forte valeur ne permet de comparer ces variantes techniques. Une récente méta-analyse tend à mettre en évidence

Figure 1 : Schéma des variations de section colique dans la colectomie totale dans le traitement de la constipation réfractaire :

A Section de l'intestin grêle ; B section du bas sigmoïde pour confection d'une colectomie subtotale et anastomose iléo-sigmoïdienne ; C section du haut rectum pour confection d'une anastomose iléo-rectale

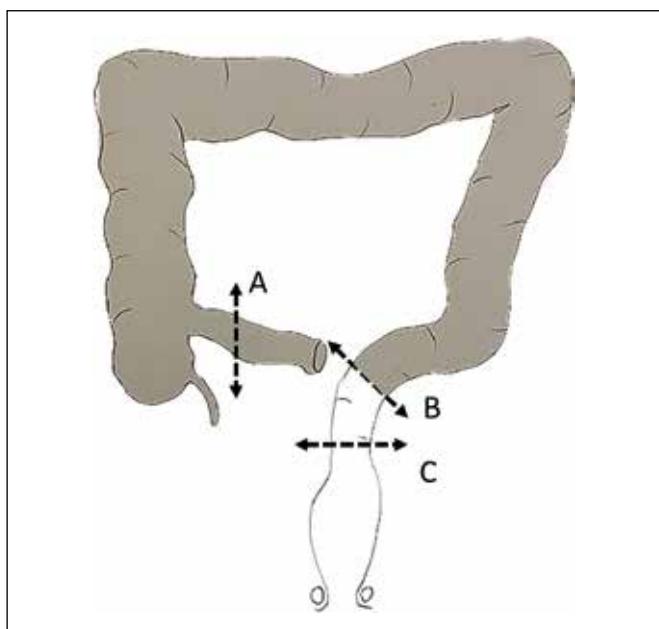
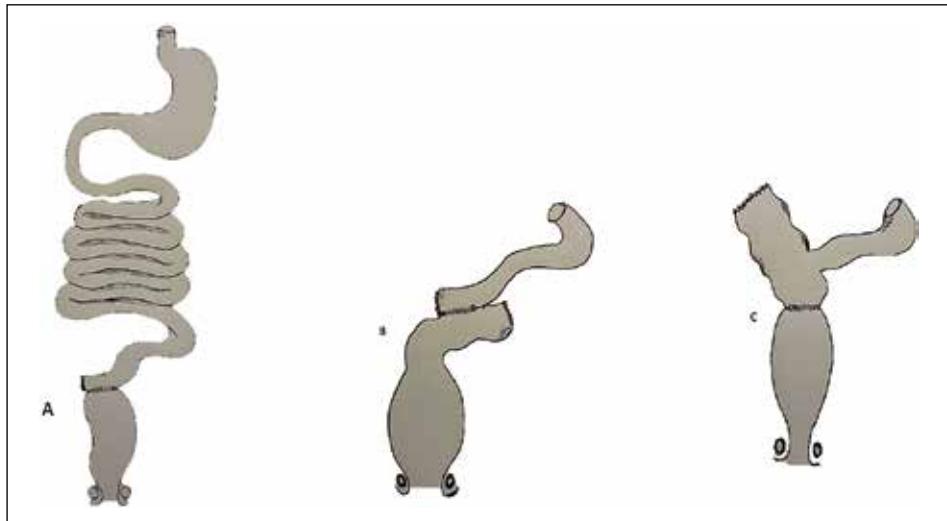


Figure 2 : Modalités de reconstruction après colectomie totale ou subtotale :

- A Anastomose iléo-rectale latéro-terminale après colectomie totale ;
- B Anastomose iléo-sigmoïdienne basse latéro-latérale après colectomie subtotale ;
- C anastomose cæco-rectale après colectomie subtotale conservant le cæcum



un bénéfice sensible de l'anastomose cæco-rectale, mais cette différence reste encore à démontrer dans des essais de forte puissance (18).

Les résultats fonctionnels de la colectomie totale dans la constipation sont plutôt bons mais dans une population sélectionnée. Dans une revue Mc Coy *et al.* (11) regroupant les séries publiées de colectomies totales pour constipation retrouvaient des résultats variant de 50 à 100 % de succès avec un suivi s'étalant de 1,2 à 10,8 ans. Le succès s'interprète dans les séries de façon subjective par les scores fonctionnels, plus rarement sur l'interprétation plus objective du calendrier des selles. L'effectif des patients inclus dans les séries varie de 9 à 75. On comptabilise ainsi entre 1989 à 2015 plus de 30 séries publiées de colectomies totales avec des résultats à peu près équivalents et un suivi postopératoire assez long. On peut néanmoins déplorer qu'il n'existe pas d'essai prospectif comparatif, ce qui témoigne bien que l'approche opératoire reste marginale, et surtout d'une sélection importante des patients après échec des traitements conservateurs, très demandeurs d'une prise en charge et sans comorbidité significative pour limiter le risque opératoire.

La morbidité est rapportée dans la plupart des séries, avec des taux variant de 10 à 50 %. La mortalité est faible dans une population de patients en bonne santé et très sélectionnée (< 1 %). La principale complication est l'occlusion intestinale grêle post-opératoire par les adhérences (variant de 8 à 44 % selon la durée du suivi postopératoire) (11). Le taux de récidive de constipation varie quant à lui de 10 à 33 % ; le taux de diarrhées postopératoires persistantes de 0 à 46 % et les douleurs abdominales résiduelle jusque 41 % (19).

Dans une publication très récente émanant des registres nationaux américains comptabilisant la consommation des ressources de soins, il ressort que sur une période de 1998 à 2011, le recours aux colectomies pour constipation a augmenté aux États-Unis, sans pour autant se traduire par une diminution de recours aux ressources (nombre de consultations) mais par contre elle est associée à une morbidité significative, soulignant la pertinence de cette approche

chirurgicale pour le traitement de cette affection fonctionnelle aujourd'hui (20).

La coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale

Cette intervention exceptionnelle a été proposée ponctuellement dans la littérature pour de traitement de formes sévères de constipation. Une série de 15 patients a ainsi été rapportée par une équipe irlandaise (21). Il s'agit d'une population hyper-sélectionnée et bien informée des conséquences de cette intervention, en termes de résultats fonctionnels et de morbidité. Outre le fait qu'elle soit réalisable, il est difficile de tirer des conclusions et donner à cette approche une place réelle dans l'arsenal thérapeutique de la constipation sévère à l'heure où la colectomie segmentaire ou totale semble déjà remise en cause (20).

Indications des colectomies dans la constipation

Une colectomie ne peut être proposée qu'aux patients en échec de traitement médical, après avoir informé le patient des risques encourus, et des bénéfices attendus. Il doit être souligné, à la lecture de la littérature, l'importance de la sélection des patients à très faible comorbidité, pour proposer une approche opératoire (22). Ainsi dans une revue monocentrique récente, regroupant les données de 1 568 patients référés dans un centre expert pour discuter d'une indication opératoire de colectomie, seuls 35 patients ont été retenus éligibles pour cette approche opératoire (23). L'examen de référence recommandé de façon unanime dans les séries est le temps de transit aux pellets (11). Certains rapportent également la réalisation d'une scintigraphie colique et de la manométrie colique. C'est néanmoins le temps de transit qui semble le plus pertinent et décisionnel particulièrement pour le choix d'une approche chirurgicale segmentaire (5). L'existence d'une constipation d'évacuation associée ne semble pas contre-indiquer une colectomie qui pourrait avoir des résultats équivalents (8).

Les irrigations coliques antérogrades

Décrise initialement par Malone en 1990 (24), la cœcostomie trans-appendiculaire a été proposée pour des patients souffrant d'incontinence anale sévère afin de réaliser des irrigations coliques antérogrades. Une efficacité plus grande des lavements liée à une irrigation complète du côlon permet de s'affranchir des troubles de la continence et de défaut de retenue par un anus incompté des lavements effectués par voie rétrograde. Cette intervention a gagné en popularité notamment chez les pédiatriques, en offrant aux enfants souffrant d'atteinte mixte de la continence et une constipation de transit (*spina bifida*) une option mini-invasive offrant une amélioration significative de la qualité de vie. La compliance des patients est vite apparue comme un élément déterminant du succès de cette approche, puisque les irrigations sont effectuées par le patient lui-même, après éducation par une

stomathérapeute (procédure rapportée dans tous les articles évaluant cette approche). La réalisation des irrigations ne répond pas nécessairement à un protocole standard ; il peut être aménagé pour chaque patient, à la fois en termes de quantité de produit administré et sur la fréquence de réalisation. En général, les lavements sont effectués à l'eau tiède, la fréquence moyenne toutes les 48 à 72 heures et la quantité moyenne 1 litre. Dans la plupart des publications, l'éducation des patients par des infirmières spécialisées est recommandée. Sur le plan technique, la morbidité de l'intervention a été réduite par l'apport de la laparoscopie d'une part et de la confection d'un lambeau cutané de recouvrement limitant les fuites cutanées d'autre part. Des modifications techniques ont été apportées, comme l'utilisation d'un tube d'intestin grêle calibré (procédé de Monti) (25) ce qui a permis de proposer cette intervention aux patients appendicectomisés, mais également de limiter les problèmes de difficultés de sondage, avec un calibre régulier du tube jusqu'au cæcum. Cette variante technique semble offrir moins de complications que la technique standard, sans toutefois qu'un essai comparatif n'ait été réalisé.

Depuis 25 ans, l'expérience et le suivi des patients permet d'apprécier les résultats à long terme. La plupart des séries rapportent des résultats qui sont satisfaisants, avec une bonne qualité de vie des patients sélectionnés pour cette approche (26). Cependant, dans les études ciblant les patients atteints de constipation, les résultats sont souvent plus mitigés (27). La littérature est néanmoins très pauvre en séries et les travaux incluent généralement un effectif faible. Une variante endoscopique est évaluée de façon récente, avec des résultats intéressants, équivalents sur le plan fonctionnel (28, 29).

La morbidité est faible, essentiellement constituée par des fuites péri-stomiales, des sténoses de l'orifice et de faux trajets lors de la mise en place de la sonde. Ces complications affectent néanmoins de 10 à 50 % des patients, obligeant parfois à une révision chirurgicale. La cæcostomie per-endoscopique évite les complications d'une intervention chirurgicale, mais expose le patient à des risques d'impossibilité technique et à des douleurs au pourtour du cathéter obligeant à une ablation pour 25 % d'entre eux après un suivi moyen de 1 an (28).

Dans une revue récente regroupant toutes les publications portant sur les irrigations coliques antérogrades, Patel *et al.* (30) ont colligé 15 publications incluant 374 patients âgés de plus de 16 ans sur une période de 30 années. Le peu de séries rapportées reflète bien le caractère très limité des indications de cette approche. Il faut en outre que le patient accepte le principe de la mini-stomie, ce qui n'est pas naturel et peut affecter l'image corporelle (bien qu'aucune étude n'ait comparé le vécu d'une mini-stomie en comparaison d'une stomie authentique). Ensuite, la méthode pour être efficace, nécessite une réelle implication du patient qui effectue des auto-sondages. Enfin, les désagréments assez fréquents amenant à une révision peuvent parfois décourager certains patients d'entreprendre ce traitement.

Les approches opératoires des troubles de la vidange du rectum

La relation entre constipation d'évacuation et trouble de la statique rectale est établie depuis longtemps. Cependant

il n'existe pas de corrélation entre l'intensité des troubles anatomiques et l'importance des plaintes exprimées par les patients. Cette divergence existe depuis que des études ont montré d'authentiques troubles de la statique rectale chez des volontaires sains (31). Néanmoins, l'approche opératoire des troubles de l'évacuation du rectum repose aujourd'hui sur la correction d'un trouble anatomique de la statique du rectum. L'interprétation des résultats se fait sur le bénéfice fonctionnel (score de vidange du rectum) plus que sur la qualité de la correction anatomique au travers des études publiées. Les 2 approches chirurgicales avec pour objectif une amélioration de la vidange du rectum sont la rectopexie ventrale laparoscopique et l'agrafage transanal du rectum (intervention de STARR).

La rectopexie ventrale laparoscopique

La rectopexie est le traitement de référence du prolapsus extériorisé du rectum depuis 50 ans. Outre l'apport de la laparoscopie aujourd'hui utilisée dans toutes les publications, plusieurs variantes ont été proposées selon le mode de fixation du rectum par une prothèse. On peut lister l'intervention de Orr Loygue ; l'intervention de Wells, l'intervention de Ripstein (32-34). Dans tous les cas, la description technique comprend une mobilisation importante du rectum pour ensuite le fixer. C'est principalement ce point technique qui a évolué dans les dernières années avec la rectopexie ventrale. Les résultats anatomiques de toutes ces interventions sont excellents, mais sur le plan fonctionnel, cette intervention entraînait un nombre de constipation de novo important (10 à 20 %) et une aggravation d'une constipation existante dans les mêmes proportions (35). Pour éviter cet écueil, une résection du côlon sigmoïde intervention de Frykman Goldberg ajoutée à la rectopexie a été proposée (36). C'est en 2004 que D'hoore *et al.* ont proposé une technique limitée de la dissection du rectum (37). Cette approche a d'une part démontré une efficacité équivalente sur la correction anatomique, mais surtout une absence de complications à type de constipation. Plus récemment, la rectopexie ventrale a même été évaluée spécifiquement pour sa capacité à améliorer la vidange du rectum (38, 39). Dans ces travaux, qui rapportent essentiellement des séries de cohortes, avec des scores d'évaluation préopératoires et postopératoires comparatifs, le recrutement intéresse des patients sélectionnés sur des plaintes fonctionnelles (troubles de la vidange du rectum) et la présence d'un trouble de la statique rectale accessible à une correction anatomique par rectopexie (prolapsus extériorisé du rectum ou recto-élytrocèle). Parmi les publications rapportées, à partir d'une série de 78 patients opérés d'une rectopexie laparoscopique, Abet *et al.* ont montré que le score postopératoire de constipation était d'autant amélioré que le patient avait un score préopératoire élevé (39). De façon intéressante, il n'y avait pas d'aggravation des symptômes dans la population des patients opérés avec une constipation, confirmant l'hypothèse d'une diminution des symptômes de dyschésie lorsque la dissection rectale est limitée. De plus, une étude récente a évalué si la présence simultanée d'une inertie colique évaluée par le transit aux pellets avait un impact sur les résultats fonctionnels et la vidange du rectum. Dans ce travail, 109 patients opérés d'une rectopexie sans inertie ont été comparés à 42 patients qui avaient une inertie documentée. Les résultats ont montré que la rectopexie était efficace dans les 2 cas, avec une amélioration des scores symptômes respectivement de 58 et 40 % (40). Parmi les variantes techniques, malgré la grande disparité des subtilités

d'ordre techniques rapportées par les différents auteurs, il n'est pas possible de mettre en avant telle ou telle variation technique en termes d'amélioration des scores de constipations. En particulier, les résultats semblent similaires en ayant recours à des implants biologiques (41) avec toutefois un recul plus modeste. De même l'approche robotique a été proposée, avec des résultats prometteurs, sans qu'il soit aujourd'hui possible de conclure sur son avantage en l'absence d'évaluation comparative fiable dans cette indication (42, 43).

La morbidité de la rectopexie a été assez largement rapportée. Le principal risque est l'infection du matériel prothétique qui reste limité à moins de 1 % (44). Elle est essentiellement représentée par des complications mineures (infections urinaires, hématomes, douleurs) ne remettant pas en cause les indications opératoires. Quelques rares cas rapportés d'infection discale (spondylodiscite infectieuse) liée au point de fixation sur le promontoire, ou de plaie digestive nécessitant une stomie doivent toutefois être mentionnés. Dans un contexte de pathologie fonctionnelle, la morbidité doit bien être précisée au patient.

Indications de la rectopexie dans la constipation

La présence d'une dyschésie associée à un trouble de la statique pelvienne postérieur (prolapsus rectal complet ou recto-élytrocèle) ou bien mixte intéressant les étages antérieur et postérieur est une indication idéale pour cette approche car elle permet une correction anatomique des différents étages par une même voie d'abord. La présence de troubles de la continence associés ne constitue pas une contre-indication, cette intervention étant également proposée pour cette indication (45). Enfin, l'existence d'une inertie colique associée ne semble pas péjorer l'effet sur la vidange du rectum. Il est même possible que la correction d'un trouble de la statique rectale améliore aussi le transit intestinal mais cette donnée reste encore théorique et expérimentale (46).

L'intervention de résection transanale d'une procidence (STARR Stapled Transanal Rectum Resection)

L'approche transanale du traitement de la constipation est actuellement représentée par l'agrafage transanal du rectum (technique STARR) et sa variante (technique TRANSTAR). Sur le plan technique l'intervention de STARR correspond à un agrafage hémicirculaire antérieur et postérieur par voie transanale, en ciblant le sommet de la procidence. L'intervention TRANSTAR correspond à l'application successive de recharges d'une pince Contour Transtar®, avec pour objectif d'optimiser la taille de la résection.

Concernant les résultats de l'intervention de STARR, une méta-analyse récente a rapporté 26 publications dont le suivi médian était de 12 mois (3-42) et a inclus 1 298 patients opérés depuis que cette approche a été évaluée dans la littérature. Globalement, il existe une amélioration significative (facteur 3.8) des scores d'évacuation du rectum, ce qui constitue un résultat encourageant, mais les auteurs mentionnent la grande hétérogénéité des méthodes d'évaluation de la dyschésie, avec un impact sur l'interprétation des résultats probablement surestimés (47). C'est néanmoins dans cette approche qu'on retrouve le seul essai randomisé prospectif comparant rééducation à l'intervention de STARR avec un bénéfice très en faveur de l'approche opératoire (48).

L'intervention TRANSTAR a montré une augmentation effective de la taille de tissu réséqué, mais sans pour autant mettre en évidence une différence en termes de résultats fonctionnels. Un essai multicentrique européen récent a confirmé cette tendance (49), laissant incertaine la pertinence d'une approche techniquement assez délicate en comparaison de la précédente. Actuellement, le bénéfice de cette approche reste donc à définir en comparaison de l'intervention classique STARR.

La morbidité de l'intervention de STARR a également été largement rapportée et varie selon les études de 0 à 25 %. Ce sont également surtout des complications mineures (jusqu'au grade 2 de la classification) (50). Parmi les conséquences de l'intervention, les urgences et troubles de continence sont rapportés chez 20 % des patientes. La plupart récupèrent une fonction normale dans les 6 mois postopératoires. La réduction du volume rectal par la résection en est probablement la cause. L'effet de dilatation anale pour la procédure pourrait aussi avoir une responsabilité dans cet inconfort transitoire. À long-terme, il ne semble pas que la continence soit compromise. Par ailleurs, des cas de fistules recto-vaginales ont été rapportés (51) avec des conséquences fonctionnelles graves. C'est essentiellement pour des raisons techniques que ces complications sont survenues mais l'information doit être remise au patient, par exemple selon le modèle des fiches de la SNFCP (<https://www.snfcp.org/fiches-preoperatoires-officielles/troubles-de-la-statique-pelvienne-et-troubles-du-transit-informations-pre-operatoires/informations-avant-realisation-dune-intervention-de-starr>).

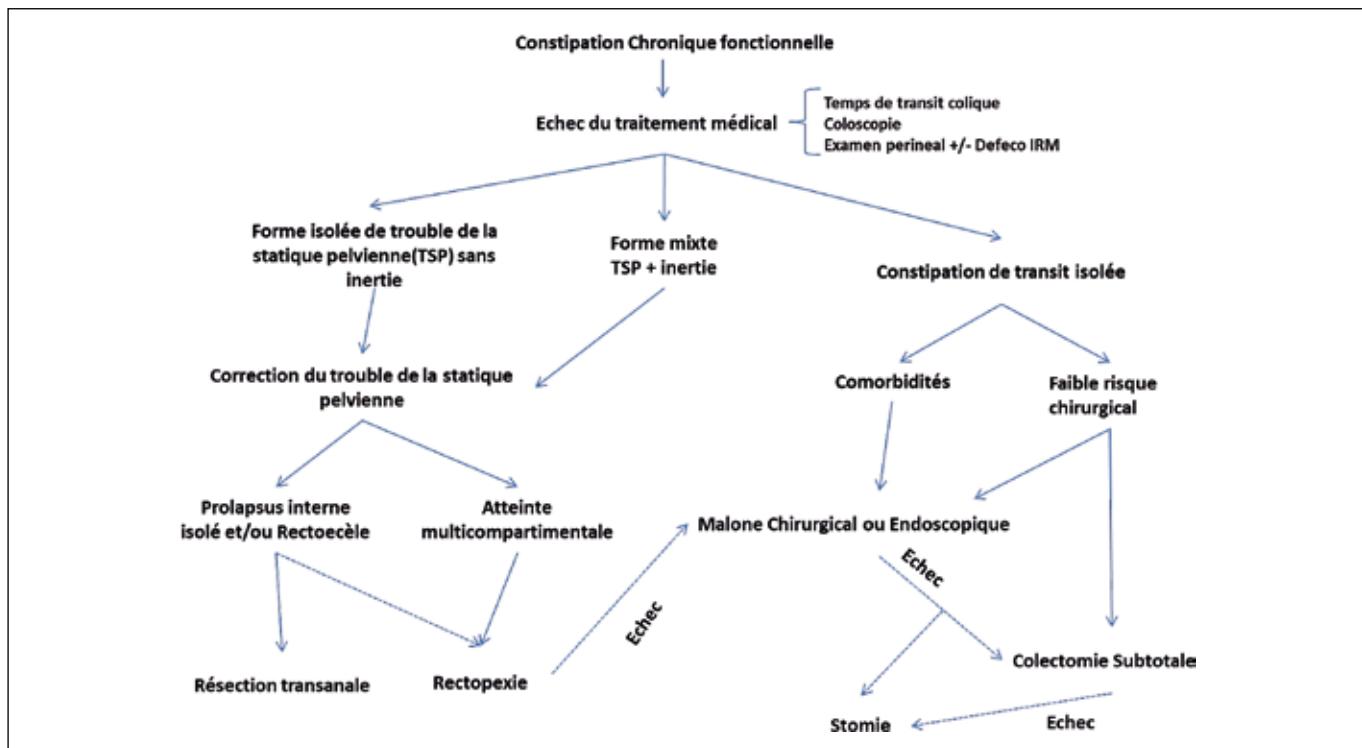
Indications de l'intervention de STARR

Dans la littérature, l'indication principe de cette approche est la dyschésie associée à une procidence rectale et/ou une rectocèle. La présence d'une élytrocèle est une contre-indication pour la plupart des auteurs, même si certains ont proposé cette approche associée à un contrôle laparoscopique peropératoire (52). Cette attitude reste néanmoins marginale. Les séries soulignent l'importance d'une fonction sphinctérienne normale en préopératoire. Cette donnée reste controversée car la continence peut être améliorée par une meilleure vidange du rectum. Il est néanmoins prudent de ne pas proposer cette approche aux patients présentant des signes de faiblesse de continence.

Les autres traitements opératoires en cours d'évaluation

La neuromodulation sacrée est un traitement validé pour l'incontinence anale. Son action n'est pas encore entièrement comprise, mais la cible de la stimulation électrique s'étend bien au-delà de l'appareil sphinctérien. Or, en modulant la motricité colique, cette approche mini-invasive répond en théorie aux prérogatives du traitement de la constipation de transit. Plusieurs publications préliminaires ont apporté des expériences prometteuses (53). Mais les essais randomisés n'ont jamais réussi à démontrer son effet bénéfique. Il est probable que l'hétérogénéité des patients inclus dans les essais (les critères d'inclusion reposent sur les critères de Rome et donc très larges et peu sélectifs). Il est donc impossible actuellement de recommander ce traitement pour la constipation de transit en dehors d'un essai clinique (54, 55). Enfin, la place de la stomie sans résection mérite d'être évoquée. L'intérêt de cette intervention est son caractère simple à effectuer, avec peu de complications. En revanche,

Figure 3 : Algorithme de prise en charge chirurgicale de la constipation fonctionnelle chronique réfractaire au traitement médical (incluant les irrigations coliques)



la stomie ne permet pas toujours de soulager le patient dans ses symptômes notamment de météorisme et il faut bien l'informer également des risques de complication pariétale (éventration) et d'éventuelles récidives de constipation ou de déshydratation. C'est le plus souvent l'iléostomie qui est proposée, pour court-circuiter le côlon. Cette approche est souvent évoquée pour une période transitoire mais avec un risque de rester définitive si aucune autre solution n'est proposée pour traiter le côlon (56).

Conclusion

Le traitement opératoire de la constipation réfractaire au traitement médical fait appel à des procédures de résections (colectomies essentiellement) et des procédés de soutien à la motricité colique (correction d'un trouble de la statique rectale, résection transanale). Des approches moins invasives ont été développées (Malone, neuromodulation sacrée) mais leur place dans l'algorithme n'est pas encore clairement définie. Nous proposons un algorithme fondé sur l'expérience clinique et les preuves factuelles qui pourrait aujourd'hui aider le clinicien à orienter sa prise en charge pour des patients souvent en demande de solution (figure 3).

Références

1. Searching for a definition for pharmacologically refractory constipation: A systematic review. Soh AYS, Kang JY, Siah KTH, Scarpignato C, Gwee KA. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;33(3):564-575
2. Vitton V, Damon H, Benezech A, et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;30(4):357-363
3. Surgical and Therapeutic Interventions for Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Scoping Review. Dalby C, Shen T, Thélin C, Ganam S, Velanovich V, Sujka JJ. J Neurogastroenterol Motil. 2025 Jan 31;31(1):8-17
4. Lundin E, Karlborn U, Pålmlund L, Graf W. Outcome of segmental colonic resection for slow-transit constipation. Br J Surg 2002 Oct;89(10):1270-4
5. Raahave D, Bjørn Loud F, Christensen E, Knudsen LL. Colectomy for refractory constipation. Scand J Gastroenterol. 2010 45(5), 592-602,
6. You YT, Wang JY, Changchien CR et al. Segmental colectomy in the management of colonic inertia. Am Surg. 1998 Aug;64(8):775-7
7. Knowles CH, Scott M, Lunness PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. Ann Surg. 1999 Nov;230(5):627-38.
8. Reshef A, Gurland B, Zutshi M, Kiran RP, Hull T. Colectomy with ileorectal anastomosis has a worse 30-day outcome when performed for colonic inertia than for a neoplastic indication. Colorectal Dis. 2013 Apr;15(4):481-6
9. Bridoux V, Gourcerol G, Leroy AM, Ducrotte P, Michot F, Tuech JJ. Response to Reshef, et al.: Colectomy with ileorectal anastomosis has a worse 30-day outcome when performed for colonic inertia than for a neoplastic indication. Colorectal Dis. 2013 Nov;15(11):1448-9
10. Li F, Fu T, Tong W, Zhang A, Li C, Gao Y, Wu JS, Liu B. Effect of different surgical options on curative effect, nutrition, and health status of patients with slow transit constipation. Int J Colorectal Dis. 2014 Dec;29(12):1551-6
11. McCoy J, Beck DE. Surgical management of colonic inertia. Clin Colon Rectal Surg. 2012 Mar;25(1):20-3
12. Sohn G, Yu CS, Kim CW, et al. Surgical outcomes after total colectomy with ileorectal anastomosis in patients with medically intractable slow transit constipation. J Korean Soc Coloproctol. 2011 Aug;27(4):180-7

13. Wang DY, Lin JJ, Xu XM, Liu FL. The role of hand-assisted laparoscopic surgery in total colectomy for colonic inertia: a retrospective study. *J Korean Surg Soc* 2013 Sep;85(3):123-7.
14. Kumar A, Lokesh H, Ghoshal UC. Successful outcome of refractory chronic constipation by surgical treatment: a series of 34 patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jan;19(1):78-84.
15. Sarli L, Iusco D, Violi V, Roncoroni L. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis. *Tech Coloproctol.* 2002 Apr;6(1):23-6.
16. Wei D, Cai J, Yang Y, Zhao T, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang J, Cai F. A prospective comparison of short term results and functional recovery after laparoscopic subtotal colectomy and antiperistaltic cecorectal anastomosis with short colonic reservoir vs. long colonic reservoir. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 18;15:30.
17. Marchesi F, Percalli L, Pinna F, Cecchini S, Ricco' M, Roncoroni L. Laparoscopic subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis: a new step in the treatment of slow-transit constipation. *Surg Endosc.* 2012 Jun;26(6):1528-33.
18. Xue X, Zeng H, Chen D, Zheng B, Liang B, Xu D, Lin S. Comparing the short-term clinical outcomes and therapeutic effects of different colectomies in patients with refractory slow-transit constipation in eastern countries: a network meta-analysis. *Updates in Surgery* (2024) 76:411-422.
19. FitzHarris G, Garcia-Aguilar J, Parker SC, et al. Quality of life after subtotal colectomy for slow-transit constipation: both quality and quantity count. *Dis Colon Rectum* 2003 Apr;46(4):433-40.
20. Dudekula A, Huftless S, Bielefeldt K. Aliment Pharmacol Ther 2015 Dec;42(11-12):1281-93. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998-2011.
21. Kalbassi MR, Winter DC, Deasy JM. Quality-of-life assessment of patients after ileal pouch-anal anastomosis for slow-transit constipation with rectal inertia. *Dis Colon Rectum* 2003 Nov;46(11):1508-12.
22. C. H. Knowles*, U. Grossi*, M. Chapman†, J. Mason‡, on behalf of the NIHR CapaCiTY working group. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations Results I: Colonic resection. *Colorectal Dis.* 2017 Sep;19 Suppl 3:17-36.
23. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Tee SZY, Scott SM, Knowles CH. Slow-transit constipation and criteria for colectomy: a cross-sectional study of 1568 patients. *BJS Open.* 2021 May 7;5(3):zrab049.
24. Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet.* 1990 Nov 17;336(8725):1217-8.
25. Sugarman ID, Malone PS, Terry TR, Koyle MA. Transversely tubularized ileal segments for the Mitrofanoff or Malone antegrade colonic enema procedures: the Monti principle. *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):253-6.
26. Chéreau N, Lefèvre JH, Shields C, Chafai N, Lefrançois M, Tiret E, Parc Y. Antegrade colonic enema for faecal incontinence in adults: long-term results of 75 patients. *Colorectal Dis.* 2011 Aug;13(8):e238-42.
27. Meurette G, Lehur PA, Coron E, Regenet N. Long-term results of Malone's procedure with antegrade irrigation for severe chronic constipation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Mar;34(3):209-12.
28. Duchalais E, Meurette G, Mantoo SK, et al. Percutaneous endoscopic caecostomy for severe constipation in adults: feasibility, durability, functional and quality of life results at 1 year follow-up. *Surg Endosc.* 2015 Mar;29(3):620-6.
29. Ricard J, Quénéhervé L, Lefevre C, et al. Anterograde colonic irrigations by percutaneous endoscopic caecostomy in refractory colorectal functional disorders. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Jan;34(1):169-175.
30. Patel AS, Saratzis A, Arasaradnam R, Harmston C. Use of Antegrade Continence Enema for the Treatment of Fecal Incontinence and Functional Constipation in Adults: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum.* 2015 Oct;58(10):999-1013.
31. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW. Defecography in normal volunteers: results and implication. *Gut* 1989 Dec;30(12):1737-49.
32. Douard R, Tiret E [Surgical treatment of total rectal prolapse with rectal fixation (Orr-Loygue technique)]. *J Chir.* 2002 Apr;139(2):89-91.
33. Madbouly KM, Youssef MJ. Laparoscopic Ventral Rectopexy Versus Laparoscopic Wells Rectopexy for Complete Rectal Prolapse: Long-Term Results. *Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Jan;28(1):1-6.
34. Schultz I, Mellgren A, Dolk A, Johansson C, Holmström B. Long-term results and functional outcome after Ripstein rectopexy. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):35-43.
35. Douard R, Frileux P, Brunel M, Attal E, Tiret E, Parc R. Functional results after the Orr-Loygue transabdominal rectopexy for complete rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 2003 Aug;46(8):1089-96.
36. Frykman HM, Goldberg SM. The surgical treatment of rectal procidentia. *Surg Gynecol Obstet.* 1969 Dec;129(6):1225-30.
37. D'Hoore A, Cadoni R, Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg.* 2004 Nov;91(11):1500-5.
38. Wong M, Meurette G, Abet E, Podevin J, Lehur PA. Safety and efficacy of laparoscopic ventral mesh rectopexy for complex rectocele. *Colorectal Dis.* 2011 Sep;13(9):1019-23.
39. Abet E, Lehur PA, Wong M, Rigaud J, Darnis E, Meurette G. Sexual function and laparoscopic ventral rectopexy for complex rectocoele. *Colorectal Dis.* 2012 Oct;14(10):e721-6.
40. Gosselink MP, Adusumilli S, Harmston C, Wijffels NA, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. Impact of slow transit constipation on the outcome of laparoscopic ventral rectopexy for obstructed defaecation associated with high grade internal rectal prolapse. *Colorectal Dis.* 2013 Dec;15(12):e749-56.
41. Franceschilli L, Varvaras D, Capuano I, Ciangola CI, Giorgi F, Boehm G, Gaspari AL, Sileri P. Laparoscopic ventral rectopexy using biologic mesh for the treatment of obstructed defaecation syndrome and/or faecal incontinence in patients with internal rectal prolapse: a critical appraisal of the first 100 cases. *Tech Coloproctol.* 2015 Apr;19(4):209-19.
42. Ramage L, Georgiou P, Tekkis PP, Tan E. Is robotic ventral mesh rectopexy better than laparoscopy in the treatment of rectal prolapse and obstructed defecation? A meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2015 Jul;19(7):381-9.
43. Mantoo S, Podevin J, Regenet N, Rigaud J, Lehur PA, Meurette G. Is robotic-assisted ventral mesh rectopexy superior to laparoscopic ventral mesh rectopexy in the management of obstructed defaecation? *Colorectal Dis.* 2013 Aug;15(8):e469-75.
44. Ahmad M, Sileri P, Franceschilli L, Mercer-Jones M. The role of biologics in pelvic floor surgery. *Colorectal Dis.* 2012 Dec;14 Suppl 3:19-23.
45. Boons P, Collinson R, Cunningham C, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids de novo constipation. *Colorectal Dis.* 2010 Jun;12(6):526-32.
46. Brown AJ, Nicol L, Anderson J.H, McKee RF and Finlay I.G. Prospective study of the effect of rectopexy on colonic motility in patients with rectal prolapse.
47. Van Geluwe B, Stuto A, Da Pozzo F, Fieuws S, Meurette G, Lehur PA, D'Hoore A. Relief of obstructed defecation syndrome after stapled transanal rectal resection (STARR): a meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2014 May-Jun;114(3):189-97.
48. Lehur PA, Stuto A, Fantoli M, Villani RD, Queralto M, Lazorthes F, et al. Outcomes of stapled transanal rectal resection vs. biofeedback for the treatment of outlet obstruction associated with rectal intussusception and rectocele: a multicenter, randomized, controlled trial. *ODS II Study Group.* *Dis Colon Rectum.* 2008 Nov;51(11):1611-8.

- 49.** Ribaric G, D'Hoore A, Schiffhorst G, Hempel E. STARR with CONTOUR® TRANSTAR™ device for obstructed defecation syndrome: one-year real-world outcomes of the European TRANSTAR registry. TRANSTAR Registry Study Group. *Int J Colorectal Dis.* 2014 May;29(5):611-22.
- 50.** Pierre A Clavien, Jeffrey Barkun, Michelle L de Oliveira, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience *Ann Surg* 2009 Aug;250(2):187-96.
- 51.** Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech Coloproctol.* 2008 Mar;12(1):7-19.
- 52.** Carriero A, Picchio M, Martellucci J, Talento P, Palmento D, Spaziani E. Laparoscopic correction of enterocele associated to stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Mar;25(3):381-7.
- 53.** Pilkington SA, Emmett C, Knowles CH. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations resultsV: sacral nerve stimulation. *Colorectal Dis* 2015;19:92-100.
- 54.** Dinning PG, Hunt L, Patton V, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:733-40.
- 55.** Zerbib F, Siproudhis L, Lehur PA, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg* 2017;104(3):205-13.
- 56.** Hung LY, Hull TL, Cline MS, Valente MA, Steele SR, Gorgun E. Diverting Loop Ileostomy in the Management of Medically Refractory Constipation Cases Not Falling Into Classical Categories. *Dis Colon Rectum.* 2022 Jul 1;65(7):909-916.

5

Les cinq points forts

- Le recours à la colectomie dans la constipation réfractaire au traitement médical reste rare.
- Les colectomies pour constipation réfractaire ont démontré leur efficacité aux dépens d'une morbidité non négligeable.
- Les irrigations coliques antérogrades par abord chirurgical ou par cœcostomie endoscopique sont une option pour une population très sélectionnée.
- La rectopexie ventrale laparoscopique est une option thérapeutique en cas de trouble de la statique pelvienne et de la vidange rectale même en cas de constipation de transit réfractaire associée.
- La réalisation d'une stomie est une option valable en cas de projet bien consenti par le patient.

Dépistage de la dysplasie anale et du carcinome épidermoïde du canal anal

 Isabelle ETIENNEY

 Service de Proctologie, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 125 rue d'Avron, 75020 Paris (France)
 ietienney@hopital-dcss.org

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les populations à haut risque de carcinome épidermoïde du canal anal à dépister et l'incidence de la pathologie
- Connaître l'anuscopie haute résolution, son principe, ses modalités et ses limites
- Connaître les autres outils du dépistage
- Connaître les modalités du dépistage et ses résultats
- Connaître les nouvelles recommandations 2024 de suivi des patients vivant avec le VIH

LIENS D'INTÉRÊTS

MSD

MOTS-CLÉS

AIN ; cancer anal et dépistage

ABRÉVIATIONS

HPV : Papillomavirus Humain

HPV-HR : Papillomavirus Humain de haut risque oncogène

AIN: Anal intra epithelial neoplasia

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

PVVIH : population vivant avec le VIH

HSH : homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

AHR : anuscopie de haute résolution

Introduction

Selon la Haute Autorité de Santé « un dépistage vise à déterminer la présence d'une maladie à un stade précoce chez des personnes *a priori* en bonne santé et qui ne présentent pas encore de symptômes apparents. L'objectif est de diagnostiquer la maladie le plus tôt possible afin de la traiter rapidement et ainsi freiner ou stopper sa progression » (1).

Plusieurs conditions doivent être réunies pour la mise en place d'un dépistage :

- la maladie doit être détectable précocement,
- un examen de dépistage adapté doit être disponible,

- des traitements efficaces doivent pouvoir être rapidement proposés et mis en œuvre,
- les personnes les plus à risque de la maladie doivent être facilement identifiables,
- le dépistage doit diminuer la mortalité,
- le dépistage doit présenter plus d'avantages que d'inconvénients.

L'accumulation de données ces dernières années a permis de proposer un dépistage de la dysplasie anale et du carcinome épidermoïde du canal anal.

Il convient cependant de bien connaître l'histoire naturelle de cette pathologie et les performances de nos outils et stratégies de prise en charge pour comprendre les possibilités et les limites du dépistage.

Définitions

Le canal anal est recouvert selon sa hauteur de plusieurs épithéliums de natures différentes. Il est de fait une zone de jonction entre la muqueuse glandulaire rectale et la muqueuse malpighienne kératinisée. Le terme de dysplasie anale est utilisé pour désigner des lésions malpighiennes intra-épithéliales. La terminologie internationale, commune à toutes les muqueuses génitales (2), distingue deux grades selon la sévérité des atypies cellulaires, la hauteur de l'infiltration de l'épithélium et la sévérité de la désorganisation architecturale. Par définition, le caractère strictement intra-épithélial, c'est-à-dire respectant l'intégrité de la membrane basale, ne peut être affirmé que par l'étude histologique d'une pièce d'exérèse. Qu'elles soient observées en cytologie sur un frottis anal et classées selon la classification de Bethesda ou en histologie sur une biopsie ou une pièce d'exérèse, les lésions sont souvent regroupées en deux grades (bas grade et haut grade). La corrélation imparfaite entre la cytologie et l'histologie fait souvent classer le patient dans le grade le plus péjoratif, qu'il soit diagnostiqué en histologie ou en cytologie (3). On distingue ainsi (figure1) :

- les lésions de bas grade (LSIL : *low-grade squamous intraepithelial lesion*, ou AIN1 anal intraepithelial neoplasia) dans lesquelles les atypies cellulaires sont modérées et localisées dans le tiers profond de l'épithélium ;
- les lésions de haut grade (HSIL : *high-grade squamous intraepithelial lesion*, ou AIN2 et 3 dans lesquelles les atypies cellulaires sont plus marquées et présentes dans les 2/3 profonds ou la totalité de l'épithélium.

Quand les lésions ne remplissent pas tous les critères diagnostiques de lésions de bas grade, en cytologie, les

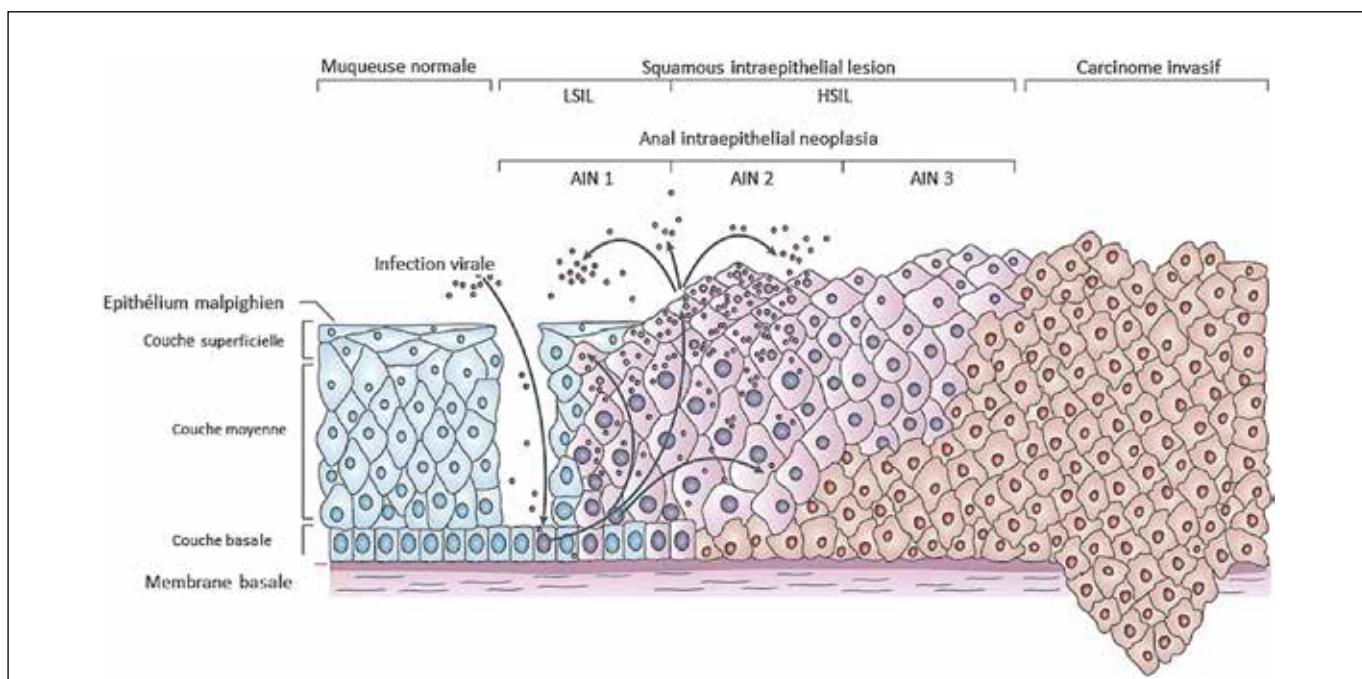
lésions sont dites de signification indéterminée ou ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*). Ces lésions ne doivent pas être négligées car elles peuvent être associées à des lésions de haut grade en histologie (3). Il arrive également que des lésions soient difficiles à classer en cytologie, ne pouvant éliminer une lésion de haut grade. Elles sont alors classées ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).

Histoire naturelle

Les lésions intra-épithéliales sont secondaires à une infection par un papillomavirus humain (HPV) dont il existe près de 200 génotypes. Certains virus, notamment les HPV6 et 11, dits « à bas risque » sont à l'origine des lésions condylomateuses ou verrues cutanées qui peuvent avoir un aspect de lésion de bas grade en histologie. D'autres génotypes, particulièrement les HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 et HPV39, sont dit « à haut risque » (HPV-HR) car associés aux cancers et lésions de haut grade, principalement du col utérin, de l'anus et de l'oropharynx, le génome de ces HPV s'intégrant à l'ADN chromosomique. Deux génotypes, les HPV16 et HPV18 sont associés à plus de 80 % des cas de cancers épidermoïdes du canal anal (4).

Cependant si l'infection par un HPV-HR est nécessaire au développement des lésions intra-épithéliales de haut grade, elle n'est pas suffisante. D'une part parce que cette infection peut être transitoire, d'autre part parce que des lésions de haut grade peuvent régresser (5-6). Les facteurs associés à la régression semblent être la petite taille des lésions, leur caractère unique (versus multifocal), l'âge inférieur à 45 ans mais aussi dans certaines études des lésions peu marquées (AIN2 plutôt qu'AIN3) et la clairance du virus HPV16 (5-6).

Figure 1 : Représentation schématique des lésions intra-épithéliales et de leur histoire naturelle
(adapté d'après Woodman C et al. Nat Rev Cancer 2007)



Données épidémiologiques et populations à risque

Si le carcinome épidermoïde du canal anal reste une tumeur peu fréquente représentant environ 2 % des cancers digestifs, sa prévalence a considérablement augmenté ces 25 dernières années et son incidence a augmenté de 56 % depuis 1990 (88 % chez la femme et 17 % chez l'homme) avec des projections à l'horizon de 2035 de 4/100 000 (7), soit 4 fois sa prévalence des années 90.

Cette augmentation est secondaire, en partie seulement à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque de carcinome épidermoïde du canal anal est en effet multiplié par 30 dans la population vivant avec le VIH (8) et par 100 dans le sous-groupe des hommes ayant des rapports avec les hommes (HSH) vivant avec le VIH atteignant une incidence de 75 à 137/100 000 personnes-année, incidence plus élevée que celle du cancer du col utérin, voisine de 37/100 000 au début des campagnes de dépistage. De plus, dans la population vivant avec le VIH (PVVIH), l'âge au diagnostic paraît plus précoce avec un âge médian de 42,2 ans et sa prévalence ne diminue pas avec l'introduction des thérapies anti-rétrovirales, mais augmente même avec l'allongement de l'espérance de vie des patients (8). Chez ces patients, un taux de CD4 bas, un nadir des CD4 inférieur à 200 c/µL et un tabagisme pourraient être associés à la survenue du cancer.

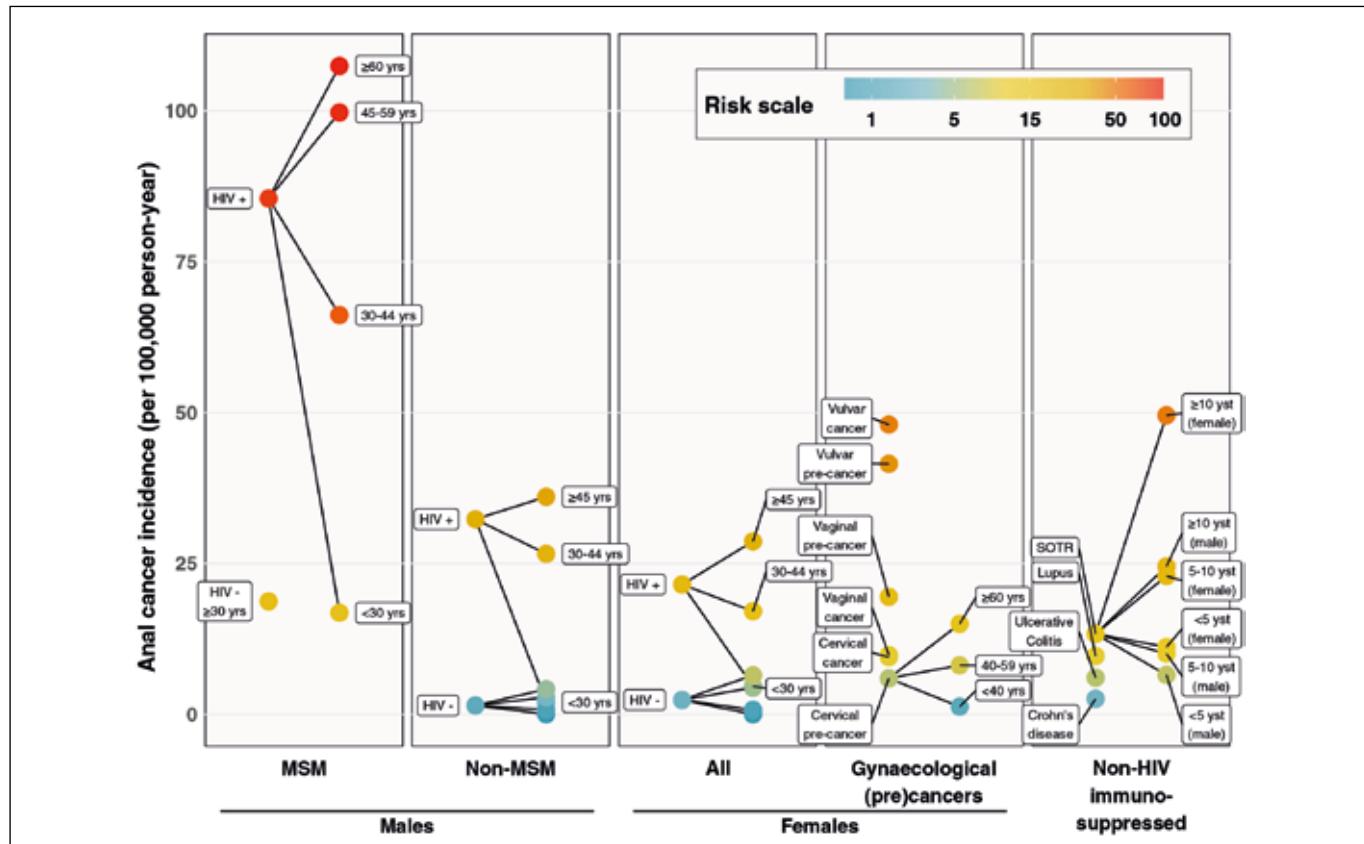
D'autres populations sont également à très haut risque de cancer épidermoïde anal : il s'agit des femmes ayant un antécédent de lésion vulvaire de haut grade (VIN 2-3) ou de cancer vulvaire et les femmes transplantées d'organes

solides depuis plus de 10 ans ; dans ces deux populations la prévalence du cancer anal est voisine de 50/100 000 (9). D'autres populations ont un surrisque mais moindre, il s'agit des hommes hétérosexuels vivant avec le VIH, des HSH ne vivant pas avec le VIH et des femmes ayant un antécédent de lésion cervicale (figure 2) (9). Il existe peu de données quand les patients cumulent plusieurs facteurs de risque, notamment chez les femmes VVIH ayant des lésions cervicales de haut grade, un antécédent de cancer cervical ou transplantées et ces terrains invitent à une vigilance renforcée (10).

Prévalence des lésions de haut grade

La prévalence des lésions anales de haut grade dans les groupes à très haut risque varie selon les études et les outils utilisés pour les mettre en évidence. Ces lésions sont en effet très souvent infracliniques et détectées uniquement avec des techniques de coloration et magnification de l'image. Ainsi, la prévalence des lésions anales de haut grade est élevée, de l'ordre de 45 % chez les HSH VVIH dans les séries nord-américaines où l'anuscopie de haute résolution (AHR) était systématiquement utilisée et de 22,4 % dans une méta-analyse regroupant 64 études chez 29 900 hommes incluant des études où le diagnostic de lésion de haut grade était porté sur une cytologie anale isolée ou après une simple anuscopie (11). Dans cette même méta-analyse la prévalence des lésions de haut grade était de 11,3 % chez les HSH ne vivant pas avec le VIH. Chez la femme VVIH, la prévalence des lésions de haut grade est de 13 % (12) et d'environ 5 % chez les transplantées.

Figure 2 : Échelle de risque du cancer anal (taux d'incidence pour 100 000 patients-années) [Clifford et al. (9)]



Quand un suivi longitudinal existe, cette incidence augmente avec la durée de suivi, puisqu'un tiers des malades ayant une cytologie normale et la moitié de ceux ayant une cytologie initiale anormale développent des lésions de haut grade après un suivi moyen de quatre ans.

Risque de progression des lésions de haut grade

Il est intéressant de pouvoir identifier des lésions précancéreuses mais il est primordial pour organiser un dépistage et un suivi de connaître leur potentiel de dégénérescence, voire d'identifier des facteurs de progression, mais aussi de connaître leur vitesse de progression. Le risque théorique de progression d'une lésion de haut grade vers le carcinome invasif est évalué dans une méta-analyse à 1/400 chez les HSH VVIIH à l'ère des traitements antirétroviraux (13). Ce risque est probablement inférieur au risque de progression des lésions cervicales de haut grade et, de fait, les taux observés de progression des lésions anales de haut grade vers le carcinome invasif varient selon le type et la période de prise en charge. Dans les séries publiées avant 2006, il varie entre 7,5 et 11,1 % et n'est que de 0,3 à 2 % dans les séries plus récentes ayant recours à l'AHR (tableau 1) (14). Récemment il a été montré dans une grande étude randomisée incluant 4 446 PVVIH que le traitement des lésions de haut grade diminuait de 57 % [IC⁹⁵ % [6-80] p=0,03] le risque d'évolution vers le cancer ; 9 cas de cancer ont en effet été observés dans le groupe traitement (soit 173 pour 100 000 personnes-années IC⁹⁵ % [90-332]) versus 21 cas dans le groupe surveillance semestrielle en AHR (402 pour 100 000 personnes-années ; IC⁹⁵ % [262-616]). Dans cette étude, le risque de progression des lésions de haut grade était clairement lié à la taille de la lésion avec un taux de progression de 1 047/100 000 parmi les patients ayant des lésions occupant plus de 50 % du canal anal ou de la marge anale versus 185/100 000 PA si les lésions étaient moins étendues (15). Cette étude ne suffit pas à elle seule à démontrer que le diagnostic et le traitement précoce des lésions de haut grade diminue la mortalité par cancer. Elle montre cependant qu'un tiers des cancers étaient diagnostiqués à un stade très précoce dit micro invasif, c'est-à-dire avec un front d'invasion ne dépassant pas 3 mm de profondeur, sur une largeur maximale de 7 mm à l'histologie (2). Or, le pronostic est étroitement lié au stade tumoral au moment

du diagnostic avec une médiane de survie à 5 ans de 80 % dans les formes localisées non métastasées contre 30 % dans les formes métastasées.

Les modalités de dépistage

Ainsi l'identification de populations à très haut risque de cancer épidermoïde anal, la meilleure compréhension de son histoire naturelle et la démonstration que le traitement des lésions de haut grade diminue l'apparition du cancer ont fait chercher des outils capables de détecter des lésions anales débutantes.

L'histoire naturelle des lésions HPV-induites étant assez similaire sur le col de l'utérus et le canal anal, le proctologue s'est ainsi doté de deux outils empruntés au gynécologue.

L'étude cytologique d'un frottis anal est réalisée après recueil des cellules par une brosse en dacron introduite dans le canal anal sans désinfection préalable ni pose d'écarteur. Le frottis est réalisé avant l'examen et avant l'utilisation de lubrifiant. La brosse est introduite au-delà de la jonction anorectale afin de recueillir des cellules sur toute la hauteur du canal anal et surtout de la zone transitionnelle sur laquelle se développent volontiers les lésions intra-épithéliales. La brosse est tournée plusieurs fois dans le canal anal avant d'être plongée et remuée dans le liquide conservateur de cytologie à base de méthanol ou d'éthanol afin de libérer les cellules recueillies. Après agitation, sémination en couche mince, le frottis est coloré par la méthode de Papanicolaou et le résultat est exprimé selon la classification de Bethesda (2). La qualité des frottis semble similaire lors d'un auto-prélèvement et son coût est modeste (28 euros). Les performances de la cytologie varient selon les groupes à risques, la taille et le nombre des lésions (16). La sensibilité est plus élevée chez les PVVIH, de l'ordre de 85 %. Les performances diagnostiques varient également en fonction du seuil choisi (ASCUS, LSIL ou HSIL) pour détecter des lésions de haut grade. Si le grade des anomalies cytologiques est mal corrélé au grade des anomalies histologiques, une cytologie HSIL est hautement prédictive d'une lésion histologique de haut grade. La présence d'une cytologie anormale ne permet pas de localiser la lésion, mais seulement de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une anuscopie de haute résolution (AHR) pour repérage et traitement des lésions intra épithéliales.

Tableau 1 : Récapitulatif des principales études étudiant le risque cumulé de progression des lésions de haut grade vers le cancer anal, avec ou sans recours à la cytologie anale et l'AHR [d'après Tomassi et al (14)]

Auteur, Année	Nombre	% VIH+	Cyto	AHR	Suivi en années	Risque cumulé
Scholfield et al. 2005	35	0	oui	oui	5,3	8,6 %
Deveraj et al. 2006	40	100	oui	oui	2,7	7,5 %
Watson et al. 2006	72	7	non	non	5,0	11,1 %
Pineda et al. 2008	246	79	oui	oui	3,4	1,2 %
Goldstone et al. 2014	727	62	oui	oui	2,2	2,0 %
Della Pria et al. 2014	268	100	oui	oui	4,2	0,3 %

L'anuscopie de haute résolution (AHR)

Il s'agit d'un examen de la muqueuse anale sous microscope à faible grossissement à travers un anuscopé après application successive d'acide acétique dilué à 3 ou 5 % et de solution de Lugol à 2 %, dans le but de repérer les lésions intra-épithéliales. La combinaison de l'analyse de différents items (aspect, limites, surface, rapidité de la réaction acidophile,

Photo 1 : Aspect de la muqueuse anale en anuscopie et zone transitionnelle



**Photo 2 : Séquence de colorations d'une lésion de haut grade en anuscopie de haute résolution (AHR)
(A : avant coloration, B : après acide acétique, C : après Lugol)**

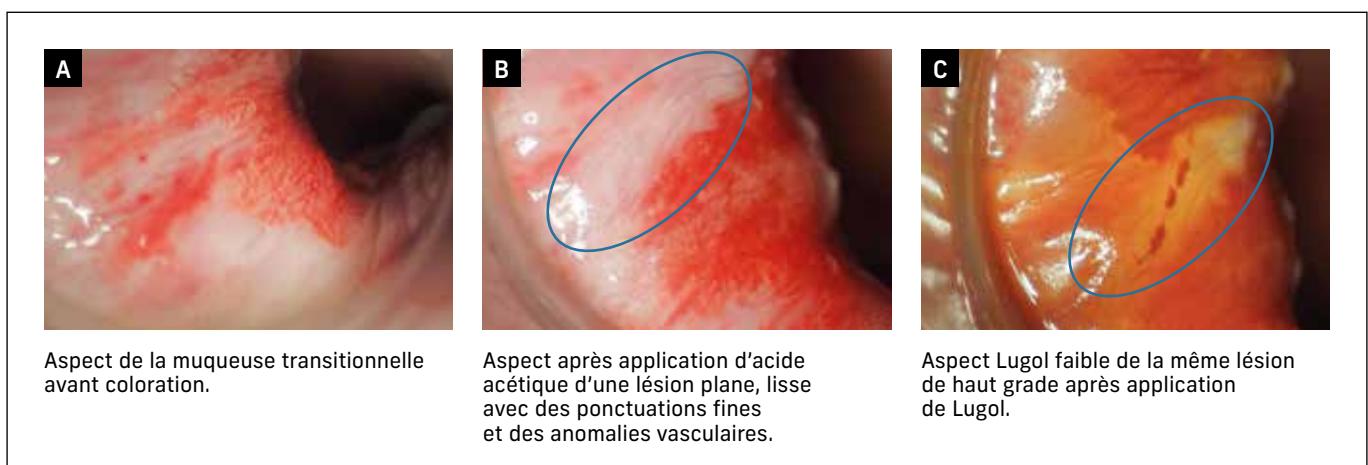


Photo 3 : Aspect d'une lésion de haut grade avec mosaïques et ponctuations larges



anomalies vasculaires et coloration lors de l'application de Lugol...) permet de prédire le grade des anomalies observées et de diriger les biopsies (17-19). Les lésions de haut grade sont volontiers lisses et planes, blanchissent rapidement sous acide acétique, sont associées à des anomalies vasculaires à type de ponctuations et de mosaïques et ont un aspect jaune clair après application de Lugol (photos) (17). Il est essentiel de rechercher des lésions marginales et intracanalaires, notamment en zone transitionnelle. Ces lésions peuvent être multifocales en particulier chez les PVVIH, cette dernière caractéristique étant liée à la persistance des lésions (6). L'examen est plus difficile sur un anus cicatriciel ou radique avec une sémiologie lésionnelle plus difficile à interpréter. L'examen est généralement bien toléré mais peut être vécu comme fastidieux. Enfin, il est parfois impossible en cas de sténose anale ne permettant pas d'introduire un anuscopé.

L'AHR reste l'examen de référence pour le diagnostic et la détection des lésions intra-épithéliales, elle n'est pratiquée qu'en deuxième ligne après un test de triage positif, dans un parcours de soins élaboré et un environnement de qualité. La première condition impérative est d'être équipé d'un très bon outil de magnification optique de l'image avec une bonne définition et une mise au point progressive car destinée à étudier un organe creux en fuite. La seconde condition est que le praticien et le patient soient confortablement installés, de manière à minimiser les mouvements du patient

Photo 4 : Aspect d'une lésion de bas grade papillaire avec des vaisseaux tubulisés rigides



Photo 5



qui pourraient augmenter les mises au point itératives et la durée de l'examen. La dernière condition est de disposer de tout le matériel à portée de main et d'une aide infirmière car les lésions, repérées avec une coloration transitoire, doivent pouvoir être prélevées immédiatement, répertoriées et éventuellement traitées dans le même temps en cas de certitude de lésion de haut grade.

Enfin, l'AHR nécessite un apprentissage long et rigoureux avec une pratique recommandée d'au moins 50 à 100 examens annuels (18). La formation et l'expérience de l'opérateur, mais probablement aussi l'équipement et l'organisation du centre, sont cruciaux pour la qualité de l'examen et la prise en charge des patients, le taux de détection des lésions de haut grade pouvant varier d'un opérateur ou d'un centre à l'autre (20-21). Des standards internationaux de qualité existent (18) et une formation théorique en ligne en français est accessible sur le site de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP). La formation pratique est organisée dans différents centres et des séminaires de formation semestriels ont lieu à Paris.

Si l'AHR n'est pas disponible, **l'examen clinique associant toucher rectal et anuscopie** permet de dépister des cancers invasifs y compris de petite taille et des lésions macroscopiques d'AIN3 notamment cutanées. Son apport ne peut être envisagé que dans une stratégie de dépistage de stades précoces de cancer de l'anus, mais pas dans une stratégie de recherche de lésions intra-épithéliales car il méconnait la majorité des lésions intra-épithéliales (19,22) : 65,7 % des lésions de haut grade diagnostiquées en AHR n'étaient en effet pas visibles à l'œil nu sur une série de 165 patients (19). Dans une étude prospective allemande regroupant 441 PVVIH, les 11 cas de cancers avaient tous été détectés par l'examen clinique mais aucune des lésions de dysplasies de haut grade, retrouvées chez 156 patients (soit 38 % des patients), n'avait été dépistée par le toucher rectal (23). De même en France, sur 212 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes VVIIH et naïfs de tout dépistage, l'anuscopie standard avait permis le diagnostic de lésions de dysplasie de haut grade chez seulement 3,3 % des patients (7/212) quand la combinaison à la cytologie anale et au génotypage HPV16 suivi par une biopsie diagnostique au cours d'une AHR, avait conduit au diagnostic de lésions de haut grade chez 12,7 % des patients (27/212) $p<0.001$ (22).

Recherche d'HPV

La recherche d'HPV anal repose sur l'amplification d'une cible du génome viral par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Des écouvillons en dacron ou des brosses spécifiques sont utilisés pour recueillir les cellules sur toute la hauteur du canal anal. Celles-ci sont ensuite mises en suspension dans un milieu de conservation pour la biologie moléculaire ou dans un milieu de cytologie liquide compatible, ce qui permet dans ce cas d'utiliser le même prélèvement pour la cytologie et la recherche d'HPV. En routine, le laboratoire utilise une trousse commerciale pour la détection des HPV et il en existe quatre grands types.

- les troupes de détection groupée des HPV-HR. Elles détectent seulement les HPV responsables des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus : HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 et HPV59. Ces troupes ne permettent pas la distinction individuelle des types d'HPV présents dans l'échantillon. Certaines techniques détectent en plus l'HPV68 et l'HPV66.
- les troupes de détection des HPV-HR dites à « génotypage partiel » permettant l'identification spécifique individuelle des HPV16, HPV18 et HPV45. Les autres HPV-HR sont eux identifiés de façon groupée.
- les troupes de détection des HPV-HR avec typage individuel étendu des génotypes HPV 16/18/45 et également d'autres types d'HPV-HR en groupe.
- les troupes de « génotypage complet » : elles permettent la détection individuelle de chaque type de haut risque voire de bas risque choisis par le fabricant de la trousse.

Parler de performance de ces tests nécessite de bien savoir ce que l'on cherche. La performance analytique décrit la capacité du test à détecter la plus petite quantité de virus présent. Elle est intéressante sur le plan épidémiologique, mais n'a pas forcément de valeur clinique car ne reflète pas une infection persistante ou significative, à la différence de la performance clinique et notamment de la sensibilité clinique qui est la probabilité que le test soit positif en présence d'une lésion de haut grade ou d'un cancer. La sensibilité clinique

doit être maximale pour identifier tous les patients à risque. L'intérêt d'un test HPV avec une forte sensibilité clinique est qu'il présente une excellente valeur prédictive négative ce qui est rassurant en cas de test négatif.

La spécificité clinique est la probabilité qu'un test soit négatif lorsqu'il n'y a pas de lésion. La spécificité clinique doit être suffisante pour limiter les examens complémentaires et des coûts inutiles (16).

Des critères de performances cliniques stricts des tests HPV ont été établis pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et, à ce jour, seule une douzaine de trousseaux répondent à des critères de performances cliniques stricts et sont utilisables pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. Aucune donnée n'existe à ce jour sur les performances de ces tests pour le diagnostic des lésions anales.

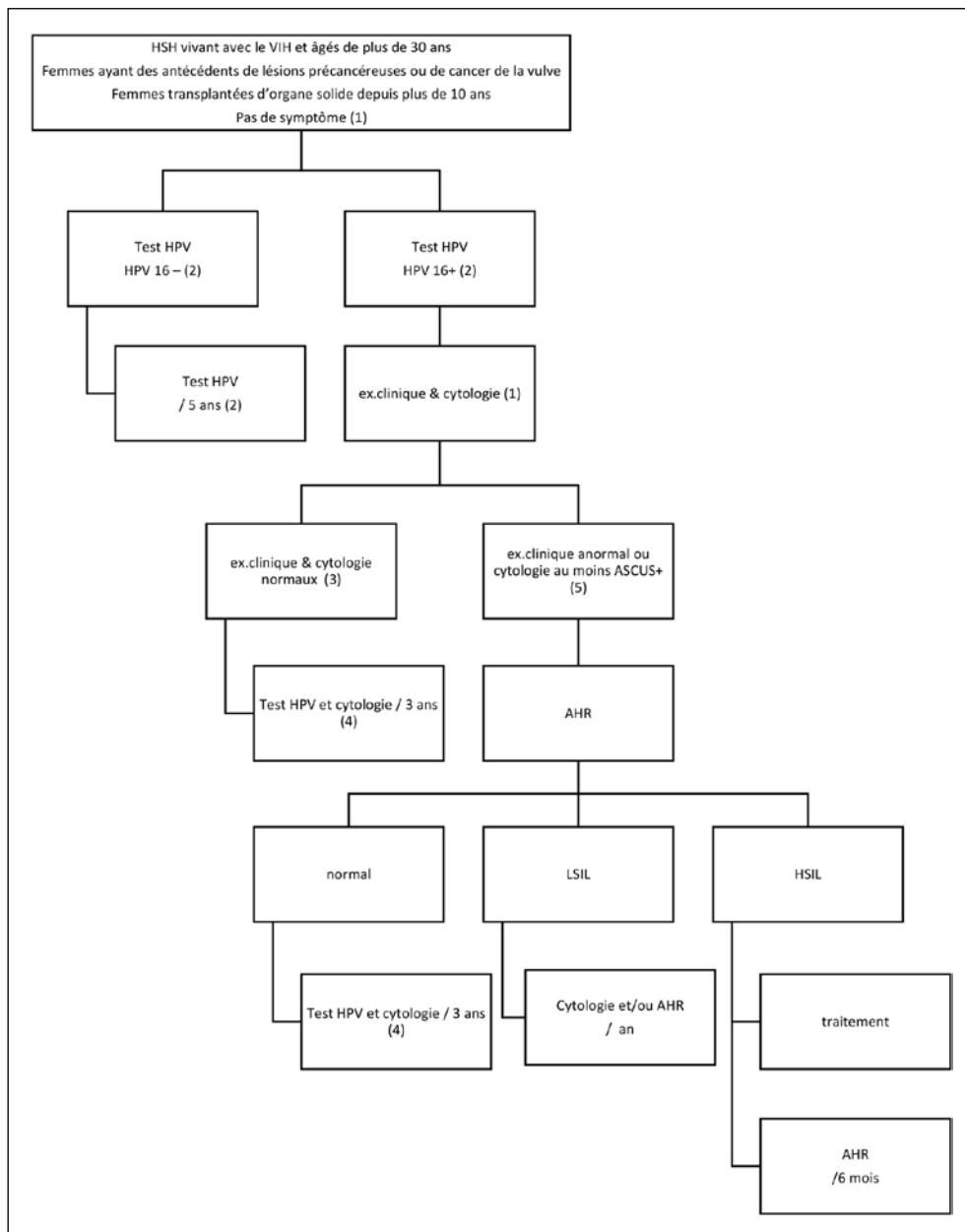
D'autres outils, comme les marqueurs d'intégration virale (ARNm des protéines E6 et E7) ou d'activité cellulaire (p16, Ki67) mais aussi de reflet de l'activation des onco-protéines E6 et E7 comme la méthylation sont en cours d'évaluation car ils pourraient permettre d'identifier les patients plus à risque de développer des lésions invasives.

Stratégies et propositions de dépistage

Rappelons qu'un dépistage ne s'adresse par définition qu'à une population asymptomatique et qu'un examen clinique proctologique avec anuscopie s'impose en cas de symptômes proctologiques.

Dans le cadre du dépistage, si l'examen clinique avec toucher rectal peut détecter des petits cancers, il ne suffit pas au dépistage des lésions anales de haut grade.

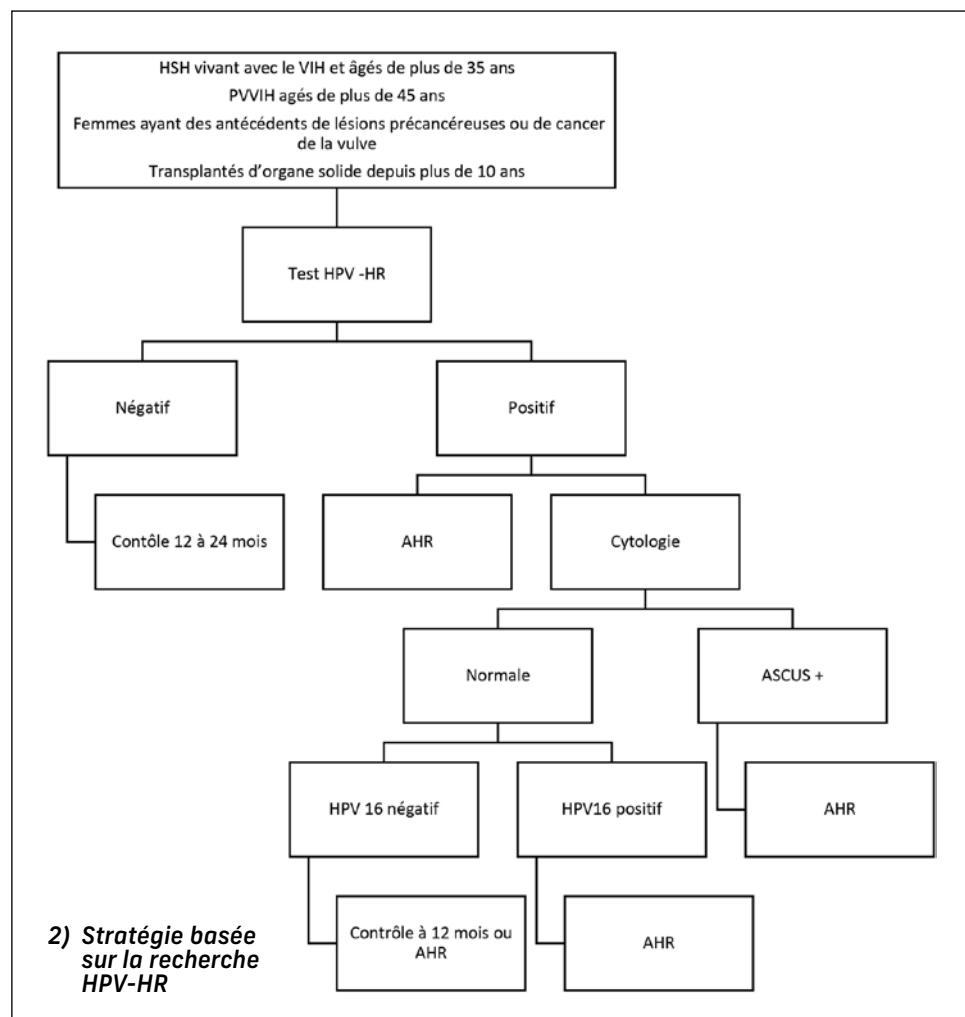
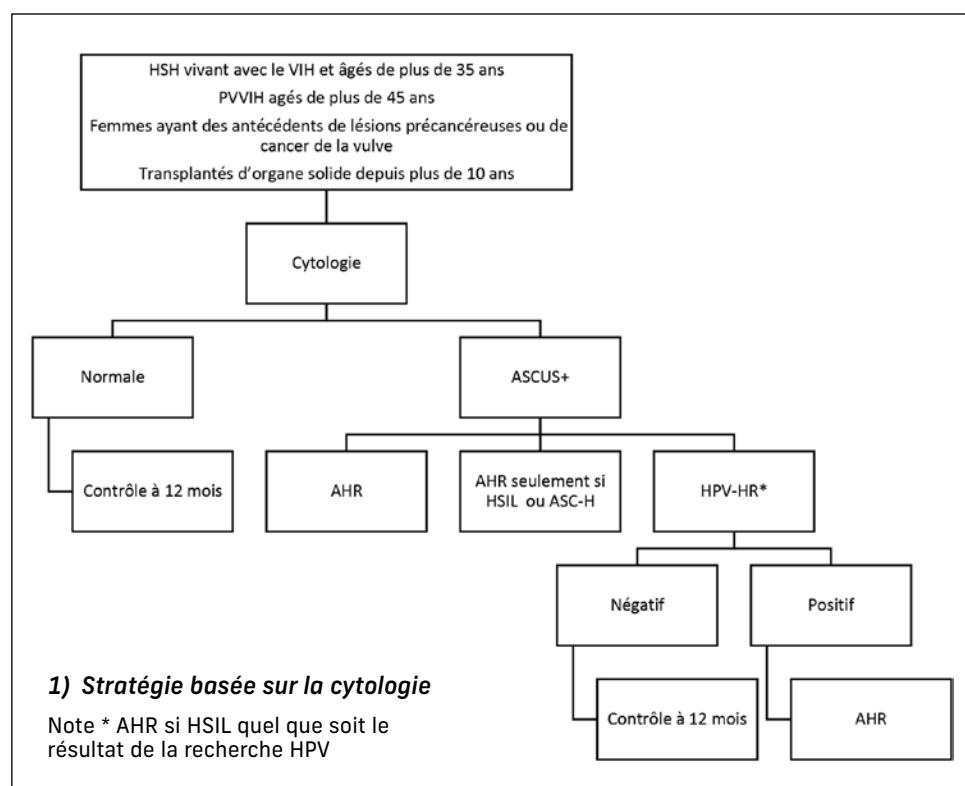
Figure 3 ; Algorithme de dépistage des lésions anales proposé en France par la SNFCP [d'après Spindler et al (24)]



- (1) L'examen clinique est indispensable en cas de symptôme. L'examen clinique est constitué d'une analyse visuelle et palpatoire de la région péri-anale, d'un toucher anal et rectal bas et d'une anuscopie attentive. La présence de lésions suspectes doit faire l'objet de biopsies. La palpation des aires inguinales fait partie de l'examen clinique. Cette exploration doit être réalisée après l'identification d'HPV16.
- (2) La recherche de stigmates vitaux d'infection HPV 16 est au cœur des tests de triage car ce type viral est associé au carcinome épidermoïde du canal anal avec une prévalence très élevée. Cette stratégie limite le recours à une consultation spécialisée. L'histoire naturelle de l'infection HPV16 et la clairance autorisent un espacement des tests de surveillance à 5 ans en l'absence de stigmate HPV 16. L'incidence cumulée d'infection HPV 16 est de 16 % à 3 ans dans les populations à risque n'ayant pas d'HPV 16 initialement.
- (3) Dans l'état actuel des connaissances, la normalité de l'examen cytologique rend très peu probable la présence de lésions d'HSIL (4%).
- (4) En présence de stigmates d'infection HPV 16, lorsque l'examen clinique est normal, la clairance du virus se fait lentement et elle n'est observée que chez un peu plus d'un tiers des patients après 3 ans de suivi. Il ne semble donc pas opportun de répéter le test de façon trop rapprochée dans cette population, a fortiori lorsque l'examen clinique est normal. La normalité répétée d'un examen cytologique rend peu probable la survenue d'HSIL dans les 3 ans qui suivent.
- (5) La présence d'anomalies cytologiques est associée à une HSIL une fois sur trois, et plus de deux fois sur trois lorsque les lésions cytologiques sont de haut grade. Dans l'attente de tests non invasifs plus discriminants (test de méthylation, P16 Ki-67), une anuscopie haute résolution doit être réalisée dans des conditions optimales avec biopsies orientées. En l'absence d'anuscopie haute résolution accessible, l'examen clinique avec anuscopie doit être répété au minimum annuellement.

Des recommandations de dépistage en France ont été publiées sous l'égide de la SNFCP en janvier 2024 et proposent de dépister les lésions intra-épithéliales dans les trois groupes les plus à risque dans lesquels la prévalence du cancer épidermoïde anal est supérieure à 50/100 000, à savoir les HSH VVIH de plus de 30 ans, les femmes ayant un antécédent de lésion vulvaire de haut grade, ou les femmes transplantées d'un organe solide depuis plus de 10 ans (24). Dans ces populations, il est proposé un test de dépistage HPV16 suivi en cas de positivité d'un examen clinique avec cytologie anale (figure 3). L'AHR est réalisée en deuxième ligne en cas de cytologie anormale ou de lésion évocatrice à l'examen clinique. Si la recherche d'HPV16 est négative, le test sera refait 5 ans plus tard. Une prise en charge des lésions et un suivi est proposé après l'AHR et adapté au grade des lésions détectées (figure 3). Ces recommandations ont été reprises dans le dernier rapport de prise en charge des PVVIH en proposant d'ajouter les femmes VVIH ayant un antécédent de lésions cervicale intra épithéliale de haut grade ou de lésion cancéreuse du col (10). L'International Anal Neoplasia Society a également publié des recommandations en décembre 2023, proposant un dépistage dans les groupes dans lesquels la prévalence est supérieure à 10 fois le taux de la population générale américaine, soit un seuil de 17/100 000. Le dépistage concerne ainsi les HSH VVIH et femmes transgenres VVIH à partir de 35 ans mais également toute la population VVIH, HSH et trans genre à partir de 45 ans. Pour les transplantés, le dépistage commence 10 ans après la greffe et dans l'année en cas de cancer vulvaire. Trois stratégies de triage avant l'AHR sont proposées (cytologie seule, génotypage HPV16 ou les deux) avec un recours à l'AHR en cas d'anomalie et une procédure modifiée en cas de moindre disponibilité de l'AHR (figure 4) (24).

Figure 4 : Récapitulatif des stratégies de dépistage des lésions anales de haut grade proposées par le consensus de la société internationale de la néoplasie anale basée sur la cytologie ou la recherche d'HPV-HR [Stier et al (25)]



Difficultés et limites du dépistage

De nombreuses interrogations demeurent sur la mise en place et l'efficacité du dépistage dans la vraie vie, en grande partie car nos outils sont imparfaits ou mal adaptés : la recherche d'HPV anale n'est pas encore prise en charge, les tests utilisés en pratique clinique ne sont pas validés dans cette indication et leurs performances ne sont pas évaluées. De nombreux laboratoires utilisent les mêmes tests que pour le dépistage cervical et ne détectent pas l'HPV16 seul mais un panel d'HPV-HR. La cytologie est mal corrélée à l'histologie et le seuil ASCUS choisi pour référer en AHR, adresse un grand nombre de patients en AHR. Alors même que l'AHR est la technique de référence pour la détection des lésions de haut grade, cet examen n'est pas encore remboursé, sa diffusion reste très limitée et il s'agit d'un examen difficile, long, centre-dépendant. Le traitement des lésions de haut grade reste mal codifié et potentiellement délétère, notamment pour des lésions étendues. Des études de coût-efficacité d'un dépistage à grande échelle manquent et surtout la majorité des cancers survient encore dans des populations qui auraient été écartées du dépistage à savoir les femmes d'âge mûr ne vivant pas avec le VIH, sans antécédent de pathologies HPV induites (14).

Pour toutes ces raisons, la meilleure stratégie reste de se placer avant même l'infection HPV afin d'éviter les infections persistantes à l'origine des lésions de haut grade. Assurer une meilleure couverture vaccinale et développer la vaccination large des garçons et les filles avant l'âge des premiers rapports permettront pour les générations vaccinées de diminuer drastiquement les taux de cancers cervicaux, anaux mais aussi ORL (26).

Conclusion

Les lésions anales intra-épithéliales de haut grade sont des lésions précancéreuses dont le dépistage repose idéalement en France dans les populations à très haut risque sur la recherche d'HPV16 suivie en cas de positivité d'un examen clinique avec cytologie anale puis d'une anuscopie de haute résolution en cas d'anomalie. L'absence de disponibilité locale de ces outils doit faire plaider pour leur mise en place concertée avec les professionnels concernés au niveau local ou régional et n'affranchit pas en attendant d'un examen clinique annuel dans les populations à risque.

Références

1. Haute Autorité de Santé - Dépistage : objectif et conditions (has-sante.fr)
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16:205-42.
3. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management *World J Gastrointest Oncol.* 2017 Feb 15;9(2):50-61.
4. de Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:1626-36..
5. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, Templeton DJ, Law C, Cornall AM, et al. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. *Clin Infect Dis.* 2021;72:853-61.
6. Etienney I, Combes JD, Didelot JM, Radenne S, Zaegel-Faucher O, Lesage AC, et al. Persistence et clairance des lésions anales intra épithéliales malpighiennes de haut grade dans une population d'homosexuels masculins vivant avec le VIH. *JFHOD* 2024
7. Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer.* 2016;115:1147-1155.
8. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-62.
9. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels E, Albuquerque A, Poyten I, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* 2021;148:38-47.
10. VIH et cancer : nouvelles recommandations de bonne pratique - ANRS MIE cancer,VIH (<https://anrs.fr/wp-content/uploads/2024/06/vih-cancer-recommandation-rapport-dexperts--20240521.pdf>)
11. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV.* 2021;8:e531-e543.
12. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *J Infect Dis.* 2016;213:1455-61.suivi long
13. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:487-500.
14. Tomassi MJ, Abbas MA, Klaristenfeld DD. Expectant management surveillance for patients at risk for invasive squamous cell carcinoma of the anus: a large US healthcare system experience. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:47-54.
15. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:2273-82.
16. Clarke MA, Deshmukh, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups.
17. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum.* 1997 ;40:919-28
18. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 ;20:283-91.
19. Camus M, Lesage AC, Fléjou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? Prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19:156-60.
20. Clifford GM, Siproudhis L, Piroth L, Poizot-Martin I, Radenne S, Reynes J, et al. Determinants of high grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. *AIDS.* 2018; 32:2363-71.

21. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, Van Eeden A, Schim van der Loeff MF, De Vries HJC, et al. Detection Rate of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions as a Quality Assurance Metric for High-Resolution Anoscopy in HIV-Positive Men. *Dis Colon Rectum.* 2018 Jul;61(7):780-786.
22. Pernot S, Boucheron P, Péré H, Lucas ML, Veyer Da, Fathallah N, et al. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer.* 2018;119:381-386
23. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gamblicher T, Swoboda J, Stücker M, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol.* 2010 Jun;162:1269-77.
24. Spindler L, Etienney I, Abramowitz L, de Parades V, Pigot F, Siproudhis L, et al. Screening for precancerous anal lesions linked to human papillomaviruses: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol.* 2024;10:28-23.
25. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 2024;154:1694-1702.
26. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63:519-27.

5

Les cinq points forts

- Les lésions anales intra épithéliales (AIN) de haut grade sont secondaires à une infection persistante par un HPV à haut risque (essentiellement HPV16) et sont le plus souvent infracliniques.
- L'histoire naturelle des AIN est mal connue : elles peuvent régresser spontanément ou évoluer vers un cancer (1 à 2 % par an).
- L'anuscopie de haute résolution est l'examen de référence pour la mise en évidence des AIN mais ne s'envisage qu'après avoir sélectionné les patients par cytologie et/ou recherche d'HPV au sein d'un parcours de soins coordonné.
- Les populations à risque très augmenté de cancer de l'anus sont : les hommes vivant avec le VIH ayant des relations sexuelles avec les hommes (risque relatif multiplié par 100), les femmes ayant des antécédents de lésions vulvaires de haut grade ou transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans et les femmes vivant avec le VIH ayant des antécédents de lésions cervicales de haut grade.
- Pour les populations à risque, un dépistage est recommandé par frottis anal à la recherche d'HPV16. En cas de positivité, il faut réaliser un examen clinique et une cytologie anale puis, en cas d'anomalie, une anuscopie de haute résolution.

MICI



MICI



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Rectite réfractaire

Catherine LE BERRE (Nantes)

● Question 1

Comment se définit le caractère réfractaire d'une rectite ?

- A. Par la persistance d'une inflammation active en endoscopie malgré un traitement par 5-ASA topique seul bien conduit.
- B. Par la persistance d'un syndrome rectal malgré un traitement par 5-ASA topique et oral bien conduit.
- C. Par la persistance d'un syndrome rectal malgré un traitement par corticoïdes oraux.
- D. Par la persistance d'une inflammation active en endoscopie malgré un traitement par 5-ASA topique et oral bien conduit +/- une corticothérapie locale.
- E. Par la persistance d'une inflammation active en endoscopie malgré une première ligne de biothérapie.

1 seule réponse exacte

● Question 2

Quelle est la seule proposition vraie concernant la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de rectite réfractaire ?

- A. La prescription d'une biothérapie doit être limitée aux patients ayant recours à au moins 2 cures de corticothérapie systémique par an.
- B. Le recours aux thérapies avancées (biothérapies, petites molécules) doit être proposé de façon similaire aux formes plus étendues de RCH.
- C. Les thérapies avancées n'ont pas leur place dans cette indication étant donné la balance bénéfices/risques défavorable.
- D. Seuls les anti-TNF sont indiqués.
- E. En cas de chirurgie, l'option de choix est la réalisation d'une proctectomie transspériminale.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Quelle est la seule proposition vraie concernant la surveillance d'un patient atteint de rectite réfractaire ?

- A. Les symptômes seuls suffisent car la corrélation avec l'endoscopie est parfaite.
- B. La rectoscopie reste l'examen de référence pour surveiller ces patients.
- C. La calprotectine fécale a supplanté l'endoscopie digestive basse dans cette indication.
- D. L'échographie par voie sus-pubienne est un examen de choix pour surveiller ces patients.
- E. La CRP est très bien corrélée à l'endoscopie.

1 seule réponse exacte

→ Inhibiteurs de JANUS KINASE dans les MICI

Nicolas MATHIEU (Grenoble)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Le Filgotinib :

- A. S'administre par voie orale en deux prises quotidiennes.
- B. Induit moins de zonas que le tofacitinib.
- C. Provoque autant d'interactions médicamenteuses que le tofacitinib.
- D. Est prescrit à 100 mg/j en traitement d'entretien.
- E. Est contre indiqué chez le sujet de sexe masculin.

● Question 2

L'Upadacitinib :

- A. Est la petite molécule la plus responsable d'effets indésirables graves et d'infections graves.
- B. N'est pas indiqué après échec du tofacitinib.
- C. Doit être interrompu 7 jours avant tout projet de grossesse.
- D. Doit être interrompu dès la survenue d'une acné.
- E. Est efficace pour contrôler les manifestations extra-intestinales de MICI.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Le Tofacitinib :

- A. Induit moins d'anomalie de l'hémogramme que le filgotinib.
- B. Peut se prescrire même au stade de cirrhose Child C.
- C. Doit être interrompu 1 semaine avant le vaccin recombinant anti herpès zona, puis repris 2 à 4 semaines après cette vaccination.
- D. Est efficace dans les localisations ano-périnéales de Crohn.
- E. Se prescrit en 2 prises orales quotidiennes avec une dose d'induction supérieure à la dose d'entretien.

1 seule réponse exacte

→ Biothérapies ciblant l'interleukine-23 dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Thierry PAUPARD (Dunkerque)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quelle biothérapie ciblant la sous unité p19 d'IL-23 dispose d'une AMM européenne et d'un avis favorable de la HAS au remboursement de 2^e ligne de biothérapie pour le traitement de la maladie de Crohn ?

- A. Mirikizumab.
- B. Guselkumab.
- C. Brakinumab.
- D. Ustekinumab.
- E. Risankizumab.

1 seule réponse exacte

● Question 2

Quel anti-IL-23 dispose d'une AMM européenne et d'un avis favorable de la HAS au remboursement en 3^e ligne de biothérapie pour le traitement de la rectocolite hémorragique ?

- A. Mirikizumab.
- B. Guselkumab.
- C. Brazikumab.
- D. Ustekinumab.
- E. Risankizumab.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Quelle biothérapie a démontré une efficacité supérieure à l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn en échec d'anti-TNF ?

- A. Mirikizumab.
- B. Adalimumab.
- C. Brazikumab.
- D. Secukinumab.
- E. Risankizumab.

MICI

→ Optimiser une biothérapie avant de conclure à son échec

Xavier TRÉTON (Neuilly sur Seine)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Dans la colite aiguë grave, le traitement d'induction optimisé intensif par infliximab IV :

- A. Bénéficie à tous les patients.
- B. Diminue le risque de colectomie.
- C. Bénéficie aux patients avec hypoalbuminémie.
- D. Bénéficie aux patients avec anémie.
- E. Est inefficace.

1 seule réponse fausse

● Question 2

En cas de perte de réponse sous infliximab en monothérapie pour une MC, avec taux d'infliximab effondré et anticorps anti-infliximab positifs, quelle est la proposition fausse ?

- A. Il s'agit d'un échappement immunogène.
- B. Introduire de l'adalimumab avec du méthotrexate est pertinent.
- C. Introduire de l'adalimumab en monothérapie est pertinent.
- D. Introduire de l'ustekinumab est pertinent.
- E. Optimiser l'infliximab et introduire de l'azathioprine est pertinent.

1 seule réponse fausse

● Question 3

Concernant l'optimisation de l'ustékinumab, quelle proposition est fausse ?

- A. La réduction intraveineuse n'a pas montré d'efficacité dans un essai randomisé prospectif.
- B. L'ajout d'azathioprine est efficace pour optimiser l'ustékinumab.
- C. Le recours à une optimisation sous-cutanée toutes les 4 semaines est possible dans la maladie de Crohn.
- D. Le recours à une optimisation sous-cutanée toutes les 6 semaines est possible dans la RCH.
- E. Le recours à une optimisation sous-cutanée toutes les 4 semaines est possible dans la RCH.

→ Détection et traitement de la dysplasie colorectale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Lucine VUITTON (Besançon)

1 seule réponse fausse

● Question 1

Parmi les paramètres suivants qui optimisent la qualité du dépistage de la dysplasie associée aux MICI lequel est faux ?

- A. Le type de préparation colique.
- B. La qualité de la préparation colique.
- C. Une endoscopie haute résolution.
- D. L'expérience de l'opérateur.
- E. L'utilisation d'un colorant de relief.

● Question 2

Parmi les facteurs de risques de cancer colo-rectal associés à l'inflammation intestinale suivants, lequel est faux ?

- A. Cholangite sclérosante primitive.
- B. Colite étendue.
- C. Antécédents familiaux de premier degré.
- D. Inflammation microscopique.
- E. Ancienneté de la MICI.

1 seule réponse fausse

● Question 3

Parmi les affirmations suivantes concernant le traitement des lésions dysplasiques associées aux MICI, laquelle est vraie ?

- A. Les lésions dysplasiques polypoïdes associée à des lésions de dysplasie multifocales peuvent être traitées par résection endoscopique mono bloc.
- B. La concordance interobservateur d'une lecture anatomopathologique de dysplasie colique indéfinie est bonne.
- C. Les polypes en dysplasie qui surviennent dans une « zone non colitique », sont considérés comme des adénomes sporadiques.
- D. Il n'y a plus de place à l'heure actuelle pour une résection chirurgicale en cas de dysplasie colique.
- E. En cas de résection d'une lésion < 2 cm en dysplasie de haut grade, une surveillance endoscopique à 6 mois est recommandée.

1 seule réponse exacte

MICI

Rectite réfractaire

 Catherine LE BERRE

 Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Hépato-Gastro-Entérologie et Assistance Nutritionnelle, Inserm CIC 1413, Inserm UMR 1235, Nantes Université, CHU Nantes, 1 place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes (France)
 catherine.leberre@chu-nantes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir reconnaître une rectite réfractaire
- Savoir évaluer son retentissement
- Connaître la stratégie thérapeutique
- Connaître les modalités de suivi

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Celltrion, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Sandoz, Takeda.

MOTS-CLÉS

Rectocolite hémorragique ; Maladie inflammatoire chronique intestinale ; Thérapies avancées.

ABRÉVIATIONS

5-ASA, 5-aminoosalicylés ;
 AINS, Anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
 AZA, Azathioprine ;
 ECCO, European Crohn's and Colitis Organization ;
 GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif ;
 GETECCU, Grupo Español de Trabajo de Crohn y Colitis Ulcerosa ;
 JAK, Janus kinase ;
 MICI, Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ;
 PRO, Patient-reported outcomes ;
 RCH, Rectocolite hémorragique ;
 SCCAI, Simple Clinical Colitis Activity Index.

Introduction

Au sein des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'atteinte isolée du rectum constitue une entité à part entière. Il s'agit dans la majorité des cas de formes distales de rectocolite hémorragique (RCH), et plus rarement de maladie de Crohn ou de colite inclassée. La rectite est souvent considérée, à tort, comme une forme bénigne de MICI, en raison de son absence de retentissement systémique et de sa réponse fréquente aux traitements locaux. Néanmoins, l'invalidité induite par le syndrome rectal est semblable à celle des formes plus étendues. De plus, les rectites réfractaires sont associées à un risque d'extension en amont et donc de chirurgie. Il est donc indispensable de prendre en charge de manière adéquate un patient atteint de rectite réfractaire, sans le sous-traiter du fait du caractère très distal de sa maladie.

Définition

La rectite ulcéreuse est définie par une maladie ne s'étendant pas au-delà du rectum, c'est-à-dire que l'étendue proximale de l'inflammation est distale par rapport à la charnière recto-sigmoïdienne. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle de la rectite ulcéreuse (1). La classification de Montréal divise la distribution de la RCH en rectite (E1 : atteinte limitée au rectum), colite gauche (E2 : atteinte au-delà du rectum et étendue au maximum jusqu'à l'angle gauche) et pancolite ou colite étendue (E3 : atteinte étendue au-delà de l'angle gauche) (2). Une définition anatomique de la rectite basée sur l'endoscopie (iléocoloscopie) et l'histologie a récemment été proposée (1). La rectite ulcéreuse est ainsi définie par une extension maximale des lésions à une distance de 15 cm de la marge anale, et une longueur d'atteinte lésionnelle d'au moins 5 cm à partir de la marge anale, sans inflammation histologique au-delà de 15 cm (avec un minimum de deux

MICI

biopsies par segment colique et de l'iléon terminal) (1). Cette longueur minimale d'atteinte de 5 cm n'a par la suite pas été retenue par un consensus d'experts, et seule l'extension maximale doit donc être considérée (3).

Le terme réfractaire ne fait pas référence à l'histoire naturelle de la maladie, mais à la façon dont la maladie répond à un traitement adéquat et bien conduit. Là non plus, il n'y a pas de consensus formel pour définir le caractère réfractaire d'une rectite. La rectite réfractaire a longtemps été définie par la persistance de l'inflammation rectale en dépit d'un traitement par mésalazine intra-rectale à la dose d'au moins 1 g/j en association avec sa forme orale pendant au moins 2 mois, et par l'échec d'au moins 1 mois d'administration intra-rectale de corticoïdes (4-6). Les recommandations ECCO en 2017 définissaient cette entité comme une maladie active documentée par endoscopie et persistante malgré une corticothérapie orale associée à un traitement 5-ASA administré par voie orale et rectale (5). Néanmoins, une définition plus large pourrait être proposée en incluant les patients chez qui le traitement de première intention est efficace mais uniquement de manière suspensive, avec récidive symptomatique dès l'arrêt. En effet, le résultat du traitement dépend de son efficacité et de son observance, mais aussi de sa tolérance et de ses effets secondaires comme du vécu du patient ; dans ce contexte, le suivi d'un traitement topique à long terme est difficile pour le patient (7) et peut justifier d'une intensification thérapeutique.

S'agit-il réellement d'une rectite cryptogénétique ?

En cas de rectite réfractaire, la première étape est de s'assurer que le diagnostic est correct. La maladie active doit être documentée à l'aide de mesures objectives de l'inflammation, notamment l'endoscopie car les biomarqueurs sériques et fécaux peuvent être mis en défaut chez ces patients. La présence d'une inflammation persistante permet d'exclure les affections gastro-intestinales fonctionnelles, telles que le syndrome de l'intestin irritable, un prolapsus muqueux ou un trouble de la statique pelvienne. L'endoscopie permettra également de réévaluer l'extension de la maladie et d'exclure les complications liées à l'existence d'une inflammation réfractaire (sténose, dysplasie, voire cancer) (8).

Tout comme le syndrome de l'intestin irritable coexistant, l'existence d'une constipation proximale est fréquente et peut contribuer aux symptômes et à une mauvaise réponse au traitement, car une motilité intestinale anormale induit une stase colique proximale chez les patients souffrant de rectite, ce qui peut affecter l'administration des médicaments (9). Une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) peut parfois s'avérer utile et un traitement laxatif doit être envisagé en cas de stase stercorale.

Il est aussi important d'exclure d'autres affections susceptibles de provoquer des signes endoscopiques d'inflammation similaires à ceux provoqués par une rectite ulcéreuse cryptogénétique. En effet, si la question du diagnostic s'impose lors d'un premier épisode de rectite et que la rechute vient renforcer le diagnostic de MICI, au cours d'une récidive de rectite et dans certaines situations, il convient tout de

même de ne pas méconnaître un diagnostic alternatif qui viendrait entraver l'efficacité des traitements habituels et faire classer à tort comme réfractaire une rectite d'une autre origine (tableau 1).

Tableau 1 : Diagnostics différentiels d'une rectite ulcéreuse réfractaire

Infections

- Lymphogranulomatose vénérienne (*Chlamydia trachomatis*)
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Syphilis
- *Clostridioides difficile*
- Herpès simplex virus
- Giardiase
- Amibiase

Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum

Syndrome du prolapsus rectal (rectite prédominant dans le quadrant antérieur)

Rectite radique

Rectite médicamenteuse (AINS)

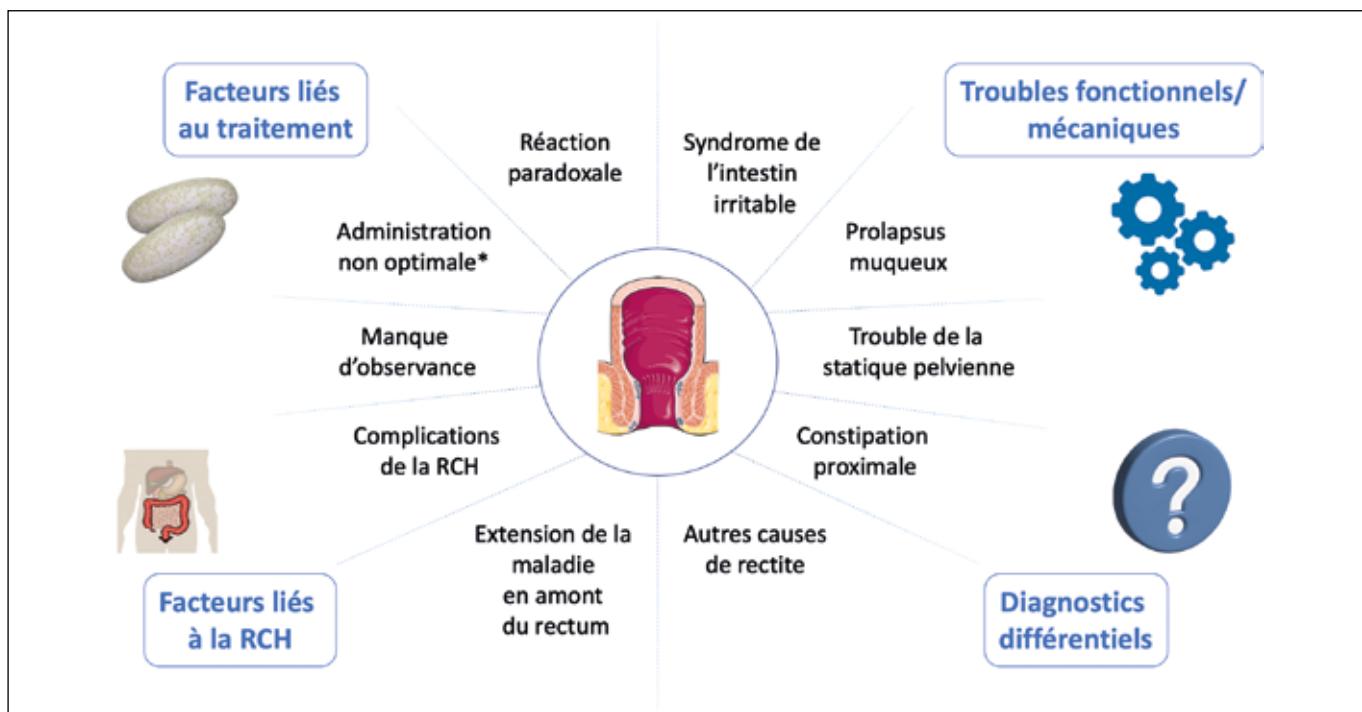
Rectite traumatique

S'agit-il réellement d'une rectite réfractaire au traitement de première ligne ?

Il faut ensuite s'assurer que le traitement de 1^{re} intention a été administré de manière appropriée. Les 5-ASA topiques atteignent des concentrations beaucoup plus élevées du médicament dans les muqueuses et agissent plus rapidement et plus efficacement que le 5-ASA oral en monothérapie dans le cas d'une maladie confinée au rectum. Les taux de réponse (de même que les concentrations muqueuses) sont plus élevés si les topiques sont combinés au 5-ASA oral ; les patients qui ne répondent pas complètement aux suppositoires devraient donc bénéficier d'une thérapie orale associée. Dans le cas d'une rectite, les suppositoires doivent être préférés aux lavements car ils délivrent le médicament spécifiquement dans le rectum (les lavements ont tendance à s'accumuler plus haut dans le sigmoïde) et sont également mieux tolérés/retenus (10). Enfin, contrairement à la forme orale, il n'a pas été montré de relation dose-réponse pour la thérapie rectale (11), et une administration quotidienne unique à 1 g/jour est préférable du fait de sa plus grande commodité et d'une efficacité similaire à une administration en deux ou trois fois par jour (12). L'administration de cette dose au moment du coucher est plus pratique pour la plupart des patients, car elle permet de conserver le suppositoire le plus longtemps possible.

Les suppositoires de corticoïdes (préparation magistrale) sont également efficaces dans la rectite mais pas aussi efficaces que les 5-ASA ; leur utilisation doit donc être limitée aux personnes qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas les 5-ASA topiques. Les réactions d'intolérance aux 5-ASA concernent

Figure 1 : Pièges à éviter avant de conclure à une rectite réfractaire en cas de syndrome rectal persistant malgré un traitement local et oral bien conduit



* lavements plutôt que suppositoires, plusieurs administrations quotidiennes, temps de contact avec la muqueuse trop court, pas d'association avec la forme orale.

jusqu'à 8 % des patients, avec même parfois l'existence de réactions paradoxales à la mésalazine. Au moindre doute, un arrêt du traitement plus ou moins suivi d'un test de réintroduction peut être envisagé (8, 9). Les mousses à base d'hydrocortisone (Cortifoam®) peuvent également être tentées (13). Des formulations à base de budésonide sous la forme de suppositoires ou de mousse existent mais ne sont pas commercialisées en France (14, 15). En cas de prescription d'un corticoïde topique, le 5-ASA par voie orale doit être poursuivi dans la mesure du possible (6).

Une fois ces paramètres de bonne administration vérifiés, l'observance doit bien entendu être contrôlée auprès du patient dans tous les cas de réponse inadéquate. Jusqu'à 38,9 % des patients atteints de MICI sont inobservants, et ce quel que soit le type de médicament ou l'activité de la maladie (16). Il a été démontré que jusqu'à 70 % des patients arrêtent le traitement topique par mésalazine et ce parfois dès le premier mois de traitement (17).

Les pièges à éliminer avant de conclure à une rectite réfractaire en cas de syndrome rectal persistant malgré un traitement local et oral bien conduit sont résumés dans la figure 1.

Présentation clinique et retentissement

Au-delà des classiques rectorragies, la rectite ulcéreuse est responsable de symptômes invalidants, notamment des impériosités, une incontinence fécale et un ténesme (18). La présence de diarrhée est variable et, en fait, jusqu'à 20-30 % des patients avec une rectite présentent un retard de transit et sont constipés, principalement les femmes avec

une maladie active (19). Aussi, les PRO-2 (patient-reported outcomes-2) classiquement décrits dans la RCH, et notamment la fréquence des selles, ne rendent pas compte de manière appropriée du fardeau symptomatique associé à la rectite.

Le besoin impérieux d'aller à la selle est l'un des symptômes les plus courants et les plus gênants chez les patients atteints de RCH, notamment en cas de rectite. Des études transversales rapportent que plus de 80 % des patients atteints de RCH souffrent d'impériosités, dont au moins une fois par jour pour la moitié d'entre eux (20). Ces impériosités sont souvent sous-estimées par les professionnels de santé prenant en charge ces patients (21), et ont été longtemps ignorées dans les essais cliniques (20).

Dans les études, les impériosités sont définies de manière empirique et hétérogène, manquant de standardisation : incapacité à différer la défécation de plus de 15 minutes, ou 5 minutes, envie urgente de déféquer, besoin immédiat de déféquer, besoin de se précipiter aux toilettes, impossibilité d'atteindre les toilettes à temps, ou encore la définition utilisée dans le cadre du SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) – besoin urgent/ immédiat/ incontinence (22).

Récemment, l'échelle d'évaluation numérique de l'urgence (Urgency Numeric Rating Scale) a été mise au point et validée pour évaluer la gravité des urgences défécatoires chez les adultes atteints de RCH (20). L'urgence intestinale y est décrite comme un besoin soudain ou immédiat d'aller à la selle ou le besoin soudain d'aller aux toilettes. Cette échelle demande aux patients d'indiquer leur statut vis-à-vis de ces symptômes au cours des dernières 24 heures sur une échelle numérique horizontale de 11 points, un score plus élevé indiquant une plus grande sévérité des impériosités

(20). S'agissant d'un symptôme très imprévisible et instable (23), il a été proposé d'étendre la période d'évaluation de cette échelle à 3, voire 7 jours (24).

Les impériosités et les accidents qui y sont liés affectent de multiples aspects de la vie quotidienne des patients (travail, fonctionnement émotionnel, activités sociales, santé sexuelle, qualité de sommeil, voyages, etc.) (25). Dans l'étude observationnelle française THEFAR menée sur près de 300 patients traités par thérapie avancée (biothérapie ou petite molécule), 57 % décrivaient des impériosités et 78 % des épisodes d'incontinence, à l'origine d'une dégradation notable de la qualité de vie et d'un handicap lié à la maladie décrit comme modéré à sévère chez plus de la moitié de ces patients, qui ont aussi une productivité au travail significativement diminuée (26). Dans cette même étude, 14,6 % des patients déclaraient porter des protections plus d'une fois par mois en raison de l'incontinence (26). En plus des accidents liés aux impériosités, deux autres types d'incontinence fécale liée aux MICI peuvent d'ailleurs être distingués, expliquant le caractère plus fréquent de l'incontinence comparativement aux impériosités : l'incontinence passive (inconscience du passage des selles) et les fuites fécales (passage involontaire de selles liquides ou solides) (27).

Ces dernières années, une attention croissante est ainsi portée au syndrome rectal dont souffrent les patients atteints de MICI. Les impériosités ont d'ailleurs été évaluées dans les programmes de développement de l'upadacitinib et du mirikizumab, démontrant ainsi que l'amélioration des impériosités grâce à ces 2 molécules est associée à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de RCH et à d'autres marqueurs cliniques de la RCH (28-30).

Épidémiologie et histoire naturelle de la rectite réfractaire

Au diagnostic de RCH, environ 30 % des patients ont une inflammation limitée au rectum (31). Parmi ces patients, jusqu'à 30-45 % développeront une forme réfractaire telle que définie précédemment et auront recours à une thérapie avancée (32, 33). Ce pourcentage contraste avec les 10 % décrits dans les années 2000 (34), illustrant vraisemblablement l'importance croissante portée à cette entité et l'amélioration de sa prise en charge.

Le principal risque évolutif en cas de rectite réfractaire réside dans l'extension de l'inflammation au-delà du rectum, avec les complications inhérentes à ces formes plus étendues et qui ne concernent pas les formes limitées au rectum (dysplasie, cancer colorectal). Le taux d'extension de la rectite vers la colite gauche est de l'ordre de 30 %, et vers la colite étendue de l'ordre de 15 % (31). Dans une étude basée sur une population de 158 patients atteints de RCH à début pédiatrique, 25 % avaient une maladie limitée au rectum (E1) au moment du diagnostic et 49 % d'entre eux présentaient une extension colique lors du suivi maximal. Chez ces enfants, le risque cumulé d'extension colique était de 10 % à 1 an, 45 % à 5 ans et 52 % à 10 ans ; le risque cumulé de colectomie était de 3 % à 1 an, 10 % à 5 ans, 13 % à 10 ans et 13 % à 15 ans, soit des taux relativement similaires à ceux observés chez les patients avec une colite plus étendue (35).

Les facteurs de risque associés au développement de formes plus étendues sont les suivants : 1) plusieurs poussées au cours de la première année suivant le diagnostic, 2) sévérité de la maladie au moment du diagnostic, 3) besoin de corticoïdes au moment du diagnostic, 4) maladie chronique active, 5) maladie insuffisamment traitée et non contrôlée (36).

Par ailleurs, bien que le caractère transmural de l'inflammation soit théoriquement réservé aux patients atteints de maladie de Crohn, le développement d'une fibrose est également décrit en cas de RCH, l'épaisseur de la musculaire muqueuse augmentant du segment proximal au segment distal, et le degré de fibrose étant principalement influencé par l'existence de lésions chroniques de la muqueuse, par opposition à l'inflammation active uniquement (37). Ainsi, comme cela est de plus en plus décrit dans les formes plus étendues de RCH, la persistance d'une inflammation chronique active du rectum peut entraîner à long terme des séquelles structurales (élargissement de l'espace pré-sacré, prolifération de la graisse péri-rectale, microrectie, modification des vasa recta) mais également fonctionnelles (activité propulsive accrue, augmentation de la perméabilité intestinale) (38, 39). Ces séquelles diminuent la capacité du rectum à se distendre, à percevoir la différence entre un contenu solide, gazeux ou liquide, et à expulser les matières fécales, et peuvent donc entraîner l'apparition de symptômes tels que des impériosités, une fréquence accrue des selles et de l'incontinence, y compris en l'absence d'inflammation active.

Une prise en charge adaptée et précoce est donc nécessaire pour contrôler la maladie et ainsi en prévenir les complications à long terme.

Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicale des patients atteints de rectite réfractaire peut être difficile en partie parce qu'il n'existe que peu de données sur le traitement de cette population spécifique de patients. En effet, ils sont la plupart du temps exclus des essais cliniques randomisés évaluant les thérapies avancées chez des patients atteints de RCH modérée à sévère (3). Par ailleurs, les études observationnelles incluent souvent des patients souffrant soit de rectite, soit de colite gauche, sans que les résultats des deux sous-groupes soient analysés séparément (1). Aussi, les stratégies proposées pour les rectites réfractaires ne sont souvent que la transposition de données acquises sur des populations atteintes de lésions plus étendues.

De plus, du fait de l'évolution théoriquement moins agressive et sans retentissement systémique comparativement à la colite gauche ou la pancolite, les immunosuppresseurs et les thérapies avancées ont tendance à être moins utilisés chez les patients atteints de rectite réfractaire. Dans un registre du GETECCU, parmi les patients présentant une rectite réfractaire, 11 % avaient recours à un traitement immunosuppresseur, 4,2 % à un agent biologique et seulement 1 % à une 2^e ligne de biothérapie (40).

Pourtant, un patient avec une rectite active persistante malgré un traitement de première ligne bien conduit doit être pris en charge selon la même stratégie qu'un patient atteint de colite plus étendue. Les corticoïdes intraveineux, les thiopu-

ries, les biothérapies et les petites molécules peuvent tous être utilisés dans ces cas réfractaires, la chirurgie restant le dernier recours. Bien que la qualité des données disponibles soit dans la plupart des cas insuffisante, et les recommandations, lorsqu'elles sont réalisables, considérées comme de faible niveau de preuve, il est proposé ici une synthèse des principales études ayant colligé l'utilisation de ces traitements médicamenteux dans cette population spécifique de patients atteints de rectite réfractaire.

Autres thérapies topiques

Étant donné le caractère très localisé de l'inflammation, d'autres traitements locaux ont été testés chez les patients atteints de rectite réfractaire aux 5-ASA et aux corticoïdes topiques.

Dans les années 2000, quelques études pilotes ont évalué l'efficacité et la tolérance de préparations topiques de tacrolimus (non disponibles dans le commerce) (41, 42). Plus récemment, un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de l'administration intrarectale de tacrolimus versus placebo a été interrompu précocement pour efficacité suite à une analyse intermédiaire ayant révélé, sur 21 patients inclus, une réponse clinique chez 73 % des patients sous tacrolimus ($n=11$) versus 10 % sous placebo ($n=10$), sans problème lié à la tolérance sous réserve de la durée courte de l'étude (43). Dans un autre essai contrôlé randomisé de 4 semaines, les taux de réponse clinique et endoscopique étaient similaires entre tacrolimus intrarectal et suppositoires de bêclométhasone chez des patients atteints de rectite réfractaire aux 5-ASA ; dans cet essai, les effets indésirables du tacrolimus par voie rectale étaient limités au site d'administration et incluaient des brûlures, des démangeaisons, des hémorroïdes et des fissures anales. L'exposition systémique au tacrolimus après l'application rectale était minime, 74,2 % des taux sériques étant indétectables ou inférieurs à 5 ng/mL (44).

D'autres thérapies topiques potentielles pour la rectite réfractaire ont été étudiées, notamment l'acétarsol (un dérivé d'arsenic), dont la première utilisation décrite dans la rectite ulcéreuse remonte à 1965 (45). Deux études rétrospectives ont depuis montré que l'acétarsol pourrait être efficace en cas de rectite réfractaire aux 5-ASA, mais la qualité des données existantes est limitée et le nombre de patients traités très faible (67 au total) (46, 47).

Ces études évaluant des traitements topiques n'étaient que des études à court terme (4 à 8 semaines) car il est difficilement concevable de proposer au patient l'administration prolongée de suppositoires. Des traitements systémiques doivent donc être proposés de la même façon qu'en cas de colite plus étendue.

Corticothérapie intraveineuse

Aucune étude n'a évalué spécifiquement la corticothérapie intraveineuse pour le traitement de la rectite réfractaire. Néanmoins elle peut être utilisée en cas d'échec de la corticothérapie orale. Le cas échéant, un traitement d'entretien doit dans tous les cas être prévu pour maintenir la rémission à l'issue de la corticothérapie.

Thiopurines

Dans une étude rétrospective menée dans trois centres de référence français entre 2002 et 2012, les patients recevant

de l'azathioprine (AZA) pour une rectite réfractaire étaient évalués. Sur 1 279 patients atteints de RCH, seuls 25 avaient été traités par AZA pour une rectite réfractaire, dont 4 n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation clinique à court terme, 4 étaient non-répondeurs primaires, 7 avaient arrêté l'AZA en raison d'effets indésirables, et 10 avaient montré une amélioration clinique. Lors de l'évaluation à long terme sur une période médiane de 46 mois, 5 patients (20 %) étaient encore sous AZA, tandis que les 20 autres avaient arrêté le traitement (5 en raison d'effets indésirables et 15 en raison d'un échec et traités par infliximab) (48). Sur ces données, bien que limitées, l'AZA n'est donc pas le traitement à privilégier en cas de rectite réfractaire, et les thérapies avancées sont à privilégier car associées à des résultats plus favorables à long terme (32).

Thérapies avancées (biothérapies et petites molécules)

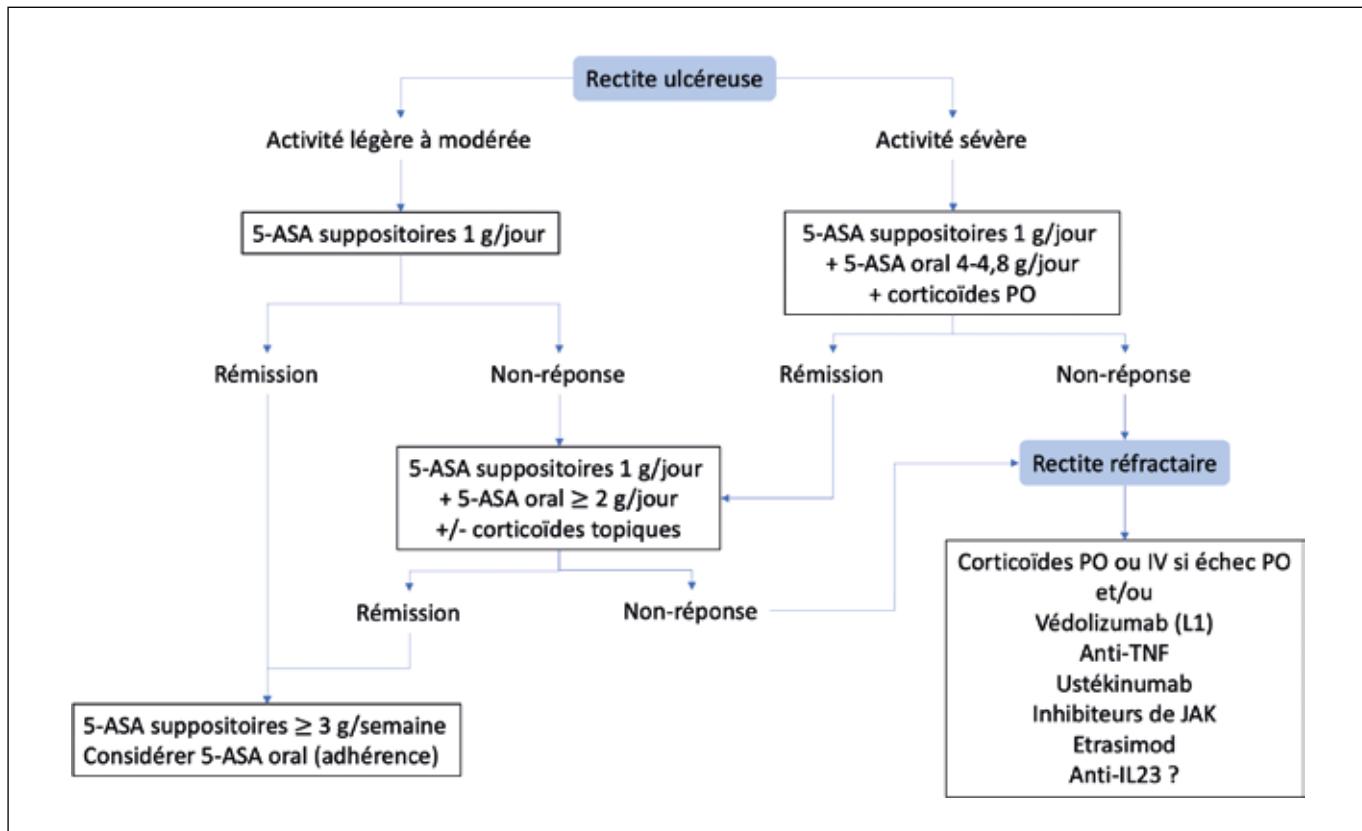
Les données d'efficacité des biothérapies et des petites molécules dans la rectite réfractaire sont très limitées, comme en témoigne une méta-analyse publiée en 2023 dans laquelle seul l'etrasimod est discuté en traitement d'entretien dans cette population spécifique de patients (49). Aucune autre thérapie avancée n'était incluse dans cette méta-analyse faute d'essais contrôlés randomisés disponibles ayant inclus des patients avec une rectite isolée.

Dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique ayant inclus 167 patients consécutifs atteints de rectite réfractaire avec un sous-score endoscopique de Mayo 2 et initiant une thérapie avancée (47,5 % anti-TNF, 44,5 % védolizumab, 4 % ustekinumab, 4 % tofacitinib), 36,3 % des patients atteignaient une rémission clinique sans corticoïdes à court terme (entre les semaines 8 et 20) (50). En analyse multivariée, les patients bio-naïfs, les patients traités par védolizumab, les patients avec une activité endoscopique modérée, et un IMC < 25 kg/m² étaient associés à des taux supérieurs de rémission (50). Le maintien de la thérapie était significativement meilleur chez les patients traités par védolizumab et ceux avec une courte durée d'évolution de la maladie (50).

Deux études rétrospectives françaises se sont spécifiquement attachées à évaluer l'efficacité des agents anti-TNF chez les patients atteints de rectite réfractaire. La première était limitée à 13 patients traités par infliximab, dont 9 étaient en rémission et 2 en réponse clinique après l'induction ; à l'issue du suivi de 17 mois, 82 % de ces patients étaient encore répondeurs (51). Dans une plus large étude du GETAID menée sur 104 patients, le traitement anti-TNF (50 % infliximab, 39 % adalimumab, 11 % golimumab) induisait une rémission clinique chez 50 % des patients et une cicatrisation muqueuse chez 60 % d'entre eux, et 61 % des patients recevaient encore un traitement anti-TNF à 2 ans (52).

Il y a très peu de données concernant l'utilisation spécifique du védolizumab dans la rectite réfractaire. En phase avec l'étude sus-mentionnée évaluant plusieurs thérapies avancées et dans laquelle le védolizumab était associé à une meilleure persistance (50), une récente étude de cohorte rétrospective a démontré que le védolizumab était associé à des taux plus élevés de rémission clinique sans corticoïdes à un an que les agents anti-TNF chez des patients bio-naïfs atteints de rectite ulcéreuse (53), suggérant que les données de l'essai face-face VARSITY (54) sont transposables aux

Figure 2 : Proposition d'algorithme thérapeutique face à une rectite ulcéreuse



patients atteints de rectite. Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'ustékinumab dans cette indication. Un registre du GETAID est en cours pour colliger les cas de rectite réfractaire traités par anti-IL12/IL23.

Concernant les inhibiteurs de JAK, seul le tofacitinib a été évalué dans cette indication spécifique. Dans un registre du GETAID ayant inclus 35 patients dont tous avaient déjà reçu un traitement anti-TNF et 88,6 % au moins deux lignes de biothérapies, 42,9 % et 60 % des patients étaient en rémission sans corticoïdes et en réponse clinique après l'induction (S8-S14), respectivement. À un an, les taux de rémission clinique sans corticoïdes et de réponse clinique étaient respectivement de 39,4 % et 45,5 % ; 51,2 % étaient encore traités par tofacitinib (55). Dans une autre étude, cette fois-ci prospective, les patients atteints de RCH réfractaire ou corticodépendante chez qui un traitement par tofacitinib était débuté étaient divisés en trois groupes en fonction de l'étendue de la maladie (E1, E2, E3). La rémission clinique était obtenue chez 47 %, 24 % et 43 % des patients à S8, 56 %, 37 %, et 56 % des patients à S16, et 59 %, 38 %, et 24 % des patients à S48 dans les groupes E1, E2 et E3, respectivement, avec une différence statistiquement significative entre le groupe E1 et les 2 autres groupes. Dans le sous-groupe de patients ayant une rectite isolée, 15 % étaient non-répondeurs primaires au tofacitinib à S16, et 9 % étaient en perte de réponse secondaire à S48. La probabilité d'une réponse clinique soutenue était la plus élevée chez les patients atteints de rectite. De plus, les patients E1 présentaient la plus faible incidence d'effets indésirables (56). Il n'existe aucune donnée spécifique sur les autres inhibiteurs de JAK. Un registre du GETAID est en cours pour colliger les cas de rectite réfractaire traités par filgotinib.

Parmi les autres petites molécules, citons l'etrasimod, représentant la seule thérapie avancée dont les essais pivots de phase 3 permettaient l'inclusion de patients ayant une RCH limitée au rectum (programme ELEVATE). Dans une analyse post-hoc de ces études, le sous-groupe de patients E1 (n=64 à S12, n=36 à S52) recevant l'etrasimod présentait des améliorations significatives par rapport au placebo, notamment en termes de rémission clinique à S12 (42,9 % vs. 13,6 %) et S52 (44,4 % vs. 11,1 %), et d'amélioration endoscopique à S12 (52,4 % vs. 22,7 %) (57).

Un algorithme résumant la prise en charge médicale d'un patient atteint de rectite réfractaire est décrit en figure 2.

Monitoring sous traitement

Tout comme les autres formes de MICI, la surveillance d'un patient atteint de rectite réfractaire est basée sur la stratégie « treat-to-target » et doit suivre les recommandations STRIDE-II (58). Néanmoins, quelques particularités doivent être connues du praticien prenant en charge le patient.

Bien que moins fréquentes qu'en cas de maladie de Crohn, des discordances peuvent exister entre PRO-2 et évaluation endoscopique chez les patients atteints de RCH, notamment en ce qui concerne la fréquence des selles qui peut rester augmentée même après obtention de la cicatrisation muqueuse (59-61). Cela est également vrai pour le syndrome rectal et notamment les impériosités et les épisodes d'incontinence, qui peuvent parfois être la conséquence de séquelles structurales et fonctionnelles du rectum survenue

dans les suites d'une atteinte muqueuse chronique mal contrôlée, comme vu précédemment. À l'inverse, les rectorragies semblent être plus fortement corrélées à l'endoscopie (59-61), quoiqu'en cas de rectorragies minimes dans le cas d'une rectite isolée très limitée en hauteur, on se posera toujours la question de rectorragies d'origine terminale.

Aussi, tout comme dans les autres formes de MCI, une surveillance de marqueurs objectifs de l'inflammation est nécessaire pour pouvoir correctement « traiter selon la cible ». Dans une étude prospective menée sur 160 patients atteints de rectite réfractaire traités par suppositoires quotidiens de mésalazine, le taux de calprotectine diminuait significativement chez les patients répondreurs à 8 semaines comparativement aux patients non répondreurs ; néanmoins, il faut noter les taux relativement bas de calprotectine à l'inclusion chez ces patients ayant une rectite active (21 [1–201] µg/g), et la corrélation entre le taux de calprotectine et le score endoscopique était moyenne ($r=0,4$) bien que significative. Le seuil optimal pour définir la présence d'une activité endoscopique dans cette étude était de 32 µg/g, ce qui est en deçà de la limite de quantification de la plupart des techniques de dosage de calprotectine fécale (62). De manière similaire, dans une étude observationnelle menée sur 133 patients RCH (18 % E1, 36 % E2, 46 % E3), la corrélation entre la calprotectine fécale et l'endoscopie était très médiocre dans le sous-groupe de patients E1, et les performances du biomarqueur fécal pour prédire la présence d'une rémission endoscopique étaient nettement moins bonnes par rapport aux colites plus étendues (63) (figure 3).

Ainsi, l'endoscopie reste la pierre angulaire pour surveiller les patients atteints de rectite réfractaire. L'acceptabilité de la rectosigmoïdoscopie étant mauvaise (64), il faut s'attacher à réaliser un examen très rapide, sans préparation préalable, car seul le rectum cherche ici à être visualisé. L'utilisation d'un gastroscope est possible pour améliorer la tolérance de l'examen. Des techniques d'hypnose peuvent être utiles pour améliorer le confort du patient ; dans ce cadre, une étude prospective française est en cours et évalue l'efficacité d'un casque de réalité virtuelle au cours des rectosigmoïdoscopies réalisées chez des patients atteints de RCH (NCT06632691). L'anuscopie réalisée en consultation est une alternative

efficace, mais le nombre de praticiens réalisant cet examen est assez limité. Enfin, des données émergent sur l'intérêt potentiel de l'échographie transpéritonéale comme outil de surveillance non invasif chez les patients atteints de RCH (65, 66).

Place de la chirurgie

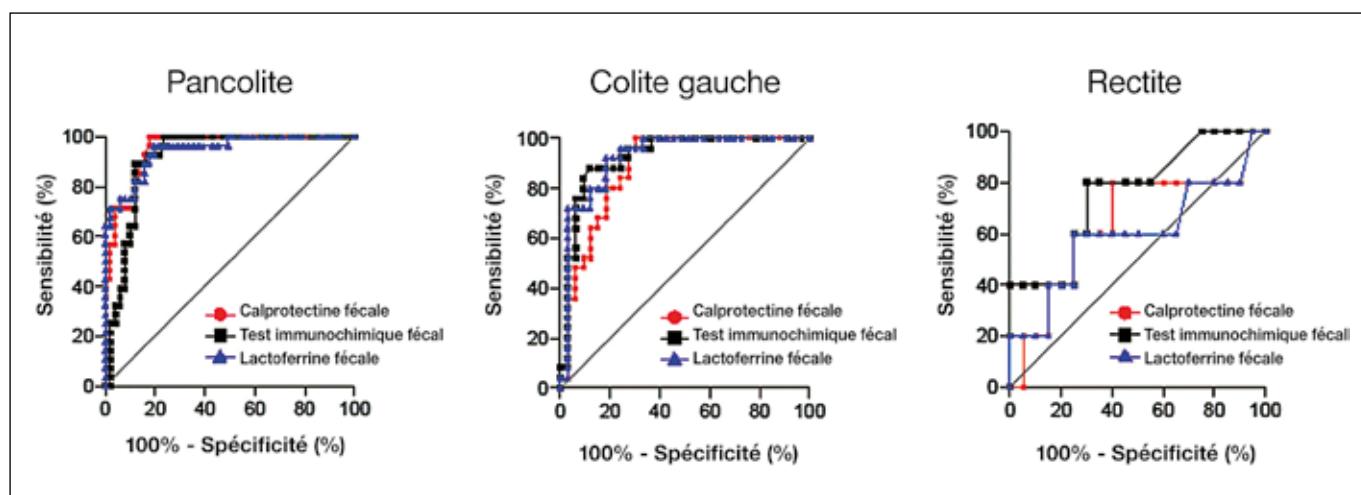
Lorsque le traitement médical ne parvient pas à contrôler les symptômes, les patients et les médecins sont souvent réticents à envisager une résection chirurgicale en raison de l'atteinte limitée de la maladie. La plupart des patients atteints de rectite réfractaire ne présentent pas de symptômes systémiques et certains d'entre eux apprennent même à tolérer leurs manifestations chroniques liées à la maladie et préfèrent essayer des options thérapeutiques moins bien validées par peur d'acquérir une stomie définitive en cas d'échec du réservoir. Néanmoins, en cas de rectite multi-réfractaire, la chirurgie doit être discutée comme dans toute forme de colite plus étendue. La procédure de choix est la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, avec de bons résultats fonctionnels et une nette amélioration de la qualité de vie (67). L'appendicetomie a été proposée comme alternative chez ces patients (68), mais son intérêt reste débattu.

En cas de rectite en lien avec une maladie de Crohn, une stomie de dérivation est parfois proposée, mais dans une étude ayant inclus 132 patients, moins d'un patient sur 5 était remis en continuité à terme, bien que l'indication initiale était majoritairement la présence de lésions anopéritonéales, et seulement 3 % des patients avaient une rectite isolée (69). La possibilité de réaliser une proctectomie laparoscopique transpéritonéale a aussi récemment été décrite chez un patient aux USA (70).

Perspectives

À la marge, des thérapies alternatives ont été testées chez les patients atteints de rectite réfractaire, comme l'injection locale de cellules stromales mésenchymateuses (71), l'aphé-

Figure 3 : Analyses ROC des performances des biomarqueurs fécaux en fonction de l'étendue de la colite. Issue de (63)



rèse leucocytaire (72) ou encore la neuromodulation sacrée (73), mais toujours sur un très faible nombre de patients, nécessitant bien entendu des études à plus large échelle pour confirmation de l'efficacité de telles stratégies.

Références

1. Caron B, Sandborn WJ, Schreiber S, Panaccione R, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Drug development for ulcerative proctitis: current concepts. *Gut*. 1 juill 2021;70(7):1203-9.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
3. Caron B, Abreu MT, Siegel CA, Panaccione R, Sands BE, Dignass A, et al. IOIBD Recommendations for Clinical Trials in Ulcerative Proctitis: The PROCTRIAL Consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. nov 2022;20(11):2619-2627.e1.
4. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X, et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. juill 2016;48(7):726-33.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
6. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 1 déc 2019;68(Suppl 3):s1-106.
7. Kyriacou M, Radford S, Moran GW, Focus group collaborators group. Delphi consensus survey: the opinions of patients living with refractory ulcerative proctitis and the health care professionals who care for them. *BMJ Open Gastroenterol*. mai 2023;10(1):e001139.
8. Michalopoulos G, Karmiris K. When disease extent is not always a key parameter: Management of refractory ulcerative proctitis. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;3:100071.
9. Hebdon JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2000;14(2):155-61.
10. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. Expert opinion on biological therapy [Internet]. avr 2020 [cité 7 oct 2024];20(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498003/>
11. Römkens TEH, Kampschreur MT, Drent JPH, van Oijen MGH, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2012;18(11):2190-8.
12. Andus T, Kocjan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2010;16(11):1947-56.
13. Caron B, Sandborn WJ, Panaccione R, Schreiber S, Hart A, Solitano V, et al. Efficacy of Pharmacological Agents for Ulcerative Proctitis: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 14 juill 2022;16(6):922-30.
14. Rubin DT, Sandborn WJ, Bosworth B, Zakkos S, Gordon GL, Sale ME, et al. Budesonide Foam Has a Favorable Safety Profile for Inducing Remission in Mild-to-Moderate Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis. *Dig Dis Sci*. nov 2015;60(11):3408-17.
15. Kruis W, Siegmund B, Lesniakowski K, Simanenkov V, Khimion L, Sobon M, et al. Novel Budesonide Suppository and Standard Budesonide Rectal Foam Induce High Rates of Clinical Remission and Mucosal Healing in Active Ulcerative Proctitis: a Randomised, Controlled, Non-inferiority Trial. *J Crohns Colitis*. 23 nov 2022;16(11):1714-24.
16. Cerveny P, Bortlík M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos P, Lukás M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. oct 2007 [cité 10 oct 2024];13(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538983/>
17. Richter JM, Kushkuley S, Barrett JA, Oster G. Treatment of new-onset ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2012;36(3):248-56.
18. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 12 août 2023;402(10401):571-84.
19. James SL, van Langenberg DR, Taylor KM, Gibson PR. Characterization of ulcerative colitis-associated constipation syndrome (proximal constipation). *JGH Open*. 5 août 2018;2(5):217-22.
20. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, Naegeli AN, Potts-Bleakman A, Arora V, et al. Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis: development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults. *J Patient Rep Outcomes*. 1 avr 2022;6:31.
21. Travis S, Potts Bleakman A, Dubinsky MC, Schreiber S, Panaccione R, Hibi T, et al. The Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Study: US and European Patient and Health Care Professional Perceptions of the Experience and Impact of Symptoms of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 3 juin 2024;30(6):939-49.
22. Caron B, Ghosh S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Identifying, Understanding, and Managing Fecal Urgency in Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juin 2023;21(6):1403-1413.e27.
23. Lewis JD, Gibble TH, Shan M, Zhou X, Naegeli AN, Dawwas GK. The Clinical Course of Bowel Urgency Severity Among Patients with Inflammatory Bowel Disease-A Real-World Study. *Drugs Real World Outcomes*. sept 2024;11(3):403-12.
24. Jairath V, Gibble TH, Moses R, Klooster B, Litcher-Kelly L, Walker M, et al. Patient interpretations of patient-reported outcome measures to assess bowel urgency: qualitative interviews in ulcerative colitis. *J Patient Rep Outcomes*. 31 mai 2024;8(1):54.
25. Jairath V, Hunter Gibble T, Potts Bleakman A, Chatterton K, Medrano P, McLafferty M, et al. Patient Perspectives of Bowel Urgency and Bowel Urgency-Related Accidents in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 21 mars 2024;30(10):1831-42.
26. Fumery M, Altwegg R, Aygalenq P, Filippi J, Ghestem V, Jamonneau I, et al. Disease burden of patients with moderate to severe ulcerative colitis: A French multicenter real-life study (THEFAR). *Dig Liver Dis*. 5 sept 2024;S1590-8658(24)00963-0.
27. Kamal N, Motwani K, Wellington J, Wong U, Cross RK. Fecal Incontinence in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360. 24 févr 2021;3(2):otab013.
28. Long MD, Schreiber S, Hibi T, Gibble TH, Fisher DA, Park G, et al. Association of Bowel Urgency With Quality-of-Life Measures in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results From Phase 3 LUCENT-1 (Induction) and LUCENT-2 (Maintenance) Studies. *Crohns Colitis* 360. janv 2024;6(1):otae001.
29. Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, Clark R, Xie W, Louis E, et al. Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 18 déc 2021;15(12):2022-30.
30. Danese S, Tran J, D'Haens G, Rubin DT, Aoyama N, Zhou W, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy Improves Abdominal Pain, Bowel Urgency, and Fatigue in Patients With Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2 nov 2023;29(11):1723-9.

- MICI**
- 31. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 mars 2018;16(3):343-356.e3.
 - 32. Dubois E, Moens A, Geelen R, Sabino J, Ferrante M, Vermeire S. Long-term outcomes of patients with ulcerative proctitis: Analysis from a large referral centre cohort. *United European Gastroenterol J*. oct 2020;8(8):933-41.
 - 33. Tal N, Tzivinikos C, Gasparetto M, Serban DE, Zifman E, Hojsak I, 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*. 30 déc 2023;17(12):1939-48.
 - 34. Seksik P, Contou JF, Ducrotté P, Faucheron JL, De Parades V. Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme distale. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 oct 2004;28(10, Part 2):964-73.
 - 35. Hochart A, Gower-Rousseau C, Sarter H, Fumery M, Ley D, Spyckerelle C, et al. Ulcerative proctitis is a frequent location of paediatric-onset UC and not a minor disease: a population-based study. *Gut*. nov 2017;66(11):1912-7.
 - 36. Huguet JM, Ferrer-Barceló L, Suárez P, Albert C, Gonzalez L, Castillo G, et al. Endoscopic progression of ulcerative proctitis to proximal disease. Can we identify predictors of progression? *Scand J Gastroenterol*. nov 2018;53(10-11):1286-90.
 - 37. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, Goldblum JR, Lopez R, Allende D, et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(7):922-39.
 - 38. Krugliak Cleveland N, Torres J, Rubin DT. What Does Disease Progression Look Like in Ulcerative Colitis, and How Might It Be Prevented? *Gastroenterology*. avr 2022;162(5):1396-408.
 - 39. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2012;18(7):1356-63.
 - 40. Ferreiro-Iglesias R, Porto Silva S, Marín S, Casanova MJ, Mañosa M, González-Muñoz C, et al. Need for therapeutic escalation in patients with refractory ulcerative proctitis: Results from the PROCU study of the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2024;60(5):604-12.
 - 41. Lawrence IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 nov 2008;28(10):1214-20.
 - 42. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, et al. Local Application of Tacrolimus in Distal Colitis: Feasible and Safe. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 févr 2009;15(2):193-8.
 - 43. Lawrence IC, Baird A, Lightower D, Radford-Smith G, Andrews JM, Connor S. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2017;15(8):1248-55.
 - 44. Lie MRKL, Kreijne JE, Dijkstra G, Löwenberg M, van Assche G, West RL, et al. No Superiority of Tacrolimus Suppositories vs Beclometasone Suppositories in a Randomized Trial of Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juill 2020;18(8):1777-1784.e2.
 - 45. Connell AM, Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Baron JH, Jones FA. COMPARISON OF ACETARSOL AND PREDNISOLONE-21-PHOSPHATE SUPPOSITORIES IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PROCTITIS. *Lancet*. 30 janv 1965;1(7379):238.
 - 46. Kiely CJ, Clark A, Bhattacharyya J, Moran GW, Lee JC, Parkes M. Acefarsol Suppositories: Effective Treatment for Refractory Proctitis in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. avr 2018;63(4):1011-5.
 - 47. Argyriou K, Samuel S, Moran GW. Acesfarsol in the management of mesalazine-refractory ulcerative proctitis: a tertiary-level care experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;31(2):183-6.
 - 48. Mallet AL, Bouguen G, Conroy G, Roblin X, Delobel JB, Bretagne JF, et al. Azathioprine for refractory ulcerative proctitis: A retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. mars 2017;49(3):280-5.
 - 49. Aruljothy A, Singh S, Narula N, Moran GW, Vuyyuru SK, Hogan M, et al. Systematic review with meta-analysis: Medical therapies for treatment of ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2023;58(8):740-62.
 - 50. Lemmens P, Louis E, Van Moerkercke W, Pouillon L, Somers M, Peeters H, et al. Outcome of Biological Therapies and Small Molecules in Ulcerative Proctitis: A Belgian Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv 2024;22(1):154-163.e3.
 - 51. 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.
 - 52. 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*. mars 2020;18(3):620-627.e1.
 - 53. Dalal RS, Clarke LM, Carlin A, Cabral H, Allegretti JR. Real-World Comparison of Effectiveness, Treatment Persistence, and Safety of First-Line Advanced Therapies at 1 Year for Ulcerative Proctitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 19 sept 2024;izae215.
 - 54. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törnér M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 sept 2019;381(13):1215-26.
 - 55. Uzzan M, Nachury M, Nuzzo A, Amiot A, Caron B, Benezech A, et al. Tofacitinib for patients with anti-TNF refractory ulcerative proctitis: a multicenter cohort study from the GETAID. *J Crohns Colitis*. 5 oct 2023;jjad169.
 - 56. Singh A, Mahajan R, Midha V, Kaur K, Singh D, Kaur R, et al. Effectiveness of Tofacitinib in Ulcerative Proctitis Compared to Left Sided Colitis and Pancolitis. *Dig Dis Sci*. avr 2024;69(4):1389-402.
 - 57. Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, Panés J, Schreiber S, Reinisch W, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Isolated Proctitis: Results From the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. *J Crohns Colitis*. 13 avr 2024;18(8):1270-82.
 - 58. 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):1570-83.
 - 59. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D'Haens G, Robinson AM, Wang W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2015;42(9):1082-92.
 - 60. Colombel JF, Keir ME, Scherl A, Zhao R, de Hertogh G, Faubion WA, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut*. déc 2017;66(12):2063-8.
 - 61. Ma C, Sandborn WJ, D'Haens GR, Zou G, Stitt LW, Singh S, et al. Discordance Between Patient-Reported Outcomes and Mucosal Inflammation in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juill 2020;18(8):1760-1768.e1.
 - 62. Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2015;42(5):549-58.
 - 63. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, Ozaki R, Tokunaga S, Kikuchi O, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 1 mai 2021;21(1):197.
 - 64. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollelli E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1425-33.

65. 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.* mai 2022;55(10):1320-9.
66. Tokushima K, Jimbo K, Suzuki M, Endo Y, Hibio M, Maruyama K, et al. Differentiation of Active Ulcerative Colitis vs Noninflammatory Bowel Disease Proctitis by Transperineal Superb Microvascular Imaging. *Inflamm Bowel Dis.* 3 juill 2024;30(7):1103-11.
67. Brunel M, Penna C, Tiret E, Balladur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut.* 1 oct 1999;45(4):542-5.
68. Bageacu S, Coatmeur O, Lemaitre JP, Lointier P, Del Tedesco E, Philip JM, et al. Appendicectomy as a potential therapy for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2011;34(2):257-8.
69. Lightner AL, Buhulaigah H, Zaghiyan K, Holubar SD, Steele SR, Jia X, et al. Is Intestinal Diversion an Effective Treatment for Distal Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis.* 30 mars 2022;28(4):547-52.
70. Springer JE, Guber RD, Davids JS, Sturrock PR, Alavi K, Maykel JA. Total Transperineal Laparoscopic Proctectomy for the Treatment of Crohn's Proctitis. *Dis Colon Rectum.* 1 oct 2021;64(10):e584-7.
71. Ouboter LF, Barnhoorn MC, Verspaget HW, Plug L, Pool ES, Szuhai K, et al. Local administration of mesenchymal stromal cells is safe and modulates the immune compartment in ulcerative proctitis. *JCI Insight.* 8 mai 2023;8(9):e167402.
72. Borrego García E, Peña Ortega M, Martín-Lagos Maldonado A. A positive clinical experience of a long-term treatment pattern with leukocyte apheresis and Adacolumn in ulcerative proctitis. *Rev Esp Enferm Dig.* nov 2019;111(11):889.
73. Drissi F, Bourreille A, Neunlist M, Meurette G. Sacral neuromodulation for refractory ulcerative colitis: safety and efficacy in a prospective observational series of eight patients. *Tech Coloproctol.* juin 2023;27(6):501-5.

5

Les cinq points forts

- La rectite ulcéreuse réfractaire est définie comme une rectite en lien avec une MICI (RCH dans la grande majorité des cas), active malgré un traitement par 5-ASA topique et oral bien conduit +/- une corticothérapie topique.
- Ce diagnostic ne peut être retenu qu'après avoir réévalué la maladie et son traitement et écarté les diagnostics différentiels.
- Malgré l'absence de retentissement systémique, elle est responsable d'un fort impact sur la qualité de vie des patients, notamment du fait des impériosités.
- En cas de rectite réfractaire confirmée, le recours aux thérapies avancées (biothérapies, petites molécules) doit être proposé au patient de façon similaire aux formes plus étendues de RCH.
- La surveillance sous traitement repose essentiellement sur les symptômes et l'endoscopie, la calprotectine fécale pouvant être mise en défaut du fait du caractère très distal de l'atteinte.

Inhibiteurs de JANUS KINASE dans les MICI

 Nicolas MATHIEU

 MICI Institut Privé, Clinique des Cèdres, 21, rue Albert Londres, 38130 Echirolles (France)
 Nicolas.Mathieu@miciinstitutprive.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les molécules disponibles, leurs spécificités et leurs singularités
- Connaître les critères de choix d'un inhibiteur de JAK et savoir évaluer le rapport bénéfice-risque
- Connaître les données d'efficacité et leur profil de tolérance
- Connaître le bilan pré-thérapeutique et le suivi sous traitement

LIENS D'INTÉRÊT

Recherches cliniques : AbbVie
 Advisory Boards: AbbVie, Alfa sigma, Pfizer
 Cours, formations : AbbVie, Alfa sigma, Pfizer
 Aides pour des recherches : AbbVie, Alfa-sigma, Pfizer

MOTS-CLÉS

JAK-inhibiteur ; Crohn ; RCH

ABRÉVIATIONS

MICI : maladies inflammatoires de l'intestin,
 RCH : Rectocolite Hémorragique,
 MC : maladie de Crohn,
 JAK : Janus kinases,
 i-JAKs : inhibiteurs de Janus Kinase,
 EI : effets indésirables,
 IL : interleukine,
 EPO : érythropoïétine,
 MEI : manifestations extraintestinales,
 Colite aiguë grave (CAG),
 Localisations anopérinéales (LAP),

Comité de pharmacovigilance (PRAC),
 Événements cardiovasculaires majeurs (MACE),
 Maladies thromboemboliques veineuses (MTE),
 ALAT : alanines aminotransférases,
 ASAT : aspartates aminotransférases ;
 HDLc : high density lipoprotein cholesterol,
 GT : Gamma-glutamyltransferase,
 LDLc : low density lipoprotein cholesterol,
 VIH : virus de l'immunodéficience humaine,
 VZV : virus varicelle-zona.

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et ont permis le développement de thérapies biologiques ciblant les principaux médiateurs clés de l'inflammation, notamment le TNF, les interleukines (IL) 12-23, et les intégrines (1). Bien que ces biothérapies aient révolutionné la prise en charge médicale

de la Rectocolite Hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn (MC), ~30 % des patients ne répondent pas au traitement d'induction et 40 % des patients sont en perte de réponse (2). Pour remédier à ces écueils, un net intérêt dans le développement de petites molécules pour le traitement des MICI s'est imposé. Parmi elles, la classe des inhibiteurs de Janus Kinase (i-JAKs) s'est distinguée (3). Pour aider à positionner ces nouveaux agents oraux dans l'arsenal thérapeutique des MICI, nous nous proposons dans cette FMC d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des i-JAKs actuellement disponibles pour les patients atteints de RCH et de MC.

Molécules disponibles, leurs spécificités et leurs singularités

Molécules disponibles

Trois i-JAKs ont obtenu l'AMM dans le traitement de la RCH : le tofacitinib, le filgotinib et l'upadacitinib, et un i-JAK l'AMM pour la MC, l'upadacitinib (4). Il est important d'insister d'emblée sur le remboursement en France des i-JAKs, qui concerne les patients atteints de RCH modérée à sévère en cas de non-réponse ou d'intolérance au traitement conventionnel, à au moins un antiTNF et au védolizumab pour les 3 molécules et concerne les patients atteints de MC modérée à sévère en cas de non-réponse ou d'intolérance au traitement conventionnel, à au moins un antiTNF pour uniquement l'upadacitinib (4).

Tous les i-JAKs s'administrent par voie orale. Le tofacitinib est prescrit en induction à la posologie de 10 mg × 2/j. Après 8 semaines de traitement, en cas de réponse suffisante, la posologie recommandée à long terme est de 5 mg × 2/j ; toutefois, si la réponse n'est que partielle, la posologie peut être maintenue à 10 mg × 2/j. Le filgotinib est prescrit à la posologie de 200 mg/j en 1 seule prise, aussi bien en induction qu'en entretien. Chez les patients présentant une réponse partielle après 10 semaines de traitement, il peut être proposé de le poursuivre 10 semaines supplémentaires (répondeurs dits « tardifs »). La posologie peut alors être diminuée à 100 mg/j à la semaine 10 chez les patients considérés comme à risque d'événements indésirables. La posologie d'upadacitinib en induction est de 45 mg/j en 1 seule prise pendant 8 semaines. Elle peut être prolongée à 16 semaines au total pour les patients présentant une réponse incomplète. En cas de non-réponse après 16 semaines de traitement, l'upadacitinib devra être arrêté. En traitement d'entretien, l'upadacitinib sera poursuivi à la posologie de 30 mg ou de 15 mg/j (4). Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou cassés.

Ces petites molécules présentent plusieurs avantages potentiels, notamment l'absence d'immunogénicité (elles n'ont pas le haut poids moléculaire des biothérapies, sont bien plus petites (5), une demi-vie courte, très intéressante en cas d'effets indésirables (EI) et surtout, une très grande facilité d'utilisation puisque d'administration orale (5).

Singularités pré-cliniques

Physiopathologie

Avant d'aborder leur efficacité clinique, pour connaître les spécificités des i-JAKs, il nous faut nous intéresser à quelques données de physiopathologie : les Janus kinases (JAK) correspondent à 4 tyrosines kinases intracytoplasmiques, JAK1, JAK2, JAK3 et tyrosine kinase 2 (TYK2) (6). Ces protéines se lient aux régions membranaires intracellulaires des sous-unités des récepteurs des cytokines, ces différentes isoformes de JAK se liant à des récepteurs différents. Tout est double dans le monde des JAK : la liaison du ligand à son récepteur en 2 unités induit l'activation d'une paire de monomères JAK qui activent à leur tour (phosphorylation) un duo de facteurs de transduction intracellulaires appelés « STAT », apportant l'information au noyau de la cellule. Ces protéines « STAT » régulent ensuite de nombreuses fonc-

tions cellulaires importantes. La JAK-inhibition permet de réduire le nombre de récepteurs de cytokines (7). Les i-JAKs vont bloquer les voies de signalisation des cytokines, les familles de l'interleukine 6 (IL-6) qui stimulent l'inflammation, la production d'interféron- α , impliqué dans la réponse immunitaire innée, de l'IL-2 initiant la prolifération lymphocytaire et l'homéostasie, d'interféron- γ , qui a un rôle dans la défense anti virale (notamment contre l'herpès-zona virus), enfin la famille de l'érythropoïétine (EPO) contrôlant l'hématopoïèse et la production de plaquettes (8). L'inhibition de JAK offre donc la possibilité de moduler les effets de plusieurs cytokines d'où leur efficacité dans les MICI. Le tofacitinib est nommé « panJAK inhibiteur » puisqu'il inhibe JAK1, JAK2 et JAK3, le filgotinib et l'upadacitinib sont quant à eux qualifiés d'inhibiteur « sélectifs » puisqu'ils bloquent préférentiellement l'action de JAK1 (encadré 1). Néanmoins le concept de sélectivité préférentielle pour JAK1 est relatif et conditionné notamment par la dose du médicament. Cette notion de JAK-sélectivité est aussi à mettre en exergue avec l'effet pléiotropique de JAK1, acteur essentiel d'activation des familles IL-6, interféron- α , IL-2, interféron- γ mais pas de l'EPO, où seul JAK2 est concerné (moindre risque théorique d'EI à la NFS-plaquettes lors de la JAK-inhibition avec upadacitinib et filgotinib) (9). A contrario de l'efficacité, l'inhibition de la voie de l'interféron- γ (JAK1, JAK2, TYK2) favoriserait les infections opportunistes (herpès-zona), le blocage de la voie de l'IL6 (JAK1, TYK2) l'augmentation des CPK en bloquant l'oncostatine de type M (induction d'une différenciation des myoblastes et expression de CPK), celui de la famille de l'IL2 (JAK1, JAK3) l'augmentation des taux de LDL et HDL cholestérol par le biais de la modulation de la cholesteryl ester transfert protein (5, 8-10).

Encadré 1 : Sélectivité des inhibiteurs de JAK in vitro en fonction de l'IC 50 * (d'après réf 7-11)

Compound	Enzyme assay IC ₅₀ (nm) [†]			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15.1	77.4	55.0	489
Filgotinib [‡]	363	2400	>10,000	2600
Upadacitinib [‡]	8	600	139	NA

*L'IC 50 est la quantité nécessaire pour inhiber la phosphorylation de STAT (et diminuer l'effet de la voie JAK-STAT) de 50 %. Plus l'IC 50 est bas, plus l'inhibition est profonde.

Pharmacologie et métabolisme

En termes de pharmacologie très pratique, l'on retiendra que les demi-vies du tofacitinib, du filgotinib et de l'upadacitinib sont respectivement de 3 heures, 7 heures (19 heures pour son métabolite actif) et 9-14 heures respectivement (10). Ces demi-vies courtes sont d'évidents atouts en cas d'infections ou de chirurgie programmée. Le métabolisme sera surtout hépatique pour le tofacitinib, rénal pour le filgotinib et (un peu) plus hépatique pour l'upadacitinib, le métabolisme hépatique du tofacitinib et de l'upadacitinib passant préférentiellement par le cytochrome CYP3A4, tandis que le métabolisme du filgotinib est modulé par les estérasées rénales notamment CES2 : le risque d'interaction médicamenteuse impliquant CYP3A4 (par exemple, le fluconazole et le kéroconazole majorent alors que la rifampicine atténue

leur efficacité) est moindre avec le filgotinib (11). Le filgotinib n'est donc pas un inhibiteur ou inducateur cliniquement significatif de la plupart de ces enzymes ou transporteurs couramment impliqués dans les interactions telles que les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les UDP-glucurono syltransférases 11. Ainsi, si l'insuffisance hépatique sévère (Child C) est une contre-indication aux 3 i-JAKs, l'insuffisance hépatique modérée (Child B) fait préconiser une adaptation de dose du tofacitinib (5 mg X2/j). A contrario, on n'adaptera pas la dose du tofacitinib dans l'insuffisance rénale chronique légère à modérée, mais on réduira la dose de tofacitinib à 5 mg/j dans l'insuffisance rénale sévère tandis qu'une dose de 100 mg/j est recommandée pour le filgotinib et de 30 mg/j en induction et 15 mg/j en entretien avec l'upadacitinib en cas d'insuffisance rénale modérée (précaution d'emploi dans ces situations). Le filgotinib et l'upadacitinib ne sont pas recommandés dans l'insuffisance rénale chronique sévère, le tofacitinib peut se discuter mais à 5 mg x 2/j (10, 11).

Singularités cliniques : efficacité

RCH

Rémission clinique

Les essais cliniques OCTAVE 1 (patients en échec du traitement conventionnel) et OCTAVE 2 (en échec des antiTNF) ont démontré que le tofacitinib à 10 mg x 2/j induisait une rémission clinique (ou plus exactement clinico-endoscopique puisque basée sur le score Mayo) chez 18 et 16 % des patients respectivement, à la semaine 8 (contre 8 % et 4 % pour le placebo, p=0,007 et p<0,001), et l'étude de maintenance OCTAVE Sustain a montré une rémission clinique à 1 an chez 35 % des patients sous tofacitinib à 5 mg x 2/j contre 11 % dans le bras placebo (p <0,001) (12). Le filgotinib quant à lui est le 1^{er} inhibiteur sélectif de JAK à avoir obtenu l'AMM dans la RCH en 2021. Les études de phase IIb/III SELECTION (13) ont montré qu'à la semaine 10, le taux de rémission clinique était significativement plus important sous filgotinib 200 mg/j, chez le naïf aux antiTNF (26,1 % versus 15,1 % pour le placebo, delta de 10,8 %, p=0,0157) mais aussi chez les patients préalablement exposés aux anti-TNF (11 % versus 4 %, p=0,0103). À la semaine 58, l'efficacité chez les patients recevant du filgotinib à 200 mg/j se maintenait et continuait à s'améliorer par rapport à ceux sous placebo (37,2 versus 11,2 % ; delta 26 %, p<0,0001). Il n'existe pas de différence significative pour le filgotinib 100 mg/j par rapport au placebo à la semaine 10, mais l'on notait une différence significative à la semaine 58 (23,8 versus 13,5 % ; p=0,04) (13). Une singularité du filgotinib est son dosage unique de 200 mg/j à la fois en induction et en entretien. L'upadacitinib est l'autre inhibiteur sélectif de JAK1 disponible ayant obtenu l'AMM à la suite des résultats des études contrôlées randomisées U-ACCOMPLISH (induction) et U-ACHIEVE (induction et entretien) (14). À la semaine 8, dans les 2 études d'induction, la rémission clinique sous upadacitinib 45 mg/j était significativement supérieure au placebo (26 % et 34 % versus 5 % et 4 % ; p<0,0001). 451 patients étaient ensuite randomisés dans U-ACHIEVE pour recevoir en maintenance soit de l'upadacitinib 15 mg/j (n=148) ou 30 mg/j (n=154) ou le placebo (n=149). Les patients traités par l'upadacitinib étaient en rémission clinique de façon significativement plus importante de 42 % et 52 % respectivement, contre 12 % dans le groupe placebo (p<0,0001) (14).

Rapidité d'action

L'un des très grands points forts des i-JAKs est leur potentielle rapidité d'action. Dans une analyse des études de phase IIb/III SELECTION du filgotinib 200 mg/, les rectorragies des patients (score de saignement *Rectal Bleeding Score* ou RBS) pouvaient disparaître (RBS=0) dès le 7^e jour chez certains malades (15). Cependant ce ne sont pas tant les selles liquides ou les rectorragies qui impactent la vie quotidienne de nos malades mais bien les besoins impérieux ou urgences défécatoires (5). Les résultats sont tout aussi impressionnantes : pour l'upadacitinib 45 mg/j, lors d'une analyse de l'étude d'induction de phase 2b U-ACHIEVE, une plus grande proportion des malades déclarait ne plus ressentir d'urgence intestinale sous traitement par upadacitinib qu'avec le placebo, les améliorations pouvant s'observer... dès la deuxième semaine de traitement. À la semaine 8, les patients recevant la dose de 45 mg par jour présentaient les améliorations les plus significatives par rapport au placebo, 46 % d'entre eux n'ayant pas signalé d'urgence défécatoire (versus 9 % ; p≤0,001) et 38 % n'ayant pas signalé de douleurs abdominales (vs. 13 % pour le placebo ; p=0,015) (16). Cette singularité clinique très intéressante fait qu'au tout début de l'ère des thérapies combinées avancées (combinaison de biothérapies et petites molécules) (9), les i-JAKs pourraient devenir l'équivalent de « corticoïdes 2.0 » (avis de l'auteur).

Répondeurs lents

Néanmoins, tous nos patients ne vont pas répondre aussi rapidement, il faut parfois savoir attendre : les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la semaine 8 dans les essais d'induction du tofacitinib (OCTAVE) ont pu entrer dans un essai ouvert à long terme ([OCTAVE Open) en poursuivant le traitement à la dose d'induction, soit 10 mg deux fois par jour. À la semaine 8 de cette phase d'extension (soit après un total de 16 semaines de traitement d'induction), 51,2 % des patients avaient atteint la réponse clinique (17). Chez ces malades ayant obtenu une réponse clinique après 16 semaines d'induction, 72,9 % d'entre eux maintenaient une réponse clinique à la semaine 52. Il convient de noter que les patients qui ne répondaient toujours pas aux 8 semaines de prolongation interrompaient l'essai (17). En pratique, pour le tofacitinib, après 8 semaines de traitement, la posologie est diminuée à 5 mg x2 par jour (matin et soir), si possible, en fonction de la réponse clinique. En cas de réponse insuffisante après 8 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à 16 semaines compte tenu de la possibilité de réponse tardive (12). Pour le filgotinib, la dose recommandée est de 200 mg une fois par jour en dose d'induction puis d'entretien. En cas de réponse partielle après 10 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à 12 semaines supplémentaires compte tenu de la possibilité de réponse tardive (13). Enfin, l'upadacitinib peut être prolongé 16 semaines au total pour les patients présentant une réponse incomplète. En cas de non-réponse après 16 semaines de traitement, l'upadacitinib sera interrompu (4).

Réduction de doses

La question est de savoir si, chez ces malades souvent réfractaires, en 3^e ligne, nous pouvons désescalader leur dose de traitement d'entretien. C'était l'objet de l'étude randomisée en double aveugle RIVETING (18), dans laquelle des patients avec RCH sous tofacitinib 10 mg x2/j depuis plus de 2 années consécutives, en rémission depuis≥ 6 mois, pouvaient soit recevoir la dose de 5 mg X2/j, soit poursuivre la dose de 10 mg

X2/j : à 6 mois, 77,1 % et 90,0 % des patients des groupes 5 et 10 mg deux fois par jour, respectivement, étaient en rémission selon le score de Mayo modifié (différence ajustée entre les 2 groupes de 12,9 % ; intervalle de confiance à 95 % [IC] de 0,5 à 25,0). Des différences plus faibles entre les groupes de traitement étaient observées chez les patients avec un sous-score endoscopique initial de 0 par rapport à 1 [9,8 % ; IC de [-3,0-22,6], et 21,1 % ; IC de [-6,1-48,2], respectivement], nous permettant d'insister sur l'importante condition d'avoir obtenu un contrôle endoscopique préalable de la RCH avant d'envisager une diminution de dose (18).

Manifestations extraintestinales (MEI)

Nonobstant leur rapidité d'action, les i-JAKs sont tout aussi efficaces sur le terrain des MEI : les données issues des études d'induction (U-ACHIEVE Induction et U-ACCOMPLISH) et d'entretien (U-ACHIEVE Maintenance) de l'upadacitinib concernant upadacitinib RCH active modérée à sévère randomisée selon un ratio 2:1 pour recevoir 8 semaines de traitement d'induction par 45 mg d'upadacitinib 1x/j ou un placebo ont permis de recenser la présence de MEI à l'induction puis à chaque visite jusqu'à la semaine 52. À 1 an, le taux de résolution des arthropathies périphériques ou axiales était de 66,0 %, 38,2 % et 22,2 % pour l'upadacitinib 30 mg/j, l'upadacitinib 15 mg/j et le placebo respectivement (delta de l'upadacitinib 30 mg de 44,4 % versus placebo, p=0,010) (19). Avec les anti-TNF, les i-JAKs ont donc toute leur place dans ces situations de MEI articulaires.

Colite aiguë grave (CAG)

La grande rapidité d'action (quelques jours) des i-JAKs, en font des candidats potentiels dans la prise en charge thérapeutique de la CAG. Dans une étude rétrospective cas-témoins de 40 patients avec CAG ayant préalablement reçu des biothérapies, sous corticothérapie intraveineuse (i.v.) et recevant du tofacitinib, une diminution significative du risque de colectomie à 90 jours était observée, à forte dose (10 mg × 3/j) de tofacitinib (20). Un essai contrôlé randomisé a également étudié l'efficacité du tofacitinib associé à la corticothérapie intraveineuse, contre placebo, chez des patients atteints de CAG (21). À J7 de traitement, le taux de réponse clinique était de 83 % sous tofacitinib contre 58,8 % sous placebo (p=0,007), avec diminution du recours à une autre ligne de traitement dans cet intervalle dans le bras tofacitinib. Les données d'innocuité sont aussi à prendre en compte avec des infections, des événements thrombotiques et des décès chez ces patients fragiles avec CAG à risques. Pour l'upadacitinib, les données sont pour l'heure fragmentaires. En attendant d'autres études, les signaux sont encourageants en faveur des i-JAKs dans la CAG mais avec des questions en suspens quant à leur place dans la stratégie (à la place /en relais de la corticothérapie intraveineuse ? En sauvetage après échec de l'infliximab IFX ?). Nous manquons de données d'essais randomisés (infliximab vs. i-JAKs ?), de données en vie réelle et enfin, aux prémisses de la médecine de précision, de prédicteurs de réponse. Les i-JAKs ne doivent pas, à l'heure actuelle, être proposés dans cette indication hors discussion au cas par cas en centres experts.

Maladie de Crohn (MC)

Rémission clinique, réponse endoscopique

Même si la méthodologie des essais dédiés (doses testées, précocité d'évaluation du critère de jugement principal pour

la MC, etc.) est discutable, il n'en reste pas moins que le tofacitinib et le filgotinib n'ont pas démontré de différence significative d'efficacité par rapport au placebo dans la MC (22-23), à la différence de l'upadacitinib, dont la singularité est d'être le seul i-JAK actuellement utilisable dans cette situation (24) : dans deux essais d'induction de phase 3 (U-EXCEL et U-EXCEED), des patients atteints de MC modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir soit 45 mg/j d'upadacitinib soit le placebo (ratio 2:1) une fois par jour pendant 12 semaines. Les patients obtenant une réponse clinique entraient dans l'essai de maintenance U-ENDURE et pouvaient recevoir 15 mg/j d'upadacitinib, 30 mg/j d'upadacitinib ou un placebo (ratio 1:1:1) une fois par jour. La rémission clinique (évaluée par le score clinique d'activité CDAI < 150, mais aussi par les PROs2, douleur abdominale et nombre de selles) était significativement plus importante chez les MC ayant reçu 45 mg d'upadacitinib que sous placebo (dans l'étude U-EXCEL, 49,5 % contre 29,1 % ; dans l'étude U-EXCEED, 38,9 % contre 21,1 %) tout comme la réponse endoscopique, définie par la diminution de > 50 % du Simple Endoscopique Score SES-CD (dans l'étude U-EXCEL, 45,5 % contre 13,1 % ; dans l'étude U-EXCEED, 34,6 % contre 3,5 %) (P<0,001, avec des deltas que nous n'avions plus l'habitude de voir depuis l'avènement des anti TNF), ce que confirme l'étude de maintenance U-ENDURE, avec à un an des taux de rémission clinique statistiquement supérieurs pour 15 mg d'upadacitinib (37,3 %) ou 30 mg d'upadacitinib (47,6 %) qu'avec le placebo (15,1 %), et une réponse endoscopique se maintenant mieux avec 15 mg (27,6 %) ou 30 mg d'upadacitinib (40,1 %) qu'avec le placebo (7,3 %) (P<0,001) (24). Comme pour la RCH, les analyses ancillaires ont également montré la grande rapidité d'action de cet i-JAK et la possibilité d'être répondeur lent : au total, la posologie d'upadacitinib en induction est de 45 mg/j en 1 seule prise pendant 12 semaines. Elle peut être prolongée à 16 semaines au total pour les patients présentant une réponse incomplète. En phase d'entretien le choix de la dose sera adapté aux caractéristiques individuelles de chaque patient : la dose de 30 mg une fois par jour apparaissant être appropriée pour certaines MC, notamment dans le cadre d'un fort retentissement (charge inflammatoire) de la maladie (3-5).

Cas particulier : localisations anopérinéales (LAP) de la maladie de Crohn

Le pronostic effroyable et le retentissement majeur sur la vie quotidienne de nos patients n'est plus à démontrer, et, au-delà des anti-TNF (IFX et adalimumab), nous sommes toujours à la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques innovantes et efficaces. Une analyse post hoc des phases 3 sus-citées a évalué les résultats de l'upadacitinib chez 143 patients atteints de LAP. Les malades recevant l'upadacitinib obtenaient significativement plus de résolution du suintement des fistules périanales par rapport au placebo à la fin du traitement d'induction (placebo, 5,6 %, n/N=1/18 ; UPA 45, 44,7 %, n/N=17/38 ; P=0,003) et en entretien (placebo, 0 %, n/N=0/11 ; UPA15, 28,6 %, n/N=4/14 ; P=0,105 ; UPA 30 mg, 23,1 % n/N=3/13 ; P=0,223) ainsi que la fermeture des orifices externes de fistule périaneale (induction : placebo, 4,8 %, n/N=2/42 ; UPA45, 22,1 %, n/N=19/86 ; P=0,013 ; entretien : placebo, 0 %, n/N=0/30 ; UPA15, 18,8 %, n/N=6/32 ; P=0,024 ; UPA30 mg, 16,0 %, n/N=4/25 ; P=0,037). Les résultats d'études dédiées sont attendus avec grande impatience (25).

Positionnement et critères de choix d'un i-JAK

Outils pour comparer les différents inhibiteurs de JAK

L'arsenal thérapeutique s'étoffe dans les MICI, ce qui est une très bonne nouvelle pour nos patients : nous avons donc trois molécules i-JAKs efficace dans la RCH (tofacitinib, filgotinib et upadacitinib) et une dans la MC (upadacitinib), et déjà un cadre de prescription, via l'AMM et le remboursement français (3^e ligne après échec d'un anti TNF et du védolizumab dans la RCH, 2^e ligne après échec du traitement conventionnel et d'un anti-TNF pour l'upadacitinib dans la MC). La question reste cependant de savoir comment les comparer entre elles et les situer par rapport aux biothérapies (26) : l'idéal et gold standard serait d'avoir à disposition des essais en face-face, conçus pour permettre une comparaison formelle entre différentes thérapies actives. À ce jour, aucun essai de ce type n'est encore publié avec les i-JAKs (26). Les outils utilisables sont soit les méta-analyses en réseau, qui intègrent les résultats de nombreuses études individuelles (très souvent des essais contrôlés randomisés) en appliquant des formules statistiques objectives, soit des études de vie réelle, qui collectent systématiquement des données sur l'état de santé des patients à partir de nombreuse sources (exemple des registres) en utilisant souvent une analyse de correspondance de « scores de propension » pour des comparaisons adéquates (26). En termes d'efficacité clinico-endoscopique dans la RCH modérée à sévère, une métanalyse, publiée en 2023 a montré qu'en 1^e ligne et en seconde ligne (après échec d'infliximab), par rapport à un traitement « idéal », l'upadacitinib était le traitement le plus efficace devant les autres i-JAKs et les biothérapies (27), et si l'on s'intéresse à des critères encore plus stricts (la rémission histologique, la réponse histologique et l'amélioration endo-histologique) en traitement de maintenance, c'est encore l'upadacitinib 30 mg/j en traitement de fond qui apparaît être le plus efficace dans une autre métanalyse en réseau de thérapies avancées dans la RCH (28). En étude de vraie vie, une cohorte rétrospective a comparé la rémission clinique sans stéroïdes (RCSC) à 52 semaines chez 155 patients ayant commencé à prendre de l'upadacitinib (n=81) ou du tofacitinib (n=74). En utilisant un score de propension, les auteurs ont montré que l'upadacitinib était associé à une probabilité significativement plus élevée de RCSC par rapport au tofacitinib à 3 et 12 mois (odds ratio 3,01, intervalle de confiance à 95 % 1,39-6,55) et cet effet se maintenait chez les patients sous upadacitinib préalablement traités par tofacitinib (29). Ces données sur la RCH suggèrent donc, en l'absence d'essai face-face, une plus grande efficacité de l'upadacitinib par rapport au tofacitinib et au filgotinib, et les cohortes de vraie vie, qu'après exposition à un i-JAK, on puisse discuter le switch vers un second i-JAK. Pour la maladie de Crohn, en seconde ligne après échec d'un anti-TNF, en comparaison indirecte avec les autres biothérapies, une métanalyse en réseau positionne en première place l'upadacitinib 30 mg/jour pour la rémission clinique en maintenance (30).

Critères de choix

Outre les données d'efficacité à disposition, on tiendra en compte dans le choix de l'i-JAK, des données de galénique

(mono vs. double prise quotidienne), de la possibilité d'interactions médicamenteuses (métabolisme hépatique ou intestinal), du type de MICI, Crohn (upadacitinib) ou RCH (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib), de la compliance du patient, de la dose d'induction intensifiée vs. la dose d'induction-entretien unique (filgotinib) et l'expérience du prescripteur avec ces molécules (5, 9, 11). Enfin, point majeur, il convient d'aborder maintenant la tolérance des i-JAKs.

Tolérance et évaluation du bénéfice-risque

Recommandations du PRAC

Pour commencer, nous nous devons de mettre en exergue, pour les rappeler, les recommandations du comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (31), recommandations émises afin de « réduire le risque d'effets secondaires graves (troubles cardiovasculaires, caillots sanguins, infections graves, cancers) associés aux i-JAKs, quand ces médicaments sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques ».

Le comité a recommandé que ces médicaments ne soient utilisés **qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée** (nous soulignons) chez les patients :

- Âgés de plus de 65 ans
- Avec des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires majeurs (tels qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral)
- Avec des facteurs de risque de cancer
- Présentant un tabagisme (présent ou passé) (lire aussi encadré 2)

Par ailleurs, le PRAC recommande que « les inhibiteurs de JAK soient utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de caillots sanguins dans les poumons et dans les veines profondes (risque de thrombo-embolie veineuse) : antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie (31) ».

Enfin, que « la posologie de l'i-JAK prescrit soit réduite pour certains groupes de patients présentant un risque de thrombo-embolie veineuse, de cancer ou d'événements cardiovasculaires majeurs » (31). Ces recommandations proviennent surtout du coup de tonnerre induit par l'étude randomisée, ouverte, multicentrique, post-marketing, de non infériorité, ORAL Surveillance, qui comparait la tolérance des 2 doses de tofacitinib versus la tolérance des anti TNF : les risques d'événements cardiovasculaires majeurs MACE et de cancers étaient plus élevés avec le tofacitinib et ne répondraient donc pas aux critères de non-infériorité, les rapports de risque hazard ratio HR étant de 1,33 (intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,91 à 1,94) pour les MACE et de 1,48 (IC à 95 %, 1,04 à 2,09) pour les cancers, notamment pulmonaires (32). Cette étude a été depuis très discutée, rappelons simplement que

Encadré 2 : Conclusions de la réévaluation des i-JAKs par l'EMA après ORAL surveillance (d'après réf 31)

Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), d'infections graves, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF-alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant certains facteurs de risque.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
 - âgés de 65 ans et plus ;
 - fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
 - présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
 - Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.
 - Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
 - Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
 - Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK

l'étude ORAL Surveillance ne concernait uniquement que des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïdes (pas de MICI), âgés de 50 ans et plus et porteurs au minimum d'un facteur de risque cardio-vasculaire (dont le tabac). Qu'en est-il pour les MICI ?

Évènements cardiovasculaires majeurs MACE

Dans la foison d'articles publiés suite à ORAL Surveillance sur la tolérance des i-JAKs dans les MICI, nous citerons une étude rétrospective utilisant une vaste base de données multi-institutionnelle TriNetX (33), de patients atteints de MICI entre 2015 et 2023 (113 729 malades avec MICI !), présentée au congrès américain DDW 2024. L'analyse portait sur l'évolution vers une complication cardiovasculaire (infarctus du myocarde (IDM), geste de revascularisation coronarien (stent et pontage), accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique et MACE (critère composite)]. Les traitements suivants étaient évalués : les 4 anti-TNF utilisés aux États-Unis, le védolizumab, l'ustekinumab et le risankizumab pour l'anti-IL12-23, l'upadacitinib et le tofacitinib pour les i-JAKs (le filgotinib n'est pas disponible aux États-Unis). Si les anti-TNF diminuaient le risque de MACE avec et sans ajustement sur l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents cardiovasculaires, l'anémie et la prise de statines, (OR ajusté= 0,56 ; p=0,002 et ORa= 0,78 ; p=0,005), respectivement, les patients sous i-JAKs présentaient de même une baisse de MACE, sans atteindre la significativité, en tout cas ils n'augmentaient pas ce risque. Le design de cette base de données ne permet pas de savoir si ces résultats, plutôt favorables et rassurants, sont liés au contrôle de la MICI et/ou au mécanisme de la molécule. Par ailleurs, les taux de facteurs de risque cardiovasculaires étaient faibles dans cette population (5 %) plutôt d'âge jeune (45 ans en moyenne) (33). Outre ces données rassurantes, un groupe d'experts a publié une prise de position sur la prévention et la gestion des effets cardiovasculaires chez les patients avec MICI sous i-JAKs (34), la seconde déclaration de ce positionnement est très claire : « Les données disponibles sur l'ensemble de la population atteinte de MICI n'indiquent pas un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires avec les inhibiteurs de JAK (niveau de preuve 3, degré d'accord 100 %). De plus, rejoignant « l'absence d'alternative thérapeutique appropriée » du PRAC (31), « le risque potentiel d'événements cardiovasculaires associé aux inhibiteurs de

JAK doit être mis en balance avec celui d'une inflammation non contrôlée » (34). Il est utile de rappeler que la MICI en elle-même peut être un facteur de risque cardiovasculaire, par le biais de l'inflammation (35).

En termes de lipidologie, si les i-JAKs sont associés à des élévations modérées des taux de cholestérol total, cholestérol HDL-c, LDL-c) (34), (par le biais de la *cholesteryl ester transfert protein 5, 8-10*), le rapport LDL/HDL reste globalement stable. Ces modifications du profil lipidique sont réversibles, le plus souvent spontanément ou avec un traitement par statines (34).

Maladies thromboemboliques veineuses (MTE)

Sur le plan de l'explication physiopathologique, le lien entre i-JAKs et MTE reste ardu à définir, car aucun biomarqueur sanguin de thrombose à l'inclusion d'ORAL surveillance (32) n'a pu être associé avec la survenue de MTE veineuse et aucun biomarqueur n'a démontré une association mécanistique claire avec le risque accru de MTE veineuse sous tofacitinib par rapport aux anti-TNF (32). Olivera *et al.* ont réalisé une méta-analyse de dix études contrôlées portant sur 5 143 patients atteints de maladies inflammatoires, dont les MICI, exposés à des i-JAKs. Aucune différence significative dans le risque de MTE veineuse n'a été observée (36). Une autre analyse récente menée auprès de patients atteints de RCH traités au tofacitinib a révélé que sur les 1 157 patients de cette cohorte, cinq patients du groupe tofacitinib ont développé une MTE (une TVP, quatre EP) contre deux patients du groupe placebo (37). Il est très important de souligner que tous les patients ayant présenté une MTE l'ont faite lors de l'étude d'extension ouverte, et non au cours des études d'induction ou même d'entretien. Ces cas ont tous été observés avec la dose la plus élevée de 10 mg deux fois par jour. En outre, ces patients présentaient au moins un facteur de risque de MTE, tel que l'obésité, un traitement hormonal substitutif ou des antécédents de MTE (37). On rattachera ces résultats à un travail du GETAID (étude FOCUS) (38), première cohorte spécifiquement conçue pour évaluer les risques de MTE veineuse et cardiovasculaire chez 1 051 patients atteints de RCH : plus de neuf patients sur dix ne présentaient aucun facteur de risque élevé de MTE et ≤1 facteur de risque modéré, et les trois quarts avaient ≤1 facteur de risque cardiovasculaire (38).

Des données de nouveau rassurantes chez un grand nombre de nos patients, mais que faire chez un patient porteur d'une maladie inflammatoire avec antécédent veineux thromboembolique « en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée » (31) ? Cette question a été évaluée par l'équipe de Lowell *et al* (39). Les auteurs, dans une étude observationnelle rétrospective ont comparé le risque de récidive de MTE chez des maladies inflammatoires avec ou sans anticoagulant préventif (32 patients et 47 patients, respectivement). Les récidives concernaient des patients avec polyarthrite rhumatoïde sans troubles de la coagulation. Le risque était de 9 MTE pour 100 patients-années dans le bras sans anticoagulants et de 0 MTE pour 100 patients-années, la différence étant significative (intervalle de confiance IC95 : 0-0. ; p=0,02). L'utilisation d'une anticoagulation préventive pourrait protéger ces patients à risque (39). Des études prospectives à plus grande échelle sont indispensable pour confirmer ces résultats.

Cancers

À partir de la base de données multi-institutionnelle TriNetX, des auteurs ont analysé le risque de développer un cancer, quel qu'en soit le type, et ont évalué ce risque sur 4 ans de suivi entre des groupes traités ou non par les petites molécules (40), puis en comparant les petites molécules et les biothérapies (anti-TNF, védolizumab, ustékinumab) et, enfin, chez les patients de plus de 50 ans, avec ou sans i-JAKs, en utilisant à chaque fois un score de propension ajusté sur l'âge, l'ethnie, le sexe, la consommation de tabac et d'alcool, le type de traitement de la MCI, les antécédents familiaux de cancer, la présence d'une cholangite sclérosante primitive, d'un virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, d'une infection par le papillomavirus humain (HPV) et d'autres comorbidités. Ces résultats, bien qu'à court terme pour des pathologies néoplasiques (4 ans) sont rassurants : aucun sur-risque n'est rapporté, avec (5 089 patients) ou sans traitement (5 089 patients également) par petites molécules, aucun sur-risque avec les petites molécules par rapport aux biothérapies et enfin, aucun sur-risque n'est identifié sous i-JAKs (quel qu'il soit) après 50 ans (40). Des études à long terme sont évidemment nécessaires, mais il s'agit d'un premier signal rassurant.

Infections

Une autre singularité des i-JAKs est leur association au risque d'infection par le virus herpès-zona (inhibition de la voie de l'interféron- γ (8-10) : une méta-analyse en réseau (25 essais, 9 935 patients) a mis en évidence que le tofacitinib 10 mg x2/j (Risque Relatif RR=6,90 ; IC95 % : 1,56-30,63, nombre nécessaire pour nuire *number needed to harm NNH=97* ; IC95 % : 19-1022) et l'upadacitinib 45 mg/j (RR=7,89 ; IC95% : 1,04-59,59, NNH=83 ; 95 % CI 10-14,305) étaient significativement plus susceptibles d'augmenter ce risque d'infection par le zona. Les inhibiteurs de Janus kinase étaient la classe thérapeutique la plus à risque, et ce risque s'élevait avec les plus fortes doses (RR avec la dose la plus faible = 3,16 ; IC 95 % : 1,02-9,84, NNH=265 ; IC95 % : 65-28,610, RR avec la dose la plus élevée = 5,91 ; IC95 % ; 2,21-15,82, NNH=117 ; 95 % CI 39-473), le filgotinib apparaissant moins impacté par ce risque (41). Une autre spécificité potentielle est celle de l'apparition d'une acné. L'équipe de Leuven a évalué sa prévalence en cohorte de vraie vie chez 46 patients traités par tofacitinib, 40 par filgotinib et 79 par upadacitinib (42).

Aucun des patients traités par tofacitinib ou filgotinib n'a fait état d'une poussée d'acné. En revanche, 17 (21,5 %) patients ont spontanément signalé de l'acné pendant le traitement par upadacitinib, les lésions prédominant sur le visage (82,3 %), et le phénotype de l'acné comprenait des papules (66,7 %). L'effet était dose dépendant – le plus souvent en tout début de traitement avec résolution subséquente – et aucun des malades n'a cependant interrompu l'upadacitinib malgré l'acné (42).

Critères de choix d'un i-JAK selon la tolérance

En l'absence d'essai face-face comparant les i-JAKs entre eux dans la RCH (26), nous nous retournons de nouveau vers la méta-analyse en réseau de Panaccione *et al.*, publiée en 2023 (27). La comparaison indirecte de toutes les thérapies avancées pour le traitement de la RCH modérée à sévère, même si l'on s'intéresse spécifiquement aux i-JAKs, ne mettait pas en évidence de différence significative pour les EI graves ni les infections graves (27).

Bilan pré-thérapeutique et suivi sous traitement

Clinique

Les conclusions du PRAC (31) sont en vérité une occasion unique pour mieux prendre en charge nos patients (prise en charge globale dite « holistique »), et avant d'introduire un i-JAK, plusieurs points sont à aborder à la consultation :

- *Tout d'abord, existe-t-il une « alternative thérapeutique appropriée » (31) ? Les dossiers complexes se discuteront de façon collégiale en RCP MCI.*
- *En « l'absence d'alternative thérapeutique appropriée », si l'on prescrit, en décision médicale partagée, le traitement i-JAK, il convient alors de :*
 - *(re)faire le point sur les comorbidités de notre patient et d'évaluer tout d'abord son risque cardiovasculaire, que l'on peut estimer simplement et rapidement, via notre objet connecté, par l'application de la société européenne de cardiologie : SCORE, qui évalue le risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 70 ans), du statut tabagique, de la TA systolique et des concentrations de cholestérol total (CT) (43). L'application situe le malade selon un code couleur, qui, schématiquement, va du vert (risque faible) au rouge (risque élevé). Rappelons qu'à l'heure actuelle, 10 % de nos patients MCI français seront concernés par le risque cardiovasculaire (38). L'application SCORE et son code couleur nous permettent de donner à nos patients MCI leur risque cardiovasculaire et d'entamer une discussion centrée sur une modification de leur mode de vie pour qu'il soit « sain » et bénéfique pour leur santé (34). La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (contrôler et surveiller les tabagisme, HTA, dyslipidémie, obésité et sédentarité) « doit suivre les recommandations utilisées en population générale en collaboration avec les cardiologues et les médecins de premier recours » (34). La définition du « gros fumeur » est*

Encadré 3 : Facteurs de risque thrombo-embolique veineux (selon réf 36-38)

Facteurs de risque majeurs

- Âge ≥ 65 ans
- Antécédent thromboembolique veineux
- Obésité
- Néoplasie
- Thrombophilie acquise

Facteurs de risque mineurs

- Sexe masculin
- Tabagisme
- Traitement hormonal substitutif
- Contraception orale
- Antidépresseurs
- Sédentarité
- Grossesse
- Rhumatisme inflammatoire chronique
- Activité de la maladie

Facteurs favorisants transitoires thromboemboliques veineux

- Hospitalisation
- Voyage ≥ 4 heures
- Chirurgie
- Immobilisation > 7 jours
- Assaut cortisonique
- Poussée de polyarthrite rhumatoïde

L'association d'un facteur de risque majeur à un facteur favorisant transitoire fait préconiser une thromboprophylaxie (36-38)

intéressante à rappeler : il s'agit d'un homme de 50 à 80 ans, tabagique actif, consommant > 20 paquets-année ; *a contrario*, le patient sort de la zone de risque s'il a arrêté sa consommation tabagique depuis plus de 15 ans (44). Sur le plan lipidologique, si le tofacitinib et l'upadacitinib ont un potentiel d'interactions médicamenteuses *via* leur métabolisme hépatique (10,11), ce qui pourrait être problématique en cas d'utilisation concomitante d'hypolipémiants, tels que les statines (34), il a été montré que ces i-JAKs n'avaient pas d'effet clinique pertinent sur la pharmacocinétique des statines couramment utilisées (45-46).

- Évaluer le risque thrombo-embolique veineux, et en cas de prescription de l'i-JAK, maintenir la vigilance en particulier dans les situations favorisantes d'événements thrombo-emboliques veineux (voyages en avion de longue durée) (36-38) et encadré 3.
- Évaluer le risque de cancers pour insister sur leur prévention : outre la recherche d'antécédents familiaux et personnels de cancer et de radiothérapie, d'un tabagisme et d'une consommation d'alcool, on s'aidera des recommandations de sociétés savantes (47) et de l'HAS (48). L'annexe 1 recense les organes à surveiller pour le dépistage et les conseils à apporter.
- Informer le patient du risque d'infections notamment de zona pour qu'il consulte rapidement et savoir gérer celui-ci. En cas d'infection bactérienne ou virale évolutive (hormis un rhume « banal » ou un herpès labial), il est préférable de suspendre le traitement par i-Jak, le temps de contrôler l'infection, d'où le grand intérêt de cette classe thérapeutique en termes de demi-vie

courte. L'annexe 2 décrit la conduite à tenir face à un zona selon les recommandations de l'HAS (49) et nous souhaitons surtout rappeler l'arrivée récente d'un vaccin VZV recombinant (non vivant) : La HAS recommande la vaccination contre le zona avec le vaccin VZV recombinant des personnes de 18 ans et plus dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple, un déficit immunitaire primitif) ou d'un traitement (par exemple, la corticothérapie au long cours ou les traitements immuno-supresseurs). Le rythme d'injection est d'une dose vaccinale à répéter à 2 mois (50). La HAS recommande la vaccination avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois (50). Pour obtenir le remboursement dans cette situation, on indiquera sur l'ordonnance « Prescription dans le cadre d'un accès direct ». Vaccinons nos patients sous i-JAKs !

- Informer le patient du risque d'acné sous upadacitinib : si nous ne nous substituerons évidemment pas à nos confrères dermatologues, une courte proposition de prise en charge se trouve dans l'annexe 3 (51).
- D'emblée discuter de l'observance thérapeutique chez notre patient et, selon certains profils-patients, se rapprocher d'un centre MICI agréé en éducation thérapeutique.
- Prendre en compte des interactions médicamenteuses éventuelles rares chez nos patients jeunes (annexe 4) (10, 11).
- Prendre en considération tout projet de grossesse

En l'état actuel des connaissances et en raison d'une tératogénicité chez l'animal, les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace pendant le traitement i-JAK et il faut attendre au moins 4 semaines après la dernière dose d'i-JAK pour le projet de grossesse. Les i-JAKs sont contre-indiqués pendant la grossesse, tout comme l'allaitement en cas d'exposition (52).

- En phase d'entretien, il convient de viser la dose efficace la plus faible pour maintenir la rémission avec les i-JAKs. En miroir, la dose d'entretien la plus élevée doit être idéalement évitée chez les patients avec MICI présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et/ou de MTE connus (34).

Bilan biologique pré i-JAK et de suivi sous i-JAKs

Le bilan biologique pré i-JAKs et de suivi reprend celui que nous avons appris et connaissons avant d'instaurer toute biothérapie (53) (encadré 4), la différence majeure est que lors de l'instauration d'un i-JAK, « le profil lipidique (comprenant cholestérol total, le LDL-C, le HDL-C et les triglycérides) doit être réalisé à l'initiation du traitement, puis monitoré après l'induction, et régulièrement tous les 6 mois. La prise en charge de la dyslipidémie doit être conforme aux directives actuelles. (Niveau de preuve : 5. Accord : 82 %) » (34). Pour le suivi de la NFS-plaquettes, se référer à l'annexe 5.

Autres situations pratiques : se référer à l'annexe 6

Encadré 4 : Bilan pré thérapeutique et suivi

(d'après Résumés des Caractéristiques du Produit de Filgotinib, Tofacitinib et Upadacitinib réf 53)

Bilan pré-thérapeutique avant d'initier un i-JAK

- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT
- Créatininémie, clairance de la créatinine
- Radiographie du thorax
- Bilan lipidique (Cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides)
- Dépistage tuberculose latente de moins de 2 ans : Test in vitro ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI
- Sérologies de moins de 5 ans : hépatites B et C, sérologie VIH (accord du patient) et sérologie VZV (patient sans antécédent de varicelle)
- Règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie (cf. Annexe 1)

Suivi biologique minimal d'un patient sous i-JAK

- Avant la fin du 1^{er} mois : NFS, créatinine, transaminases
- À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
- À partir du 6^e mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois, bilan lipidique tous les 6 mois

(Pas d'intérêt clinique au suivi des CPK)

Conclusion

Alors que les inhibiteurs de JAK se sont avérés très efficaces dans les MCI (voie orale, absence d'immunogénicité, rapidité d'action, grand intérêt dans les MEI), et que les dernières données de tolérance abordées dans cet exposé semblent tendre vers un aspect plus favorable, certains cliniciens continueront à se montrer prudents en raison des profils de risque cardio-vasculaire, thromboemboliques veineux et de cancer associés à cette classe thérapeutique. De même, nos patients peuvent également être réticents à l'égard de médicaments portant des avertissements (encadré 2). Toutefois, reconnaissons que chaque patient évalue différemment les avantages /bénéfices et que ses préférences en termes de choix de traitement sont influencées par un ensemble unique (et personnel) de facteurs impactant ce qui apparaît être le plus important à leurs yeux (54). Nous, médecins, avons tendance à sous-estimer les risques que nos patients sont prêts à accepter afin d'obtenir un meilleur contrôle de leur maladie pour éviter des complications (55) surtout lorsqu'un médecin spécialisé dans leur prise en charge est en mesure de les aider (55), en particulier lorsqu'un processus de « décision médicale partagée » est initié (56). Par conséquent, avant l'avènement de la médecine personnalisée, pour chaque décision thérapeutique, chaque scénario clinique de MCI, tenons compte de ces facteurs associés au patient, et de l'absence d'alternative raisonnable.

Remerciements : Thomas Château, Marc Girard, Xavier Roblin (MCI Institut Privé).

Annexe 1 : Dépistage et prévention du risque de cancer chez les patients sous i-JAKs (d'après réf 47 et 48 recommandations HAS)

Dépistage

- Col utérin (58,2 %) :
 - 25-29 ans : examen cytologique frottis/3 ans après 2 premiers tests normaux à 1 an d'intervalle
 - 30-65 ans : test HPV-HR 3 ans après dernier cytologie puis /5 ans
- Sein (45,6 %) : 50-74 ans mammographie/2 ans
- Colon (28,9 %) : 50-74 ans/2 ans
- Prostate (discuté, non recommandé par HAS) : 50-74 ans avec espérance de vie >10 ans : PSA + TR/an
- Poumon : >50 ans + fumeurs actif ou sevrés <10 ans + 15 cig/j pdt >25 ans ou >10 cig/j pendant >30 ans
 - TDM thoracique faible dose non injectée/2 ans
- Consultation dermatologique annuelle : Spino/Basocellulaire

Conseils aux patients

- Sevrage tabac et alcool : consultations spécialisées
- Alimentation équilibrée
- Activité physique adaptée

Annexe 2 : Gestion du zona sous i-JAK

(d'après réf 49 recommandations HAS)

- Informer le patient du risque de zona
 - Vaccin VZV recombinant
 - d'une dose vaccinale à répéter à 2 mois
 - mentionner sur l'ordonnance « Prescription dans le cadre d'un accès direct »
 - Suspendre le traitement par i-JAK, le temps de contrôler l'infection
 - Zona non compliqué : valaciclovir per os 3 g/j 7 jours
 - Zona compliqué : aciclovir IV 10 mg/kg/8 h pendant au moins 8 jours
 - En cas d'infection sévère, un arrêt définitif peut être discuté avec l'infectiologue
 - Traitements des douleurs associées
 - Phase aiguë : antalgiques de classe II ou III
 - Algies post-zostériennes (avis Centre anti-douleur)
Amitriptyline 12,5 à 75 mg/j (AMM)
- Si besoin : Carbamazépine (400 à 1 200 mg/j, hors AMM)
Gabapentine (1 800 à 3 600 mg/j, AMM)

MCI

Annexe 3 : gestion de l'acné sous upadacitinib (d'après réf 51)

- Informer le patient du risque d'acné
 - qui ne devrait pas justifier d'interruption thérapeutique
- Prise en charge commune avec le dermatologue
 - antibiotiques topiques, peroxyde de benzoyle, rétinoïdes si nécessaire

Annexe 4 : Liste (non exhaustive) des interactions médicamenteuses potentielles sous,i-JAKs (d'après réf 10,11)

- Avec inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450
 - tacrolimus, ciclosporine, kétoconazole, fluconazole, etc.
- ou inducteurs du cytochrome P3A4
 - rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, etc.

Annexe 5 : Paramètres de NFS-plaquettes où l'i-JAK peut être initié ou poursuivi

(d'après Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib)

Tofacitinib

- Hb > 9 g/dl
- Lymphocytes > 750/mm³
- PNN > 1000/mm³

Filgotinib

- Hb > 8 g/dl
- Lymphocytes > 500/mm³
- PNN > 1000/mm³

Upadacitinib

- Hb > 8 g/dl
- Lymphocytes > 500/mm³
- PNN > 1000/mm³

À l'inverse, en cas d'anémie (Hb< 8 g/dl) ou de lymphopénie < 500/mm³, de thrombopénie :
- le traitement ne doit pas être initié ou doit être interrompu au moins temporairement

Annexe 6 : Autres situations pratiques

(d'après Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib)

Conduite à tenir en cas d'oubli de dose d'un i-JAK ?

- Prendre son traitement à l'heure habituelle sans rien modifier

Conduite à tenir si extractions dentaires prévues pour poser des implants sois I-JAKs

- Prescription d'une antibioprophylaxie
- Suspendre 7 jours l'i-JAK avant les soins d'extraction (règle des 5 demi-vies)
- Reprise de l'i-JAK au moment de la cicatrisation muqueuse

Références bibliographiques

1. Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022; 55:789-804.
2. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e135.
3. Ma C, Battat R, Dulai PS, et al. Innovations in oral therapies for inflammatory bowel disease. Drugs 2019 ;79:1321-35.
4. Agence européenne des médicaments. Janus kinase inhibitors (JAKi). Février 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
5. Ma C, Lee JK, Mitra AR, et al. Systematic review with metaanalysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50:5-23.
6. Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. Gut 2002; 51:379-85.
7. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, et al. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. Pharmacol Ther 2018; 192:100-111.
8. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-stat signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs 2017; 77:521-546.
9. Danese S, Argollo M, Le Berre C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? Gut 2019; 68:1893-1899.
10. Ma C, Jairath V, Vande Casteele N. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2019;38-9:10160.
11. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos 2014; 42:759-73.
12. Sandborn WJ et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017;376(18):1723-36.
13. Feagan BG et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397(10292):2372-84.
14. Danese S et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399(10341):2113-28.
15. Danese S, Ferrante M, Feagan BG et al. Rapid and Sustained Symptom Relief in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Filgotinib: Data From the Phase 2b/3 SELECTION Trial. Am J Gastroenterol. 2023 Jan 1;118(1):138-147.
16. Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, et al. Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain and Correlates with Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2021 Dec 18;15(12):2022-2030.
17. Feagan BG, Dubinsky M, Lukas M, et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. Gastroenterology 2018;154:S-377.
18. Vermeire S, Su C, Lawendy N, et al. Outcomes of Tofacitinib Dose Reduction in Patients with Ulcerative Colitis in Stable Remission from the Randomised RIVETING Trial. J Crohns Colitis. 2021; 15:1130-1141.
19. Nancey S, Colombel JF, Cao Q, et al. Effet du traitement par upadacitinib sur les manifestations extra-intestinales de la rectocolite hémorragique modérée à sévère : résultats du programme de phase III. JFHOD 2023, communication orale.

- 20.** Bernstein JA et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(10):2112-2120.e1.
- 21.** Singh A et al. Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis (TACOS): a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002635. Online ahead of print.
- 22.** Panes J, Sandborn WJ, Shreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017; 66:1049-1059.
- 23.** D'Haens G, Lee S, Taylor S, et al. Filgotinib for the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease: The DIVERGENCE 1 Trial. *Gastroenterology*. 2023; 165:289-292.
- 24.** Loftus EV, Panes J, Lacera AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388:1966-1980.
- 25.** Colombel JF, Lacera AP, Irving P, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; S1542-3565(24)00860-7. doi: 10.1016/j.cgh.2024.08.032. Online ahead of print.
- 26.** Dulai S, Singh S, Jairath V, et al. Integrating Evidence to Guide Use of Biologics and Small Molecules for Inflammatory Bowel Diseases *Gastroenterology* 2024; 166:396-40.
- 27.** Panaccione R, Collins E, Melmed G, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohn's & Colitis* 360, XXXX, 5, 1-17 <https://doi.org/10.1093/crcol/otad009>.
- 28.** Esteve M, Sousa-Pinto B, Moreira P, et al. Network Meta-Analysis: Histologic and Histo-Endoscopic Improvement and Remission with Advanced Therapy in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024; 0:1-17. doi: 10.1111/apt.18315. Online ahead of print.
- 29.** Dalai R, Kallumka G, Cabral H, et al. One-Year Comparative Effectiveness of Upadacitinib vs. Tofacitinib for Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2024; 119:1628-1631.
- 30.** Barberio B, Gracie D, Black C, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2023; 72:264-274.
- 31.** <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-practe-novembre-2022-24-27-octobre>
- 32.** Ytterberg S, Batt D, Mikuls T, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326.
- 33.** Patel P, Iqbal O, Mohananeey D, et al. Biologics and JAK Inhibitors Decrease Major Cardiovascular Events (MACE) in IBD Patients. Data from a Large National Cohort. Is it the Mechanism of the Drug or Control of Disease? *Gastroenterology* 2024; 166, Issue 5, S-172
- 34.** Olivera P, Dignass A, Dubinsky M, et al. Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus. *Digestive and Liver Disease* 2024; 8: 1270-1280.
- 35.** Patel P, Sinh P. Editorial commentary: Unraveling the mechanistic link between atherosclerosis and inflammatory bowel disease. Can we find a target? *Trends Cardiovasc Med*. 2024;34:212-213.
- 36.** Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020; 158:1554-1573.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001.
- 37.** Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1068-1076. doi: 10.1111/apt.15514.
- 38.** Guillot L, Amiot A, Serrero M, et al. Prevalence of Self-Reported Venous Thromboembolism and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Ulcerative Colitis: The GETAID FOCUS Study. *Dig Dis Sciences* 2022;67: 4525-4532.
- 39.** Lowell J, Sharma G, Swaminath A, et al. Pharmacologic Anticoagulation Is Associated with a Lower Risk of Recurrent Venous Thromboembolic Events During Janus Kinase Inhibitor Use for Patients With a Prior Thrombosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 May 4:izae100. doi: 10.1093/ibd/izae100. Online ahead of print.
- 40.** Qapaja T, Alchizari K, Kapaja M, et al. Oral Small Molecules are not Associated with Increased Cancer Rates in IBD Patients. *Gastroenterology* 2024; 166, Issue 5, S-720.
- 41.** Din S, Selinger C, Black C, et al. Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023; 57:666-675.
- 42.** JAKne: JAK inhibitor associated acne, a real-life single-center experience. *Journal Crohn Colitis* 2024; 18 Suppl1:i2206.
- 43.** Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42:3227-3337.
- 44.** Tindle HA, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:1201-1207.
- 45.** Mohamed MF, Coppola S, Feng T, Camp HS, Kim E, Othman AA. Effect of upadacitinib on the pharmacokinetics of rosuvastatin or atorvastatin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10:1335-44. doi: 10.1002/cpdd.957.
- 46.** Anderson K, Nelson CH, Gong Q, Alani M, Tarnowski T, Othman AA. Assessment of the effect of filgotinib on the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin, and rosuvastatin in healthy adult participants. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022; 11:235-45. doi: 10.1002/cpdd.1015.
- 47.** Couraud S, Ferretti G, Milleron B, et al. Recommendations of French specialists on screening for lung cancer. *Rev Mal Respir* 2021; 38:310-325.
- 48.** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
- 49.** https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769381/fr/zelitrex-valaciclovir
- 50.** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498915/fr/recommandations-vaccinales-contre-le-zona-place-du-vaccin-shingrix
- 51.** Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atop dermatitis: A post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87:784-791
- 52.** Pugliese D, Privitera G, Gisbert J, et al. New drugs for the treatment of IBD during conception, pregnancy, and lactation. *Digestive and Liver Disease* 2024; 56: 235-241.
- 53.** Résumé des Caractéristiques du Produit tofacitinib, filgotinib, upadacitinib.
- 54.** Barry MJ, Edgman-Levitin S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012; 366:780.
- 55.** Kariburyo MF, Xie L, Teeple A, Tan H, Ingham M. Predicting pre-emptive discussions of biologic treatment: results from an openness and preference survey of inflammatory bowel disease patients and their prescribers. *Adv Ther* 2017; 34:1398-410. doi: 10.1007/s12325-017-0545-4.
- 56.** Zisman-Illani Y, Thompson KD, Siegel LS, Mackenzie T, Crate DJ, Korzenik JR, et al. Crohn's disease shared decision-making intervention leads to more patients choosing combination therapy: a cluster randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2023 ;57 :205-14. doi: 10.1111/apt.17286.

5

Les cinq points forts

- Les inhibiteurs de JAK sont des petites molécules administrées par voie orale, de demi-vie courte et d'action rapide.
- Tous les inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité dans la RCH, et ont obtenu une AMM et un remboursement en troisième ligne de biothérapie après échec d'un anti TNF et du vedolizumab.
- Dans la MC, seul l'upadacitinib a démontré son efficacité et a obtenu une AMM et un remboursement en deuxième ligne de biothérapie après échec d'un anti TNF.
- Le risque de réactivation du zona semble plus élevé avec l'upadacitinib et le tofacitinib qu'avec le filgotinib.
- Les taux de cancers et d'événements cardiovasculaires majeurs sont faibles chez les patients avec une MICI traités par les inhibiteurs de JAK.

Biotherapies ciblant l'interleukine-23 dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

 Thierry PAUPARD

 Service d'Hépato-Gastroentérologie-Centre Hospitalier Alexandra Lepèvre-130, Av. L. Herbeaux-59385 Dunkerque Cedex 01 (France)
 thierry.paupard@ch-dunkerque.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les molécules disponibles, leurs indications et leurs modalités de prescription
- Connaître l'efficacité des anti-IL-23 et leur profil de tolérance
- Connaître leur positionnement dans la stratégie thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie-Janssen-Takeda-Celltrion-Amgen-Lilly-Pfizer-Biocon

MOTS-CLÉS

Anti-IL23/Maladie de Crohn/Rectocolite hémorragique.

ABRÉVIATIONS

Autorisation de Mise sur le Marché : AMM

Anti interleukine : anti-IL

Anti-TNF : anti-Tumor Necrosis Factor

CDAI: Crohn Disease Activity Index

European Medicines Agency: EMA

FDA: Food and Drug Administration

Immunoglobuline : Ig

Intra Veineux : IV

Janus Kinase : JAK

Maladie de Crohn : MC

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Monoclonal Anti Bodies: mAb

Natural Killer: NK

Nouvelles Thérapies Avancées : NTA

Patient Reported Outcome : PRO

Rectocolite hémorragique : RCH

Semaine: S

Signal Transducers And Transcription: STAT

Simple Endoscopic Score-Crohn Disease: SES-CD

Sous Cutané : SC

Tyrosine Kinase : TyK

Introduction

Au cours de ces dernières années de nouvelles classes thérapeutiques sont apparues pour le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), permettant d'enrichir les possibilités de prise en charge avec néanmoins un taux d'efficacité prolongée qui stagne autour de 50 % et qui constitue encore à l'heure actuelle un « plafond de verre » (1). Parmi les Nouvelles Thérapies Avancées (NTA) et après l'arrivée des anti-TNF depuis une vingtaine d'années (2), les anti-IL-23 viennent enrichir l'arsenal thérapeutique avec un rapport bénéfice/risque amélioré (3). La compréhension exacte de leurs mécanismes d'action reste encore à préciser, ainsi que leur positionnement parmi les différentes lignes thérapeutiques disponibles (4, 5).

L'objet de cette mise au point est de clarifier le mode d'action des anti-IL-23, de rendre compte des résultats d'efficacité et de tolérance à partir des études disponibles, puis d'évoquer leur positionnement dans les différentes séquences thérapeutiques avec leurs perspectives d'utilisation.

Rôle de la voie IL-23 dans l'immunopathologie des MICI

L'IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques à potentiel pro-inflammatoire qui partagent la même sous unité p40. L'IL-12 est formée des sous unités p40 et p35 qui se fixent sur leur récepteur spécifique au niveau de la membrane

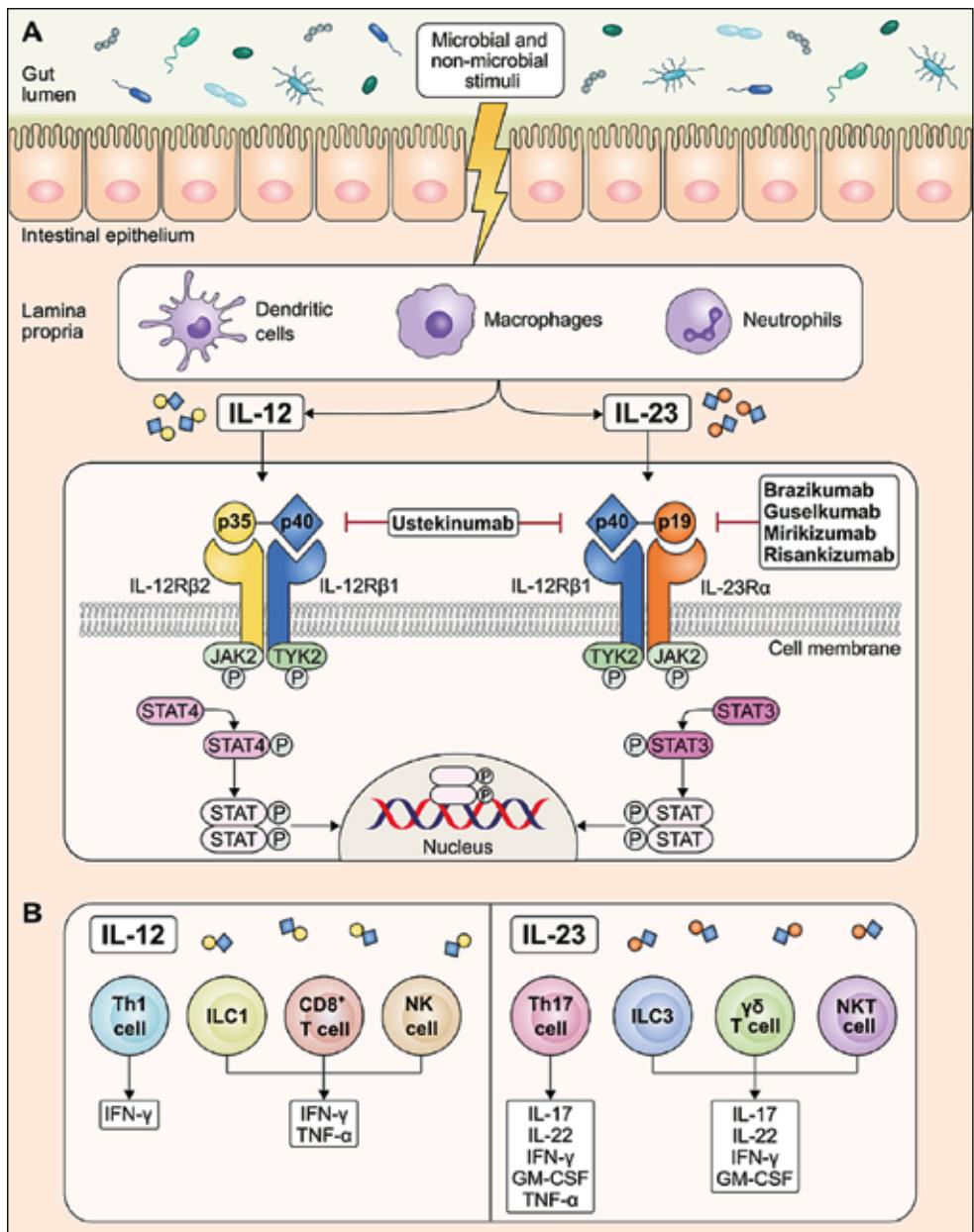
cellulaire (composé de 2 sous unités IL-12 R β 1 et β 2) tandis que l'IL-23 est composée des sous unités p40 et p19 (6). La liaison d'IL-23 avec son récepteur spécifique qui est un hétérodimère transmembranaire composé de la sous unité IL-12 R β 1 et IL-23 R, conduit à l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire incluant les Janus kinases (JAK) 2, TYK2 et le facteur de transcription STAT 3 (Fig. 1) tandis que l'IL-12 active la voie intra cellulaire STAT 4.

Ces deux interleukines ont des similitudes structurelles, mais leurs rôles respectifs dans les réponses immunitaires sont différents. L'IL-12 stimule principalement la différenciation des lymphocytes T naïfs vers des lymphocytes TCD4 $^{+}$ Th1 qui produisent de l'IL-2 et de l'interféron- γ . L'IL-23 stabilise la différenciation des lymphocytes TCD4 $^{+}$ Th 17 qui produisent de l'IL-17A/IL-17 F, du TNF α , de l'IL-6/IL-22 et des facteurs de stimulation des monocytes granulocytaires (7, 8). Les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles sont les principales sources de production d'IL-23 (9, 10, 11). Les principales cellules immunitaires cibles de l'IL-23 sont les lymphocytes T Th17, les ILC3 (cellules lymphoïdes innées) et les lymphocytes Tg δ .

Rôles pathogéniques de l'IL-12 et IL-23 dans les MICI

L'IL-12 et l'IL-23 sont deux cytokines présentes à l'état normal, en particulier au niveau de l'iléon distal. On observe une élévation de leurs concentrations en cas d'infection ou d'inflammation. Il a été montré que l'inhibition d'IL-12 via des anticorps neutralisant anti p40 ou le blocage de l'expression de son gène, protégeait de l'apparition de pathologies auto-immunes induites (12). En outre, le blocage d'IL-23 p19 était plus efficace comparé au blocage d'IL-12 p40 suggérant que la voie de l'IL-23 était la voie prédominante dans l'inflammation chronique. Il existe des polymorphismes génétiques d'IL-23 responsables de susceptibilités ou de protections vis-à-vis de l'apparition d'une MICI. Il a même été évoqué un rôle prédominant de l'IL-23 et de l'IL-17 à l'origine des MICI. L'IL-23 joue également un rôle dans le maintien de l'intégrité

Fig. 1 : D'après Vuyyuru SK et al. (5).
Voies de signalisation intra cellulaires via IL-12 et IL-23



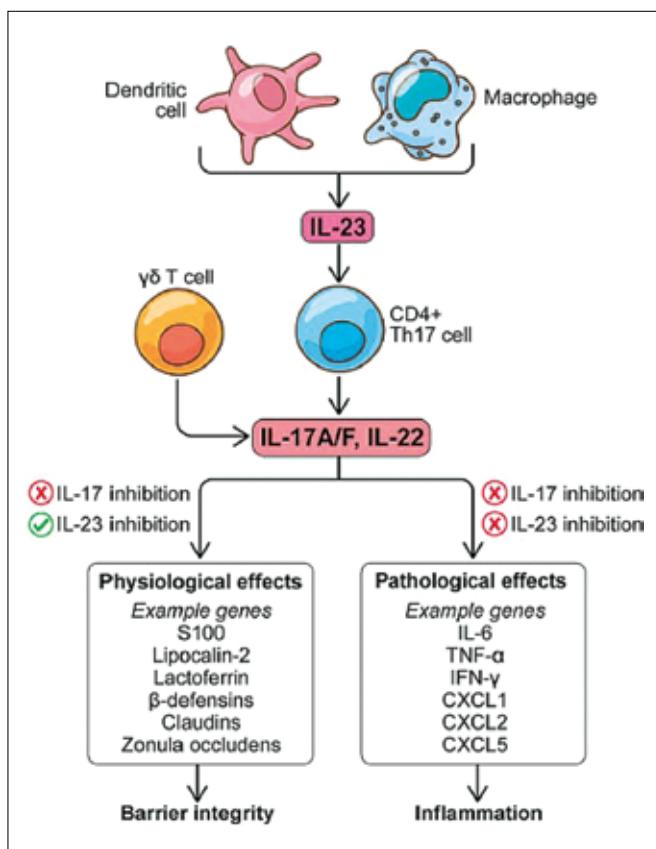
de la muqueuse intestinale et des mécanismes de cicatrisation via l'IL-17 et l'IL-22. Maxwell et al (13) ont montré dans un modèle expérimental sur la souris, que l'inhibition de l'IL-17 pouvait être responsable de lésions de la barrière intestinale. Cela contribue certainement à expliquer l'inefficacité des antagonistes de l'IL-17 comme le sécukinumab, l'ixekinumab ou le brodalumab qui peuvent même aggraver une poussée de MICI ou déclencher une MICI inaugurale. En résumé, l'IL-23 via l'induction de l'IL-22 par les lymphocytes et l'activation de la voie STAT 3, joue un rôle majeur dans le contrôle de la cicatrisation muqueuse au cours des MICI (13,14,15-Fig. 2).

Une activation inappropriée de la voie de l'IL-23 et des concentrations élevées d'IL-17 ont aussi été rapportées au cours de plusieurs maladies dysimmunitaires inflammatoires chroniques (psoriasis, rhumatismes inflammatoires et MICI) (5).

Molécules ciblant l'IL-23 dans les MCI

L'ustékinumab qui cible la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23 est le premier anticorps monoclonal de cette classe thérapeutique approuvée initialement dans le traitement de la MC puis de la RCH (16,17). Des anticorps dirigés sélectivement contre la sous unité p19 de l'IL 23 ont été développés et approuvés ces dernières années dans le traitement du psoriasis (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab), du rhumatisme psoriasique (risankizumab et guselkumab), et de façon plus récente, de la MC et de la RCH (risankizumab, guselkumab, mirikizumab) (18, 19, 20, 21). D'un point de vue structural ces trois immunoglobulines ont de grandes similitudes avec néanmoins des différences en particulier au niveau de leur domaines Fc. Il en va de même d'un point de vue pharmacocinétique. Plus récemment, une analyse transcriptomique *in vitro* de biopsies intestinales de patients atteints de MCI, concomitante à un test de co-culture *in vitro* de monocytes CD64+ (activés pour produire de l'IL23) et d'une lignée cellulaire rapporteur d'IL-23 (sensible à l'IL-23 biologiquement active), a démontré une puissance accrue *in vitro* du guselkumab par rapport au risankizumab pour inhiber la signalisation de l'IL-23. Le guselkumab, mais pas le risankizumab, est capable de se lier à la cellule CD64+ (FcgrI) via sa région Fc native, ce qui pourrait neutraliser l'IL-23 produite localement par les cellules CD64+ à proximité des cellules sensibles à l'IL-23. Cet effet pourrait potentiellement contribuer aux différences d'efficacité entre ces différents anticorps, ce qui reste néanmoins à confirmer (22, 23).

Fig. 2 : D'après Bourgonje et al (23). Rôles respectifs d'IL-23, IL-22 et IL-17 dans l'homéostasie et les effets pathologiques induits au cours des MCI



Au total, trois biothérapies anti-IL-23 ont été évaluées dans des programmes de développement dans les MCI (risankizumab, mirikizumab et guselkumab) (19, 21, 24, 25).

Efficacité des biothérapies ciblant l'IL-23 dans les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn – Données des essais cliniques

Risankizumab

Le risankizumab est un anticorps monoclonal (mAb) IgG1 humanisé, avec un domaine Fc muté (LALA) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il a d'abord été évalué dans un essai randomisé en double aveugle de phase 2 chez 121 patients présentant une MC modérée à sévère. Une randomisation en trois bras équilibrés a été effectuée afin d'administrer aux patients inclus un traitement par risankizumab IV à la dose de 200 ou 600 mg versus placebo, aux semaines S0, S4 et S8. Une majorité de malades avaient déjà été exposés à au moins un anti-TNF au moment de l'inclusion dans cette étude (19). La réponse était évaluée à partir d'un score CDAI < 150 à la semaine S12. Les résultats étaient positifs pour ce qui concerne les groupes risankizumab. En revanche, l'efficacité paraissait supérieure à la dose de 600 mg, avec un delta d'efficacité de 36,6 % versus 24,4 % pour la dose à 200 mg en comparaison du placebo. Concernant les objectifs secondaires (CDAI< 150, réduction du score CDAI> 50 %, et la rémission endoscopique – CDEIS≤ 4 ou CDEIS≤ 2 – pour les patients avec une atteinte iléale isolée) à S12, la dose de 600 mg était statistiquement supérieure au placebo alors que celle de 200 mg n'apparaissait supérieure au placebo que pour l'obtention d'une rémission endoscopique.

Par la suite, le programme de développement de la molécule a consisté en une étude de phase 3 d'induction (études ADVANCE et MOTIVATE) (26) avec une étude de maintenance (FORTIFY) (27), qui ont confirmé les résultats initiaux.

L'étude ADVANCE (26-Fig. 3) a permis d'inclure 931 patients qui étaient préalablement en échec d'un traitement par biothérapie (58 %). L'étude MOTIVATE a quant à elle inclus 618 patients tous en échec d'une biothérapie précédente. Dans les populations en intention de traiter, 110 (22 %) des 491 patients dans ADVANCE et 109 (19 %) des 569 patients dans MOTIVATE avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à l'ustékinumab. Les deux études étaient randomisées avec un schéma d'induction à 600 ou 1200 mg IV versus placebo. Les objectifs de ces deux études étaient la rémission clinique et la réponse endoscopique à la semaine S12. Dans ces deux essais, 30 % et 53 % des patients avaient été considérés en échec après au moins deux traitements biologiques et environ 20 % d'entre eux (dans les deux essais) avait déjà été traités préalablement par de l'ustékinumab. Les résultats étaient significativement positifs pour les patients inclus dans les bras risankizumab avec une atteinte de l'objectif principal en termes de rémission clinique et de réponse endoscopique à S12. Un plus grand pourcentage de réponse était observé dans le groupe des patients naïfs de biologiques. Dans un second temps, les répondeurs cliniques

Fig. 3 : D'après G. D'Haens et al. Étude d'induction ADVANCE (26). Co-critères primaires d'évaluation à S12

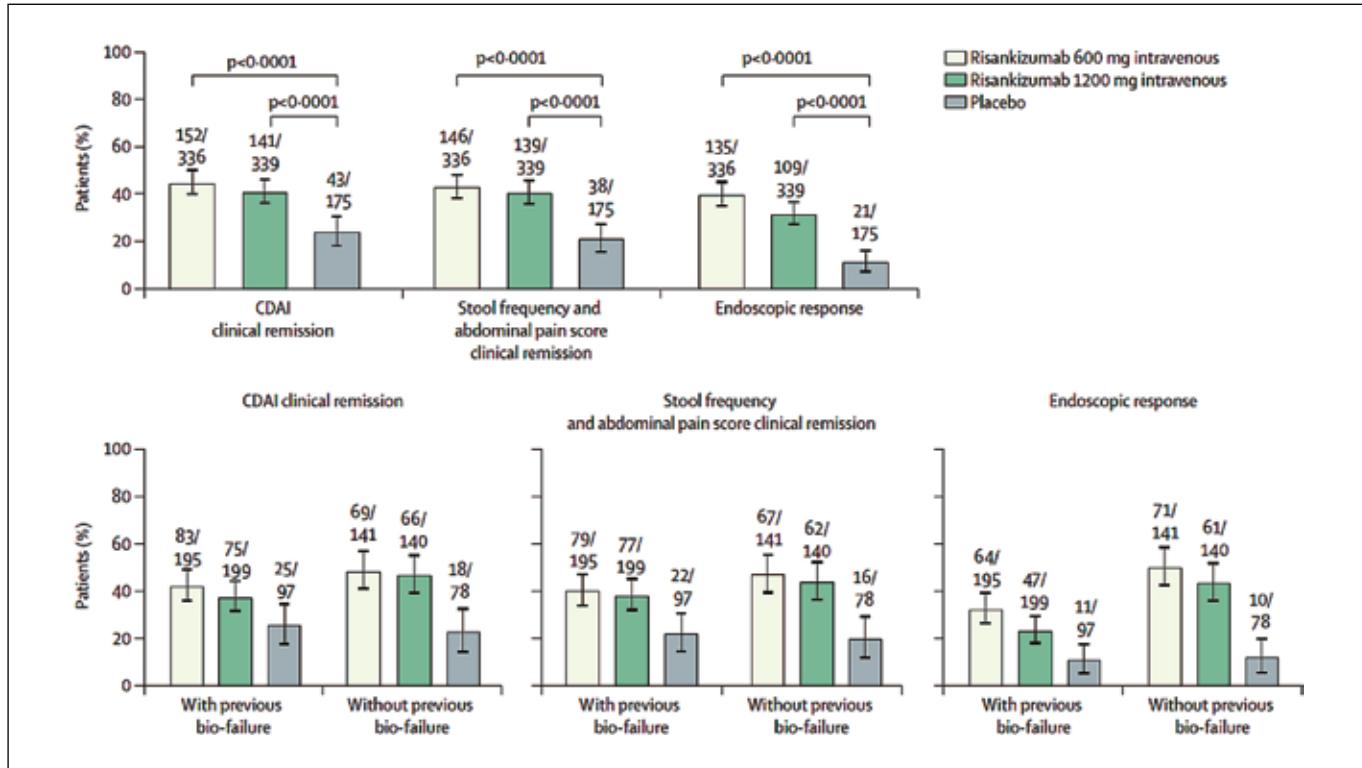
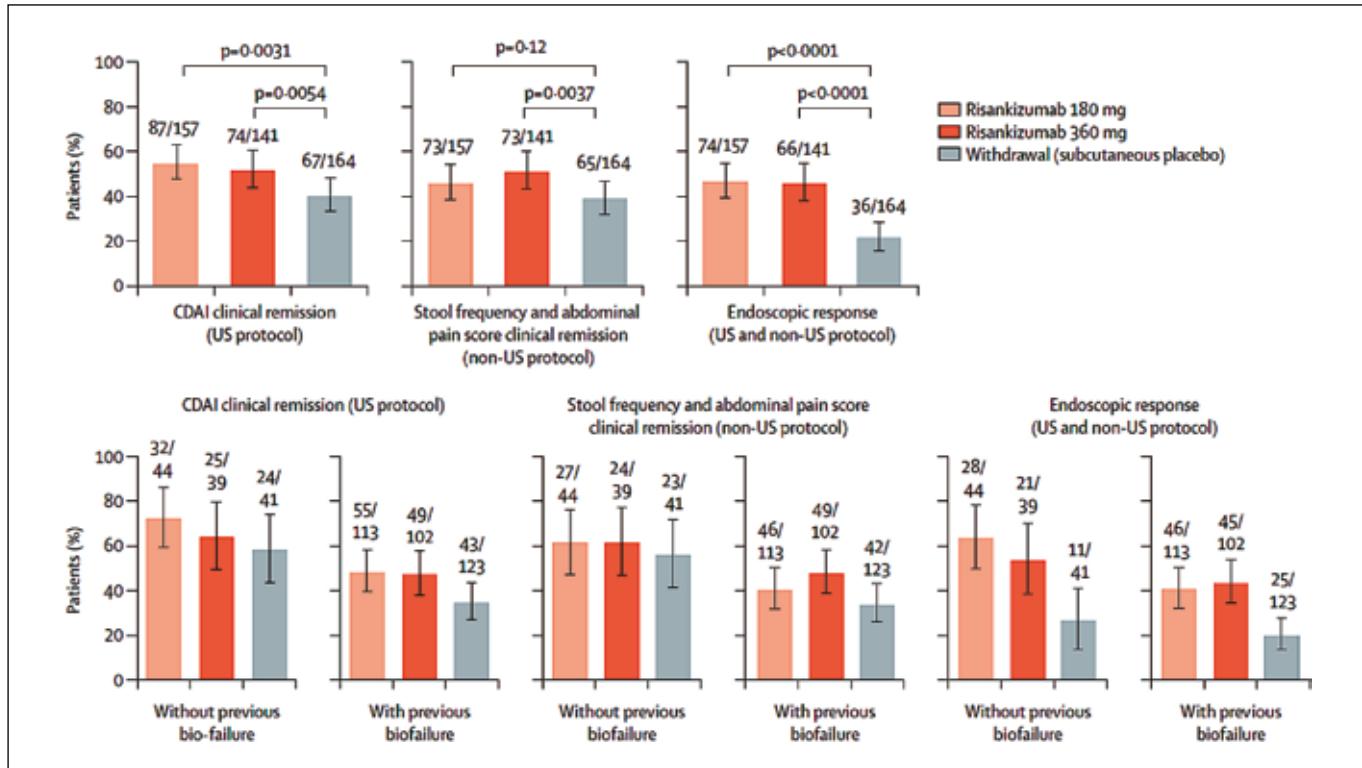


Fig. 4 : D'après M. Ferrante et al. Étude FORTIFY (27). Co-critères primaires d'évaluation à S52



à S12 étaient randomisés en trois bras pour un traitement de maintenance en double aveugle avec du risankizumab sous-cutané à la dose de 180 mg ou 360 mg toutes les huit semaines versus placebo. Les patients traités au long cours par risankizumab ont atteint de meilleurs taux de réponse, de rémission clinique (CDAI ou PRO) et de réponse endoscopique à S52 (27).

Les résultats de la semaine 52 pour les principaux critères d'évaluation secondaires ont montré également des taux d'efficacité plus élevés pour les critères objectifs de rémission endoscopique et d'endoscopie sans ulcère (c'est-à-dire l'absence d'ulcération), les critères composites de rémission clinique et de réponse endoscopique, et la profondeur de la rémission dans les groupes de traitement par risankizumab.

par rapport au groupe d'arrêt (placebo sous-cutané). L'effet thérapeutique était en général plus important avec la dose de 360 mg par rapport à la dose de 180 mg. De plus, un effet thérapeutique a été observé chez les patients avec et sans échec biologique antérieur, avec néanmoins un taux de réponses plus élevé chez les patients bio-naïfs.

Pour les patients qui n'avaient pas répondu à S12 sous risankizumab, une nouvelle induction était possible pour une période supplémentaire de 12 semaines par risankizumab en injection sous-cutanée à la posologie de 180 mg ou 360 mg dans l'étude FORTIFY (27-Fig. 4). Parmi ces patients, la rémission clinique a été de 53,3 % et 66,7 %, aux doses 180 mg et 360 mg, respectivement.

Dans une première étude de vraie vie française, multicentrique, rétrospective, Fumery *et al.* (28), ont montré dans une population de MC réfractaire (tous les patients avaient reçu au moins trois biologiques), que le traitement par risankizumab a permis l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes à un an chez 46 % des patients avec un taux de persistance de 79 %. Le profil de sécurité est apparu identique à celui rapporté précédemment dans la littérature.

Le risankizumab est le premier anti- IL-23 à avoir obtenu une AMM dans la maladie de Crohn (29). Son périmètre de remboursement est encore en attente. Il dispose également d'une AMM dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

Mirikizumab

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal (mAb) IgG4 humanisé avec un domaine Fc muté (FALA) qui inhibe l'IL-23 en se liant à l'épitope de sa sous-unité p19.

L'étude SERENITY de phase 2, en double aveugle, a permis d'inclure 191 patients atteints de formes modérées à sévères de MC (21). Il s'agissait d'une étude randomisée avec quatre bras (2 :1 :1 :2) : un bras placebo IV, et trois bras avec le mirikizumab à 200, 600 et 1000 mg en IV toutes les quatre semaines. L'objectif principal était l'obtention d'une réponse endoscopique avec une réduction de 50 % du score SES-CD à S12. Les patients en réponse clinique (amélioration supérieure ou égale à un point de ce score endoscopique) à S12, étaient re-randomisés pour continuer soit le traitement IV à la dose d'induction, soit avec une dose de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Les patients en maintenance recevaient à chaque fois 2 injections, une IV et une sous-cutanée afin de conserver le double aveugle. L'efficacité du mirikizumab était supérieure au placebo à S12, tant sur le plan endoscopique que clinique (évaluation des PRO), pour les dosages à 600 et 1000 mg uniquement. La réponse endoscopique paraissait meilleure pour les patients traités à la dose de 1000 mg, alors que la réponse clinique était optimale à la dose de 600 mg. Dans la phase de maintenance, la rémission endoscopique à S52 variait entre 19,5 % pour la voie IV et 32,6 % pour la forme sous-cutanée. La réponse histologique, évaluée sur différents scores, apparaissait meilleure et significativement supérieure au placebo à une dose de 1000 mg de mirikizumab. À S52, en tenant compte des petits effectifs étudiés, plus de 58 % des patients, avec à l'inclusion une activité histologique marquée, ont eu une réponse histologique versus une rémission histologique qui variait de 19,5 à 32,6 % en fonction des bras traités.

VIVID-1 est un essai de phase 3, multicentrique, randomisé (3 bras), en double aveugle, « treat through » (absence de

re-randomisation après l'induction avec des patients qui gardent leur traitement jusqu'à la fin d'étude), contrôlé versus placebo et un traitement actif (ustekinumab), évaluant l'efficacité et la tolérance du mirikizumab chez des patients atteints de MC active, modérée à sévère.

Les résultats ont été présentés au congrès de la Digestive Disease Week (DDW) en 2024 (30). Les objectifs étaient de préciser l'efficacité et la tolérance du mirikizumab en comparaison au placebo jusqu'à S52 et d'évaluer à partir de critères secondaires, l'efficacité du mirikizumab par rapport à l'ustekinumab. Au total, 1 150 patients ont été randomisés (6:3:2) entre le mirikizumab (900 mg par voie IV à S0, S4 et S8, puis 300 mg SC mensuel), l'ustekinumab (6 mg/ kg IV à S0, puis 90 mg SC toutes les 8 semaines) ou le placebo. Les patients non répondeurs dans le groupe placebo étaient traités dans un second temps dans un 4^e bras d'induction et de maintenance avec du mirikizumab.

À S12, la réponse endoscopique était observée chez 32,5 % des patients du groupe mirikizumab vs. 12,6 % dans le groupe placebo ($p < 0,000001$) ; les taux de rémission endoscopique étaient respectivement de 17,6 % vs. 7,0 % ($p < 0,0002$).

Les résultats à S52 ont révélé qu'une proportion plus élevée des patients du groupe mirikizumab avaient atteint les co-critères d'évaluation primaires par rapport au groupe placebo. Au total, 48,4 % dans le groupe mirikizumab vs. 9,0 % dans le groupe placebo ont obtenu une réponse endoscopique ($P < 0,000001$). De même, une proportion plus élevée de patients a obtenu une rémission clinique évaluée sur le CDAI : 54,1 % dans le groupe mirikizumab vs. 19,6 % dans le groupe placebo ($P < 0,000001$).

Dans l'ensemble, 38 % des patients traités par mirikizumab contre 9 % dans le groupe placebo ont atteint un critère composite de réponse clinique (PRO) à S12 et de réponse endoscopique évaluée à partir du SES-CD à S52 ($P < 0,000001$).

L'efficacité clinique du mirikizumab à S52 était indépendante de l'exposition antérieure ou de l'échec à une précédente biothérapie. Le mirikizumab était non inférieur à l'ustekinumab pour la rémission clinique et la réponse endoscopique à S52.

La tolérance des deux molécules était comparable.

Guselkumab

Le guselkumab est un anticorps monoclonal IgG1 totalement humanisé avec un domaine Fc sauvage non muté, qui se fixe sélectivement sur la sous unité p19 de l'IL-23 et dont l'efficacité a été évaluée au cours d'une étude de phase 2 randomisée en double aveugle, chez 309 patients atteints de maladie de MC modérée à sévère (GALAXI 1) (24).

La randomisation a été faite en quatre bras (1:1:1:1) avec 3 doses IV de guselkumab toutes les quatre semaines (200 mg, 600 mg, 1200 mg) et un bras placebo. La randomisation intégrait également un bras de référence avec de l'ustekinumab à la dose de 6 mg/kg IV à S0, suivie d'une injection sous-cutanée à la dose de 90 mg à S8. Dans cette étude, environ 50 % des patients avaient déjà été traités ou avaient été considérés comme intolérants à un précédent traitement biologique. L'objectif principal était la diminution du CDAI à S12, observée de manière significative dans tous les groupes traités avec le guselkumab, comparativement au placebo. Il n'y avait cependant pas de corrélation évidente entre le niveau de réponse et la dose de guselkumab. Les résultats

étaient également positifs pour les objectifs secondaires comme la diminution du CDAI <150 (53 % versus 16,4 % ; p < 0,005), la réponse endoscopique (diminution de 50 % du SES-CD par rapport au score de départ ou un SES-CD ≤ 2, 35,7 % versus 11,5 % ; p < 0,005), la réponse clinique (diminution du CDAI de 100 par rapport à l'évaluation initiale ou un score CDAI < 150, 65,9 % vs. 24,6 % ; p < 0,005), une amélioration des PRO2 et enfin, une amélioration des biomarqueurs, comme la CRP et la concentration de calprotectine fécale (de 47 % versus 6,6 % ; p < 0,05).

Dans le sous-groupe des patients préalablement traités par une biothérapie, 47,5 % des patients traités par guselkumab versus 10 % dans le groupe placebo ont obtenu une rémission clinique à S12.

Les patients répondeurs à S12 ont ensuite été traités en ouvert pendant 48 semaines par une injection SC toutes les :

- 4 semaines pour le placebo (patients initialement répondeurs au placebo) ;
- 8 semaines (100 mg) pour le groupe guselkumab 200 mg IV ;
- 4 semaines (200 mg) pour le groupe guselkumab 600 mg IV ;
- 4 semaines (200 mg) pour le groupe guselkumab 1200 mg IV ;
- 8 semaines (90 mg) pour le groupe ustekinumab.

La rémission clinique à S48 sous guselkumab variait de 57,4 % à 73 % et la réponse clinique, de 67,2 % à 84,1 %.

Actuellement des études de phase 3 sont en cours afin d'évaluer l'efficacité du guselkumab chez les patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère (GRAVITI/ NCT05197049), ainsi que chez les patients avec atteinte ano-périnéale (étude FUSION CD- NCT05347095).

Efficacité des biothérapies ciblant l'IL-23 dans les formes modérées à sévères de la rectocolite hémorragique

Mirikizumab

Le mirikizumab a d'abord été étudié dans une étude de phase 2 concernant la sécurité et l'efficacité chez les patients atteints de RCH avec une forme modérée à sévère (31). Cet essai a inclus 249 patients avec une randomisation en 4 bras (1:1:1:1) : 50 mg, 200 mg, 600 mg et placebo, administrés en IV à S0, S4 et S8. Les patients considérés en réponse clinique (score de Mayo) étaient de nouveau randomisés à S12 pour un traitement de maintenance en injection sous-cutanée à la dose de 200 mg toutes les 4 ou 12 semaines, alors que les patients répondeurs sous placebo continuaient les injections toutes les quatre semaines. En termes de résultats, seule la dose de 200 mg de mirikizumab était statistiquement supérieure au placebo pour l'obtention d'une rémission clinique (22,6 % versus 4,8 %, p < 0,01) à S12. Néanmoins, les 2 doses évaluées à 50 et 200 mg étaient également significativement supérieures versus placebo pour l'induction de la réponse clinique à S12. En stratifiant les patients selon l'exposition préalable aux biothérapies, des différences significatives étaient observées (vs. placebo) uniquement chez les patients bio naïfs. Ainsi, seule la dose à 200 mg était supérieure au placebo pour l'induction de la réponse et de la rémission

clinique, alors que les doses à 50 et 200 mg étaient toutes les deux supérieures versus placebo pour l'amélioration des scores endoscopiques.

À S52, 46,8 % et 37 % des patients qui avaient préalablement répondu à S12 et qui ont été traités avec une dose de 200 mg SC de mirikizumab respectivement toutes les 4 et 12 semaines, ont atteints une rémission clinique. L'élément original de cette étude était la possibilité d'une réinduction IV de 12 semaines supplémentaires à 600 ou 1000 mg chez les patients qui étaient en échec du traitement initial d'induction. Cela a fait l'objet d'un amendement per protocole. En termes de résultats et dans ce groupe de patients initialement en échec, la réinduction a permis une réponse clinique chez 50 % et 43,8 % respectivement aux doses de 600 et 1000 mg de mirikizumab. À S52, près de 69 % d'entre eux étaient en réponse clinique après un relais en traitement sous-cutané de maintenance à 200 mg toutes les quatre semaines.

Par la suite, le développement de la molécule a consisté en la réalisation de deux essais de phase 3, LUCENT 1 (induction) et LUCENT 2 (maintenance) consistant en un traitement par mirikizumab sur une période totale de 52 semaines (12 semaines d'induction + 40 semaines de maintenance) (32).

L'étude d'induction (LUCENT 1-Fig. 5) a permis l'inclusion de 1 281 patients adultes présentant une forme modérée à sévère de RCH. Ces patients avaient la particularité d'avoir une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs, traitements biologiques ou au tofacitinib. La randomisation s'est faite en deux bras (3 : 1) avec 1 injection IV de mirikizumab 300 mg versus placebo à S0, S4 et S8. L'objectif principal était l'obtention d'une rémission clinique comme précédemment définie à S12. Les résultats montraient une efficacité supérieure du mirikizumab versus placebo à S12 (24,2 % versus 13,3 % ; p < 0,001). De la même façon la réponse clinique à S12 était supérieure au bras placebo (63,5 % versus 42,2 % ; P < 0,00001). La réponse était significativement meilleure versus placebo chez les patients naïfs de traitement biologique (70,1 % versus 50,3 % ; p < 0,001) comparativement à ceux déjà traités (54,6 % versus 29,7 % ; PR < 0,001). Le mirikizumab est apparu plus efficace pour ce qui concerne l'atteinte des objectifs secondaires y compris l'urgence intestinale (p < 0,001). La molécule était également supérieure au placebo pour le contrôle de la CRP (\leq ou > 6 mg/l - 59,3 % vs. 34,7 % ; p < 0,001 %), la calprotectine fécale (\leq ou > 250 ug/g - 34,3 % vs. 20,1 % ; p < 0,001) ainsi que pour l'obtention de la rémission histologique à S12 évaluée à partir du score de Geboes (29,3 % versus 15,6 % ; p < 0,001).

L'étude LUCENT-2 (32) (Fig. 6), essai randomisé multicentrique de 40 semaines en entretien, mené sur 367 centres dans 34 pays a évalué 544 patients sur les 551 patients ayant obtenu préalablement une réponse clinique à S12 (critère secondaire) avec le mirikizumab dans l'étude LUCENT-1. Une réduction progressive des corticoïdes était nécessaire à l'entrée dans LUCENT-2 pour les patients exposés. Ainsi, les malades en réponse clinique sous mirikizumab à S12 à l'issue de la phase d'induction (LUCENT 1), étaient de nouveau randomisés selon un ratio 2:1, en double aveugle pour un traitement de maintenance sous-cutané comparant du mirikizumab 200 mg versus placebo toutes les quatre semaines jusqu'à la semaine 52 (LUCENT 2). À l'issue de cette période de maintenance, près de 50 % des patients randomisés dans

Fig. 5 : D'après G. D'Haens et al. Résultats de l'étude LUCENT 1 (32)

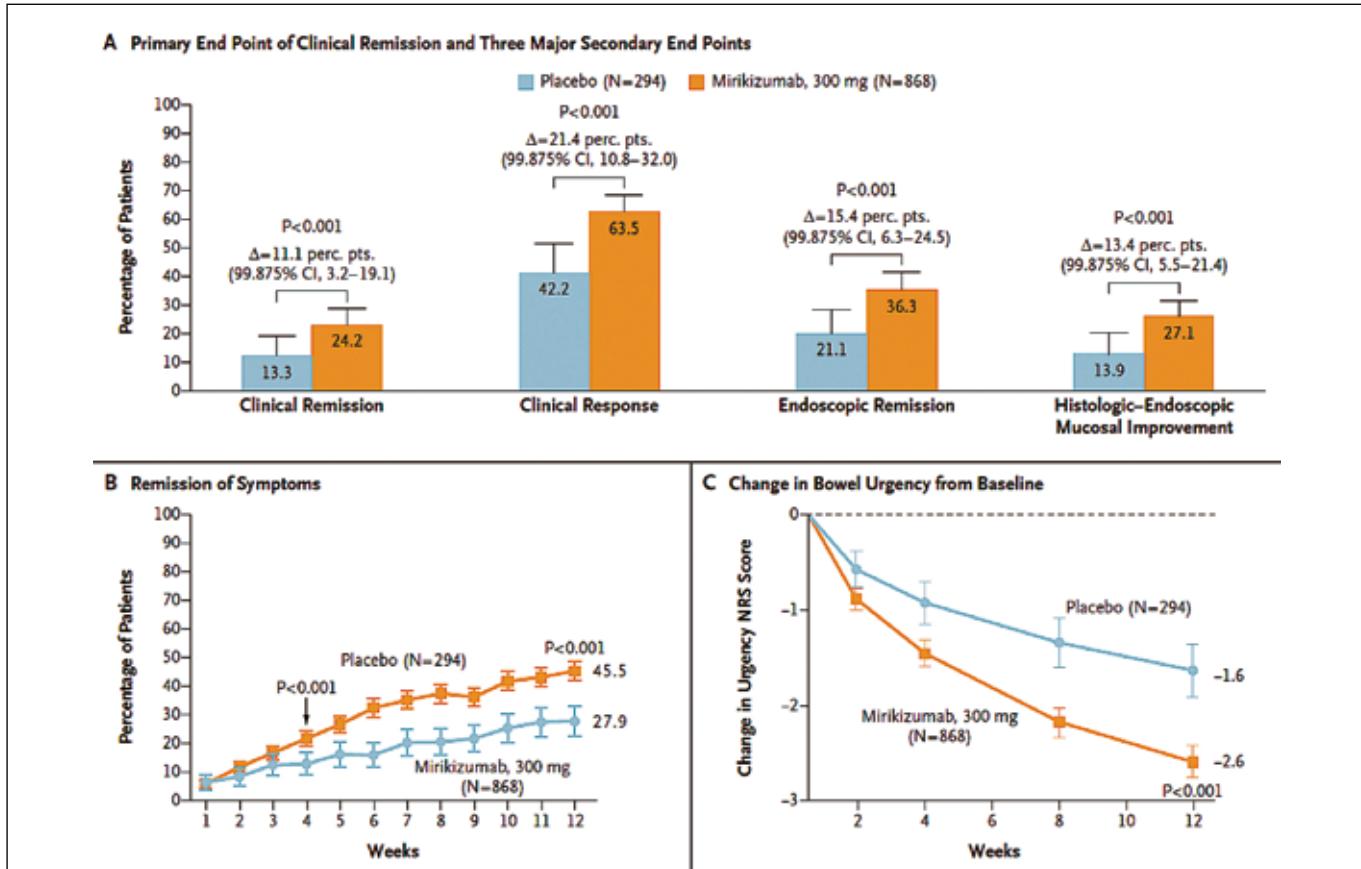
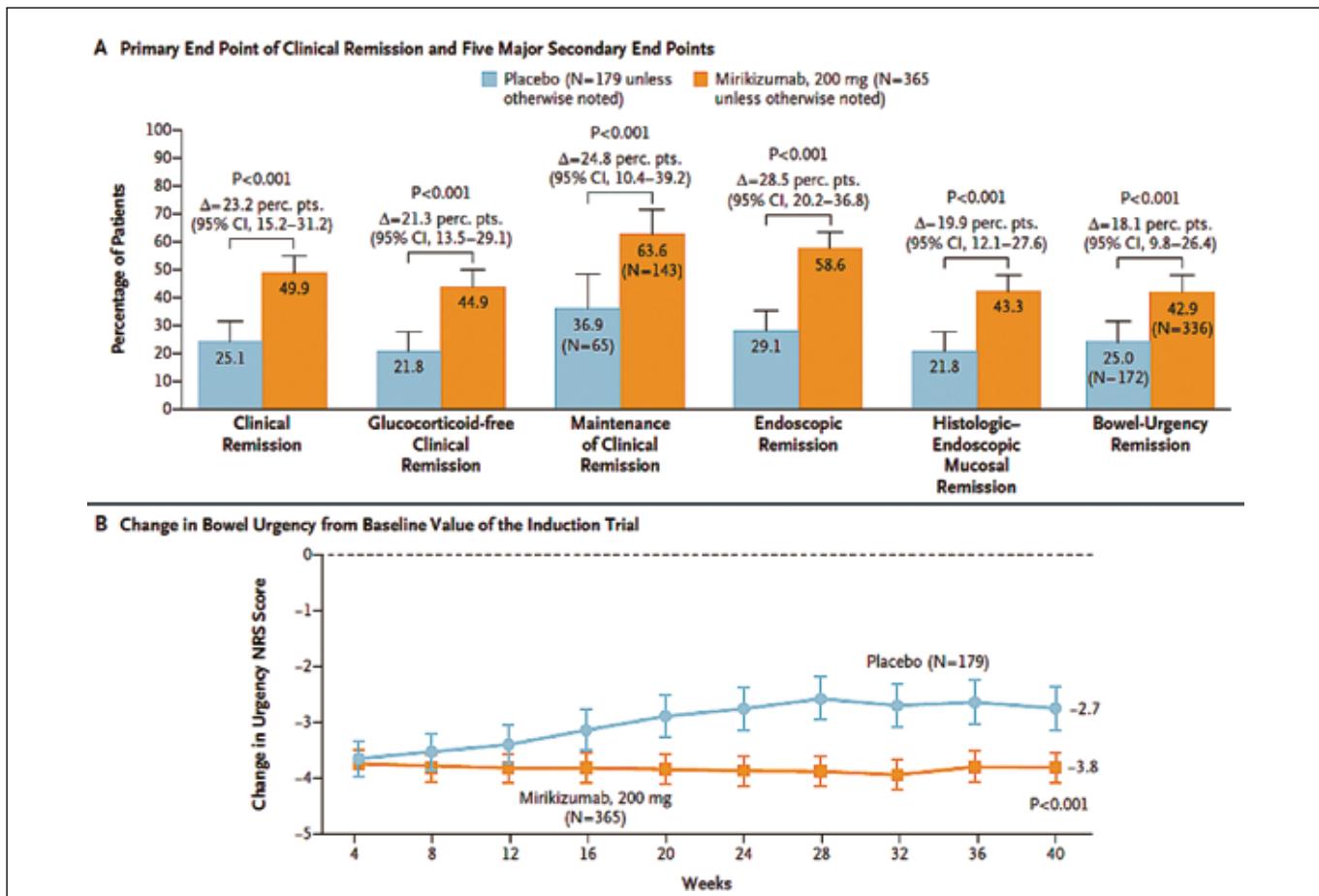


Fig. 6 : D'après G. D'Haens et al. Résultats de l'étude Lucent 2 (32)



le groupe mirikizumab avaient atteint l'objectif principal concernant la rémission clinique *versus* 25,1 % des patients traités dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La molécule est également apparue efficace dans l'évaluation des objectifs secondaires intégrant la fréquence des selles et les rectorragies. Près de 98 % des patients traités par mirikizumab en rémission clinique à S40 ne prenaient plus de corticoïdes. Le maintien de la rémission clinique était obtenu à S52 chez 63,6 % des patients traités par mirikizumab *versus* 36,9 % dans le groupe placebo. La rémission et/ou l'amélioration histologique à S52 ont pu être constatées respectivement chez 54,8 % / 48,5 % parmi les patients traités par mirikizumab, *versus* 24,6 % / 25,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Le mirikizumab est le premier anti-IL-23 à avoir obtenu une AMM dans la RCH avec un périmètre de remboursement encore en attente pour la France (33).

Guselkumab

L'étude de phase 2b QUASAR (34) a permis d'évaluer en double aveugle versus placebo l'efficacité du guselkumab en traitement d'induction chez 313 patients inclus pour une forme modérée à sévère de RCH. Les patients étaient randomisés de façon équilibrée en trois bras de traitement avec une perfusion de guselkumab à 200 ou 400 mg ou du placebo aux semaines S0, S4 et suivantes. L'objectif principal était la réponse clinique à S12. Le guselkumab était significativement plus efficace que le placebo pour la réponse clinique avec une atteinte également des objectifs secondaires concernant la rémission clinique, le contrôle des symptômes, l'amélioration endoscopique et un critère composite histo-endoscopique. Il n'a pas été constaté d'effet dose par rapport à la réponse. Parmi les patients inclus, 47,3 % d'entre eux avaient précédemment connus une réponse insuffisante ou une intolérance à deux précédents traitements par biothérapies ou tofacitinib, et environ la moitié des patients avaient eu une réponse insuffisante ou une intolérance vis-à-vis de plus de deux thérapies avancées. Le guselkumab s'est révélé également efficace pour le contrôle de la CRP et la diminution des concentrations de calprotectine fécale à S12 et dès S4.

Les données de maintenance de phase 3 (QUASAR) ont été récemment publiées (35). La rémission clinique à S44 a été obtenue par une proportion significativement plus élevée de patients traités par guselkumab SC, 200 mg toutes les 4 semaines (50 % [95 patients sur 190] ; différence de traitement ajustée 30 %, IC à 95 % 21-38 ; $p < 0,0001$) et 100 mg toutes les 8 semaines (45 % [85 patients sur 188] ; différence de traitement ajustée 25 %, 16-34 ; $p < 0,0001$) *versus* placebo (19 % [36 patients sur 190]).

L'étude exploratoire de phase 2a VEGA (36), plus complexe dans sa méthodologie, a inclus 214 patients présentant une RCH modérée à sévère, en échec de traitements conventionnels et naïfs de traitement par anti-TNF, anti IL-12/23 et anti-IL-23. Dans cette étude, un traitement préalable par vedolizumab ou tofacitinib était toléré. Les patients inclus étaient randomisés en 3 bras équilibrés, avec cette fois-ci, une combinaison (combiothérapie) de guselkumab (200 mg IV à S0, S4, S8 puis 100 mg SC/8S jusqu'à S32) et de golimumab SC (200 mg à S0, puis 100 mg à S2, S6, S10), un bras guselkumab monothérapie (IV 200 mg aux semaines S0, S4 et S8, puis 100 mg en SC toutes les huit semaines jusqu'à S32) et un bras de traitement par golimumab en injections SC à

la posologie de 200 mg à S0, puis 100 mg en SC à S2, puis toutes les quatre semaines jusqu'à S34. L'objectif principal était la réponse clinique à S12. À l'inclusion, il y avait plus de malades avec une atteinte endoscopique sévère dans le bras combiothérapie (61 %), et guselkumab en monothérapie (66 %). À S12, les résultats pour la réponse clinique étaient les suivants : combiothérapie 83 %, guselkumab monothérapie 75 %, golimumab monothérapie 61 %. La différence était significative entre le bras combiothérapie et le bras golimumab monothérapie ($p = 0,003$ %). Pour ce qui est de l'obtention de la rémission clinique, le groupe combiothérapie était supérieur comparé aux deux autres groupes monothérapie, avec des résultats respectivement à 37 %, 21 % ($p = 0,04$) et 22 % ($p = 0,05$). À S38, il existait une efficacité supérieure pour le groupe combiothérapie *versus* les deux autres groupes. La rémission clinique à S38 était également obtenue dans un pourcentage significativement plus important dans le groupe combiothérapie, comparativement au groupe golimumab monothérapie (44 % *versus* 22 % ; $p = 0,006$). De la même façon les objectifs secondaires étaient plus souvent atteints à S12 et S38, dans le groupe combiothérapie pour ce qui concerne l'amélioration du score endoscopique, de la rémission histologique et du score composite de rémission histologique.

Risankizumab

Louis et al. (37) ont récemment publié les résultats de deux études de phase 3 randomisées (2:1) *versus* placebo, en double aveugle, en induction (INSPIRE) et en maintenance (COMAND) du risankizumab pour le traitement de la RCH modérée à sévère. Les résultats à S12 (induction) et à S52 (maintenance) concernaient la rémission clinique définie sur la base de la fréquence des selles, des saignements, et de la cicatrisation endoscopique. Le risankizumab était prescrit à l'inclusion en IV à 1200 mg *versus* placebo aux semaines S0, S4 et S8. La rémission clinique à S12 était de 20,3 % (132/650) dans le groupe risankizumab comparée à 6,2 % (20/325) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Les résultats en maintenance concernaient les patients initialement traités en induction et en réponse à S12 (N= 548), puis de nouveau randomisés (1:1:1) avec une dose SC de risankizumab de 180 mg ou 360 mg toutes les 8 semaines pendant 52 semaines, en comparaison avec un groupe placebo. Le taux de rémission clinique à S52 après 12 semaines d'induction par risankizumab, était significativement supérieur dans les deux groupes traités en maintenance par risankizumab 180 mg et 360 mg *versus* placebo avec une efficacité respective de 40,2 % et 37,6 % et 25,1 %. Les objectifs secondaires dans les deux groupes, induction et maintenance, étaient également tous atteints pour ce qui concerne la réponse clinique, la rémission endoscopique, l'amélioration des PRO, comme les urgences intestinales ou la fatigue. Il n'y avait pas de signal particulier ou nouveau concernant les effets secondaires dans les groupes traités par risankizumab en comparaison du groupe placebo. Les effets secondaires signalés concernaient en particulier des réactions cutanées aux points d'injection, des épisodes de nasopharyngite et d'élévation modérée des enzymes hépatiques. Au vu de ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le risankizumab pour le traitement de fond des formes modérées à sévères de RCH. Il est cependant à signaler que dans cette étude, les patients précédemment traités par ustékinumab ont été exclus.

Sécurité et tolérance des biothérapies ciblant l'IL-23

Les IL-12 et 23 participent à la défense de la barrière muqueuse intestinale. Dans des modèles animaux, le déficit en IL-12 augmente le risque infectieux. Néanmoins ce surrisque infectieux n'a pas été observé chez les malades traités par ustekinumab. Les données de surveillance au long cours n'ont pas mis non plus en évidence de signal à ce sujet. Cela semble également corroboré d'un point de vue expérimental avec des souris dépourvues d'IL 23 qui restent immunocompétentes contrairement à celles totalement neutralisées pour l'IL-12 (38).

Sécurité et tolérance des anti-IL-23 à partir des essais cliniques dans le psoriasis

L'inhibition des interleukines paraît complexe avec des effets parfois différents voire contraires. Les anti-IL-17 semblent aggraver les MCI alors que l'inhibition de la fonction IL-23 est au contraire bénéfique et sûre (Fig. 2). Cela semble s'expliquer par le fait que même si l'IL-23 module la production d'IL-17 via les cellules de la voie Th 17, il persiste une production indépendante d'IL-17 suffisante pour garantir l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale vis-à-vis des infections (38). S'agissant de molécules récentes, les données à long terme restent encore insuffisantes, mais celles issues des essais de phases 2 et 3, ainsi que la pharmacovigilance, sont pour le moment très rassurantes, notamment sur le plan infectieux. Nous disposons également des données en dermatologie et rhumatologie qui vont dans le même sens. Une méta analyse concernant le risankizumab pour le traitement du psoriasis chez près de 8 000 patients/années n'a mis en évidence aucun surrisque significatif sur le plan, infectieux, des cancers cutanés non mélaniques, et des risques cardiovasculaires. Pour le guselkumab, les données, disponibles à partir de données de suivi sur 5 ans vont dans le même sens (39, 40, 41).

Sécurité et tolérance des anti-IL23p19 à partir des essais dans les MCI

Les données de sécurité pour les MCI sont moins nombreuses et plus récentes. Elles émanent principalement des données des études de phases 2 et 3. Les études de vraie vie sont en cours ou vont débuter (28). Les essais actuellement disponibles n'ont pas mis en évidence de signal particulier ou de surrisque significatif versus placebo, pour le traitement de la MC ou de la RCH avec le risankizumab, le mirikizumab et le guselkumab. Les données disponibles à long terme pour le risankizumab dans une étude phase 2 étendue avec une médiane de traitement de 33 mois, indique un taux d'effets secondaires sévères (principalement digestifs) de 24,6 événements/100 patients-années avec des risques infectieux variant de 1,8 à 6,6 patients-années en fonction de leur nature. Il n'y avait aucun décès en lien avec la molécule, ni de signal d'ordre cardiovasculaire, d'infection tuberculeuse, de néoplasie ou d'infection herpétique (42).

Dans les études de phase 3 d'induction pour le traitement de la MC avec le risankizumab (ADVANCE & MOTIVATE) (26), 3 décès ont été rapportés : un décès sous risankizumab à la dose de 1200 mg (MOTIVATE) sans rapport avec la molécule,

et deux décès dans les groupes placebo (ADVANCE). Trois infections sévères ont été rapportées dans l'étude MOTIVATE : une infection à E. Coli, une nasopharyngite et un sepsis. Les cinq infections rapportées dans l'étude ADVANCE n'étaient pas liées au risankizumab. Un seul patient a réactivé une tuberculose active après 8 semaines de traitement. L'étude de maintenance FORTIFY (27) n'a pas montré de surrisque d'effets secondaires versus placebo au cours des 52 semaines de suivi. Les cas incidents d'infections étaient même plus faibles que dans le groupe placebo (51,4-57,7/100 patients années vs 76). Il n'y avait pas non plus de différence pour les infections sévères, toutes d'évolution favorable et sans interruption du traitement.

Dans l'essai d'induction récent INSPIRE (37) pour le traitement des formes modérées à sévères de la RCH, les effets indésirables du risankizumab les plus fréquemment signalés étaient, une infection COVID-19 (4,8 %) et une anémie (3,4 %) dans le groupe risankizumab, versus une colite ulcéreuse (10,2 %) et une anémie (6,5%) dans le groupe placebo. Le taux d'effets indésirables graves était de 2,3% pour le risankizumab par rapport à 10,2% pour le placebo. Un seul décès est survenu dans le groupe risankizumab ; il était dû à une insuffisance respiratoire causée par une pneumonie liée à l'infection COVID-19.

Dans l'essai de maintenance COMAND (37), les effets secondaires les plus fréquemment signalés parmi tous les groupes de traitement étaient, la colite ulcéreuse (13,0 % dans le groupe 180 mg de risankizumab et 13,8 % dans le groupe 360 mg de risankizumab vs 14,8 % dans le groupe placebo) et une infection COVID-19 (8,8 % dans le groupe 180 mg et 13,3 % dans le groupe 360 mg vs 11,7 % pour le placebo). La colite ulcéreuse fait référence à l'agravation de la maladie sous-jacente, intensité de la maladie définie à la discréption de l'investigateur.

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 5,2 % des patients traités à 180 mg et 5,1 % dans le groupe 360 mg vs 8,2 % dans le groupe placebo. Un décès non lié au traitement est intervenu dans le groupe 360 mg, en lien avec un adénocarcinome du colon, qui préexistait à l'administration de la première dose de risankizumab. Des tumeurs malignes ont été rapportées chez 2 patients sous traitement par risankizumab (un cancer du sein canalaire invasif chez une patiente ayant des antécédents de masse mammaire et un adénocarcinome du colon avec décès non apparu sous traitement). Les deux événements n'étaient pas liés au médicament.

Positionnement des nouveaux anti-IL-23 dans les algorithmes de prise en charge thérapeutique des MCI

Avec le développement et la mise à disposition de nombreuses thérapeutiques développées au cours de ces 20 dernières années, le choix de la bonne molécule pour un patient donné s'avère de plus en plus complexe, même si les AMM nous imposent le respect de choix guidés. Sur le plan scientifique, la plupart des études ont été réalisées dans des essais comparatifs versus placebo avec peu d'essais « face-face » permettant d'évaluer directement le rapport

efficacité/tolérance d'une molécule active par rapport à une autre. Certaines méta-analyses, avec des biais méthodologiques connus, ont essayé de classer l'efficacité des traitements les uns par rapport aux autres (3,43). Les méthodologies des essais récents s'avèrent par ailleurs de plus en plus complexes, hétérogènes et parfois difficiles d'analyse. En effet, les études à disposition présentent d'importantes différences méthodologiques avec :

- Des doses très variables de médicaments en fonction des phases d'induction ou de maintenance, et des bras étudiés ;
- Des critères d'évaluation différents ;
- Des re-randomisations en fonction de la réponse à l'issue d'une première phase d'induction ou des traitements en un seul tenant « treat through » ;
- Des études randomisées contrôlées versus d'autres en ouvert ;
- Des études de vraie vie...

Actuellement au vu des résultats des essais publiés, le risankizumab est le seul anti-IL-23 qui dispose d'une AMM dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie de Crohn, avec un périmètre de remboursement en attente. Au moins deux autres molécules sont en développement pour la même indication (mirikizumab ; guselkumab) dans des phases 2 et 3.

Le mirikizumab est le premier anti-IL-23 à avoir obtenu l'AMM dans le traitement des formes modérées à sévères de RCH, avec un périmètre de remboursement également à préciser, probablement en 3^{ème} ligne de thérapies avancées. (Fig. 7-9)

A l'avenir, l'une des difficultés sera de bien positionner, pour un malade donné, ces nouveaux médicaments dans les différentes séquences thérapeutiques possibles en tenant compte des molécules déjà prescrites, comme les anti-TNF, l'ustekinumab, le vedolizumab et/ou les anti-JAK. Ce choix dépendra de multiples facteurs, en particulier des possibilités de remboursement (avec l'arrivée des biosimilaires), des caractéristiques de chaque patient, du rapport bénéfices/risques de chaque molécule, mais aussi d'une meilleure connaissance des mécanismes d'action et des interactions des lignes thérapeutiques les unes par rapport aux autres dans leur

ordonnancement au cours du temps (4). La voie d'administration pourra également jouer un rôle dans la décision avec notamment le développement de la voie SC aussi bien en maintenance comme en induction (essai GRAVITI-Fig. 10).

Comparaison de l'efficacité des anti-IL-23 versus celle des anti-TNF

A partir des données de phases 2 et 3, les anti-IL-23 sont apparus efficaces et sûrs pour le traitement de la MC. Seules des études de comparaison directe « face-face » avec une méthodologie rigoureuse permettent parfois de dégager des tendances.

En dermatologie, les anti-IL-23p19 sont apparus plus efficaces que l'adalimumab. Le guselkumab est significativement plus efficace que l'adalimumab dans une étude de phase 3 et deux essais randomisés pour le traitement du psoriasis. Dans un essai « face/face » (IMMvent), le risankizumab s'est révélé plus efficace que l'adalimumab pour le traitement du psoriasis en plaques à partir d'une évaluation du PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (72% vs 47% à S16) (44, 45,46).

Pour ce qui concerne les MCI, les données sont plus rares. Dans l'étude VEGA pour le traitement des formes modérées à sévères de RCH, la réponse clinique et la cicatrisation endoscopique étaient comparables dans les groupes guselkumab et golimumab (36).

Dans l'étude SEAVUE comparant l'ustekinumab à l'adalimumab dans le traitement des formes naïves de biologiques et modérées à sévères de MC, aucune différence significative d'efficacité n'a été démontrée entre les deux molécules. Même s'il existait un surrisque d'infections dans le groupe adalimumab (41% vs 34%), le taux d'infections sévères était identique dans les deux groupes traités (2% vs 3%) (47).

Anti-IL-12/23 versus anti-IL-23

Dans des modèles animaux, des travaux préalables ont mis en évidence que l'IL-23 contrairement à l'IL-12, était un élément essentiel du processus inflammatoire pour l'apparition spontanée de colites inflammatoires (7).

Désormais, il apparaît nécessaire de concevoir des études nouvelles comparatives en face – face, afin de démontrer que

Fig. 7 : Lignes thérapeutiques possibles des anti-IL-23 selon l'AMM (Octobre 2024)

Anti-IL-23 : AMM actuelles. Modalités d'utilisation		
	Risankizumab* 2^e ligne MC : Patients > 18 ans, avec une réponse insuffisante, ou en perte de réponse, ou intolérants aux traitements conventionnels et après le recours à au moins un anti-TNF.	Mirikizumab* 3^e ligne RCH : Patients > 18 ans, avec une réponse insuffisante, ou en perte de réponse, ou intolérants aux traitements conventionnels et après le recours à au moins un anti-TNF et au vedolizumab.
Induction	600 mg perfusion IV, minimum une heure, à S0, S4 et S8.	300 mg en perfusion IV, sur une durée ≥ 30', à S0, S4 et S8.
Maintenance	360 mg/8S à partir de S12. Injection SC avec un dispositif corporel d'injection.	200 mg en injection SC/4S à partir de S12. Injections par 2 stylos préremplis à 100 mg chacun.
Réduction		En cas de réponse insuffisante sous traitement SC : de nouveau 3 perfusions possibles de 300 mg IV à 4 semaines d'intervalle.

* En attente de remboursement.

Fig. 8

MALADIE DE CROHN : périmètre de remboursement en France en 2024		
Molécules : Biothérapies/Nouvelles thérapies avancées (NTA)	1 ^{re} ligne de biothérapie/NTA	2 ^e ligne biothérapie/NTA
Infliximab	X	X
Adalimumab	X	X
Vedolizumab		X
Ustekinumab		X
Risankizumab*		X
Upadacitinib		X

* Remboursement en attente

Fig. 9

RCH : périmètre de remboursement en France 2024			
Molécules : Biothérapies/Nouvelles thérapies avancées (NTA)	1 ^{re} ligne de biothérapie/NTA	2 ^e ligne de biothérapie/NTA	3 ^e ligne de biothérapie/NTA
Infliximab	X	X	X
Adalimumab	X	X	X
Golimumab	X	X	X
Vedolizumab	X	X	X
Ustekinumab		X	X
Tofacitinib			X
Filgotinib			X
Upadacitinib			X
Mirikizumab*			X

* Remboursement en attente

la neutralisation sélective de l'IL-23 est plus efficace que le blocage combiné de l'IL-12 et de l'IL-23 dans les pathologies inflammatoires intestinales. Dans le traitement du psoriasis une étude de phase 3 en face – face, comparant le risankizumab versus l'ustekinumab pour le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis en plaque, a clairement démontré une supériorité du risankizumab (18).

A partir de ces résultats en dermatologie il est apparu initialement difficile de conclure à une supériorité du guselkumab versus l'ustekinumab pour le traitement de la maladie de Crohn, notamment à partir des résultats de l'étude GALAXI 1 de phase 2, en raison d'un trop faible effectif de patients inclus dans le bras ustekinumab. Ainsi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements dans l'évaluation globale des patients à S12, aussi bien sur la rémission clinique (53 % versus 46 %), les PRO2 (42,7 % versus 39,7 %), la réponse endoscopique (35,7 % versus 28,6 %) et les marqueurs de réponse biologique (47 % versus 46 %). De la même façon l'évaluation clinique sur les PRO2 à S48 ne permettait pas de mettre en évidence de différence significative entre le guselkumab et l'ustekinumab (24,25).

De façon plus récente, l'étude SEQUENCE (48) en face/face, de phase 3b, en simple aveugle, multicentrique et randomisée, a comparé directement l'efficacité et la tolérance du risankizumab et de l'ustekinumab chez 520 patients atteints

d'une MC modérée à sévère. Les malades inclus étaient tous en échec d'au moins un traitement par anti-TNF et randomisés avec un ratio 1:1 entre les groupes risankizumab ou ustekinumab. Les critères de jugement principaux étaient la rémission clinique à S24 (non infériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab) et la rémission endoscopique à S48 (supériorité du risankizumab). La rémission clinique à S24 était obtenue chez 58,6% des patients pour le risankizumab vs 39,5% pour l'ustekinumab. La rémission endoscopique à S48 était obtenue chez 31,8 % pour le risankizumab vs 16,2 % pour l'ustekinumab. Tous les critères secondaires étaient également atteints. L'incidence globale des effets indésirables était identique dans les deux groupes. Les événements indésirables graves ou responsables d'un arrêt de l'étude, étaient inférieurs avec le risankizumab en comparaison de l'ustekinumab. D'un point de vue méthodologique, même si cette étude était en ouvert, la relecture endoscopique centralisée a été réalisée en aveugle et tous les critères évalués étaient par ailleurs clairement en faveur du risankizumab.

Au vu des résultats de cette étude, la HAS a rendu un avis favorable en mars 2024 (29) pour le remboursement du risankizumab en 2^{ème} ligne de biothérapie, pour le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel par corticoïdes, immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF ou

Fig. 10 : Principales études d'évaluation des anti-IL-23.

ETUDES publiées et en cours/ Anti-IL-23	Phase 2	Phase 3	Randomisée	Comparateur actif	Vraie vie
Maladie de Crohn					
SERENITY (N=191) Mirikizumab	X		X		
VIVID 1 (N =1150) Mirikizumab. V. Jairath et al.		X	X	X (vs placebo/ ustekinumab)	
GALAXI 1 (N = 309) Gusekumab: Induction. W.J. Sandborn et al. Maintenance. S.Danese et al.	X		X	X (vs placebo/ ustekinumab)	
GALAXI 2 & 3 (N = 508 ; N = 513) Gusekumab. R. Panacionne et al.		X	X	X (vs placebo/ ustekinumab)	
GRAVITI Gusekumab induction SC R. Panacionne et al.		X	X		
FUSION CD. Gusekumab		X	X		
Risankizumab (N = 121). Feagan et al.	X		X		
ADVANCE (N = 191). Risankizumab induction. D'Haens et al.		X	X		
MOTIVATE (N = 618). Risankizumab induction. D'Haens et al.		X	X		
FORTIFY (N = 542). Risankizumab maintenance		X	X		
Risankizumab (N = 174). Fumery et al.					X (rérospective)
SEQUENCE (N = 520) Risankizumab. Peyrin Biroulet et al.		X	X	X (vs ustekinumab)	
RCH					
INSPIRE (N = 977) Risankizumab induction. Louis et al.		X	X		
COMMAND (N = 584) Risankizumab maintenance. Louis et al.		X	X		
LUCENT 1 (N = 1281) Mirikizumab(N =) induction. G. D'Haens et al.		X	X		
Lucent 2 (N = 544) Mrikizumab maintenance. G. D'Haens et al.		X	X		
QUASAR (N = 313) Gusekumab induction. Peyrin-Biroulet et al.	X 2b		X		
QUASAR (N = 701). Gusekumab maintenance. D. Rubin et al.		X	X		
VEGA (N = 214) Gusekumab combiothérapie-Golimumab vs Guelkumab vs placebo Feagan et al.	X Preuve de concept		X		

de contre-indication à l'un ces traitements. Son remboursement est en attente en France.

Les résultats de cette étude importante suggèrent une supériorité potentielle intrinsèque des anti-IL-23 par rapport aux anti-IL12/23 dans le traitement des MC modérées à sévères. En faveur de cette potentielle supériorité d'efficacité, en dehors de voies de signalisation immunes privilégiées, d'autres différences peuvent être évoquées, comme

une biodisponibilité supérieure au niveau de la muqueuse intestinale inflammatoire et une meilleure affinité au niveau des cibles cellulaires responsables d'interrégulations entre les différentes cellules immunitaires. Par ailleurs, il a été également montré que l'efficacité des anti-IL-23 était sans doute majorée au niveau de certaines cellules immunitaires devenues résistantes aux anti-TNF (4), ce qui était l'une des caractéristiques des patients inclus dans l'étude SEQUENCE.

En conséquence, d'autres essais de confirmation seront nécessaires pour mieux déterminer les sous-groupes de patients pouvant justifier d'une indication privilégiée d'anti-IL-23 par rapport aux autres biothérapies actuellement disponibles.

Les anti-IL23, pour quelle ligne thérapeutique ?

Maladie de Crohn

À partir des données des études de phase 2 et 3 concernant le risankizumab, le mirikizumab et le guselkumab (Fig. 10), il existe des arguments en faveur de l'efficacité et de la sécurité de ces molécules pour maintenir la rémission clinique et endoscopique chez les patients naïfs ou non de biothérapies présentant une MC modérée à sévère (48).

À partir des analyses en sous-groupes des études ADVANCE, MOTIVATE et FORTIFY (26,27), il est apparu que l'efficacité du risankizumab était maintenue indépendamment des échecs des lignes de biothérapies précédentes.

Dans une méta-analyse en réseau récente (49), les données cumulées et analysées à partir de 25 études concernant plus de 8700 patients atteints de MC modérée à sévère, l'infliximab 5mg/kg, restait la molécule classée en premier pour l'induction et la rémission clinique en comparaison des autres classes thérapeutiques de biothérapies. Néanmoins, pour ce qui est de l'analyse des résultats des patients déjà bio exposés, le risankizumab à la posologie de 600 mg était la molécule la plus efficace pour l'induction et la rémission clinique lorsque les malades bio naïfs et bio exposés étaient regroupés dans l'analyse. Bien entendu, les résultats des méta-analyses doivent être interprétés avec précaution en raison de multiples biais potentiels concernant le caractère hétérogène des populations étudiées et des critères d'inclusion. Néanmoins, les critères d'inclusion concernant les nouvelles molécules ont permis de sélectionner en général des populations de patients plus sévères et en échec de lignes précédentes de biothérapies. Dans les études de phase 3 concernant l'évaluation de l'efficacité du risankizumab, plus de 40 % de patients étaient en échec de deux ou plus de biothérapies.

En conséquence, et à l'aune de ces derniers résultats, les anti-IL-23 pourraient être positionnés dès la 2ème ligne de biothérapie dans le traitement de la maladie de Crohn (Fig. 7, 8).

Recto colite hémorragique

Les études de phase 3 concernant les données d'efficacité et de tolérance des anti-IL-23 dans le traitement de la RCH sont encore limitées. Les premières données orientent vers une efficacité et une très bonne tolérance chez les patients bio naïfs et bio exposés. Dans l'étude VEGA (36), il n'apparaissait pas de différence clairement significative entre le guselkumab et le golimumab chez les patients naïfs d'anti-TNF pour le traitement de la RCH modérée à sévère. Actuellement il pourrait être envisagé de proposer cette classe thérapeutique au minimum en 3ème ligne de biothérapies ou de thérapies avancées (Fig. 7, 9).

Conclusion

À partir des données expérimentales, des méta-analyses, des études de phases 2/3 récentes et des premières études de vraie vie (Fig. 10), il apparaît que les anti-IL-23, avec actuellement trois molécules (risankizumab, mirikizumab et guselkumab), sont efficaces dans le traitement des formes modérées à sévères de MC et de RCH, aussi bien chez les patients bio naïfs que bio exposés. Moins immunogènes et plus persistantes, leur efficacité apparaît proche de celle des anti-TNF et supérieure en cas d'échec thérapeutique de lignes précédentes de biothérapies. La tolérance paraît excellente et l'immunogénicité faible. Les premières données semblent montrer à partir d'études de comparaisons directes, une efficacité supérieure des anti-IL-23 versus les anti-IL-12/23, ce qui pourrait faire positionner cette classe thérapeutique dès la 2^e ligne des NTA, au moins pour la MC. De nouvelles études de comparaisons et de positionnements de lignes thérapeutiques seront à concevoir également avec les autres NTA actuelles comme les anti-JAK et les modulateurs de S1P. Ces trois anti-IL-23 disposent déjà, ou disposeront d'une AMM européenne pour le traitement des MICI. L'obtention du remboursement en France et la détermination de leur positionnement par rapport aux autres drogues disponibles, seront alors discutées à l'occasion d'une négociation du prix auprès des pouvoirs publics à l'aune des résultats des dernières études. Dans un avenir plus ou moins proche, au vu de leur profil d'efficacité et de tolérance favorable, des évolutions dans leurs stratégies d'utilisation sont encore à attendre, comme l'induction en SC, l'administration per os avec une galénique adaptée, et de nouvelles associations avec d'autres biothérapies ou thérapies avancées.

MICI

Bibliographie

1. Alsoud D, Verstockt B, Fiocchi C, Vermeire S. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6:589–95.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359:1541–9.
3. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6:1002–14.
4. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnewald S, Reid S, 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; 68:814–28.
5. Vuyyuru SK, Shackelton LM, Hanzel J, Ma C, Jairath V, Feagan BG. Targeting IL-23 for IBD: Rationale and Progress to Date. *Drugs.* 2023; 83 :873–891.
6. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006; 314:1461–3.
7. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Investig.* 2006; 116:1310–6.

8. Karaboga İ, Demirtas S, Karaca T. Investigation of the relationship between the Th17/IL-23 pathway and innate-adaptive immune system in TNBS-induced colitis in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2017; 20:870–9.
9. Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S, Pallier A, Altare F, Casanova JL. IL-12 and IFN-gamma in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol*. 1999 ; 11:346–51.
10. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002 ;168 :5699–708.
11. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005; 201:233–40.
12. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med*. 1995; 182:1281–90.
13. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, Smith CL, Byrne FR, Fiorino M, et al. Differential roles for interleukin-23 and interleukin-17 in intestinal immunoregulation. *Immunity*. 2015; 43:739–50.
14. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity*. 2006; 25:309–18.
15. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012; 61:1693–700.
16. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:1946–60.
17. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381:1201–14.
18. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017; 376:1551–60.
19. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panes J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017; 389:1699–709.
20. Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology*. 2017; 153:77–86.
21. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2022; 162:495–508.
22. Atreya R, Abreu MT, Krueger JG, et al. P165 Guselkumab binding to CD64b IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *J Crohns Colitis* 2024 ;18(Suppl 1): i470.
23. Bourgonje AR, Ungaro RC, Mehandru S, Colombel JF. Targeting the Interleukin 23 Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2025; 168:29–52.
24. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panes J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology*. 2022; 162:1650–64.
25. D'Haens G, Rubin DT, Panes J, Gonzalez S, Chan D, Johanns J, et al. The effect of guselkumab induction therapy on endoscopic outcome measures in patients with moderately to severely active Crohn's disease: week 12 results from the phase 2 GALAXI 1 study. *Gastroenterology*. 2021 ;160:S-91.
26. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022; 399:2015–30.
27. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022; 399:2031–46.
28. Fumery M, Defrance A, Roblin X, Altwegg R, Caron B, Hébuterne X, et al. Long-term outcome of risankizumab in Crohn's disease: a real-world GETAID study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024.
29. Haute Autorité de santé. Maladie de Crohn. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501627/fr/skyrizi-risankizumab-maladie-de-crohn
30. Jairath V et al. OP35 Efficacy of mirikizumab in comparison to ustekinumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the phase 3 VIVID 1 study. *J Crohn's Colitis* 2024;18: Supplement_1: i62-i64.
31. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020 ;158 :537–49.
32. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2023; 388:2444–55.
33. Haute Autorité de santé. Rectocolite hémorragique. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497164/fr/omvoh-mirikizumab-rectocolite-hemorragique
34. Dignass A, Rubin D, Bressler B, Huang KH, Shipotofsky N, Germinaro M, et al. The efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: phase 2b QUASAR study results through week 12. *J Crohns Colitis*. 2022;16: i025-i26.
35. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipotofsky N, Yarandi SS, Huang KHG et al. QUASAR Study Group. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet* 2024 17:140–67. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01927-5.
36. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, 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 :307–20.
37. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2024; 332 :881–97.
38. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity*. 2015; 43:727–38.
39. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res*. 2019; 2019:2546161.
40. Singh S, Singh S, Thangaswamy A, Thangaraju P, Varthy SB. Efficacy and safety of Risankizumab in moderate to severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021;34: e14487.
41. Gordon KB, Lebwohl M, Papp KA, Bacheler H, Wu JJ, Langley RG, et al. Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022; 186:466–75.

- 42.** Ferrante M, Feagan BG, Panes J, Baert F, Louis E, Dewit O, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab treatment in patients with Crohn's disease: results from the phase 2 open-label extension study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15:2001–10.
- 43.** Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:613–23.
- 44.** Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76:405–17.
- 45.** Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76:418–31.
- 46.** Reich K, Gooderham M, Thaci D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394:576–86.
- 47.** Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022; 399 :2200–11.
- 48.** Peyrin-Biroulet L, Casey Chapman J, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2024; 391:213–223.
- 49.** Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2023 ; 72 :264–74.

5

Les cinq points forts

- À la différence de l'ustekinumab qui cible la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, 3 anticorps ciblant la sous unité p19 sélective de l'IL-23 (risankizumab, guselkumab, mirikizumab) ont été développés dans les MICI.
- Le risankizumab, le guselkumab et le mirikizumab ont démontré leur efficacité pour induire et maintenir une rémission clinique dans la maladie de Crohn et la RCH en poussée.
- Le risankizumab a obtenu une AMM dans la maladie de Crohn et est en attente de son remboursement en deuxième ligne de biothérapie.
- Le mirikizumab a obtenu une AMM dans la RCH et est en attente de son remboursement en troisième ligne de biothérapie.
- Le profil de tolérance et d'innocuité des anti-IL-23 est satisfaisant.



Optimiser une biothérapie avant de conclure à son échec

 Xavier TRETON

 Institut des MICI, Groupe Hospitalier Privé Ambroise Paré-Hartmann, 25-27 Bd Victor Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine (France)
 xavier.treton@institutdesmici.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir optimiser une biothérapie (intensification/combothérapie) en fonction des objectifs à atteindre
- Connaître les modalités et les délais d'évaluation d'une optimisation de biothérapie
- Connaître les résultats d'efficacité et le profil de tolérance d'une optimisation de biothérapie
- Connaître les situations cliniques après optimisation justifiant un changement de traitement avancé

LIENS D'INTÉRÊTS

Recherches cliniques : Janssen, Roche, Celltrion, Lilly
 Advisory Boards : Janssen, alphasigma, Dr Falk, Abbvie, MSD, Galapagos, Lilly
 Cours, formations : Janssen, alphasigma, Dr Falk, Abbvie, MSD, Takeda, Amgen, Lilly
 Participations : Thabor Therapeutics

MOTS-CLÉS

Infliximab ; adalimumab ; golimumab ; ustekinumab ; vedolizumab ; IL-23, pharmacocinétique ; optimisation ; perte de réponse.

ABRÉVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
 IFX : infliximab
 ADA : adalimumab
 MC : maladie de Crohn
 RCH : rectocolite hémorragique
 TDM : therapeutic drug monitoring
 IV : intra-veineuse
 VDZ : vedolizumab
 IL : interleukine

MICI

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent des défis thérapeutiques complexes en raison de l'hétérogénéité de réponse des patients vis-à-vis des différentes classes médicamenteuses et d'objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux comme la cicatrisation muqueuse et, probablement bientôt, transmurale (MC) ou histologique (RCH). Dans ce contexte, en cas de réponse partielle ou d'un échappement secondaire à un traitement, il est souvent difficile de choisir entre son optimisation ou un changement de molécule (« swap »). De plus, il faut distinguer

l'intérêt d'optimiser un traitement dans sa période d'induction, où en situation de perte de réponse dans la période d'entretien de la rémission. Ces décisions tiennent bien évidemment compte des objectifs thérapeutiques à atteindre, définis pour chaque patient au cas par cas. Pour cela, il est important de connaître les modalités des optimisations des principales biothérapies et les chances de succès de ces adaptations thérapeutiques. Les petites molécules ne seront pas abordées dans cette revue. Soulignons que les modalités pratiques des optimisations sont majoritairement réalisées hors du champ des autorisations de mises sur le marché (AMM) et sont, le plus souvent, inspirées de données issues d'études en vie réelle et non d'études pivotales visant à l'enregistrement des traitements.

Optimisation thérapeutique durant la période d'induction

Dans un premier temps, il est important de définir si un patient est non répondeur primaire au traitement choisi ou s'il est répondeur partiel puis d'évaluer l'intérêt d'une optimisation pour améliorer les chances de réponse. Le tableau 1 récapitule les délais usuels retenus pour qualifier la non-réponse à un biomédicament. En pratique clinique courante, l'objectif thérapeutique visé au terme de la période d'induction est la réponse clinique, correspondant généralement à une diminution de 50 % des symptômes.

Tableau 1 : Délais pour définir la non-réponse primaire en induction

Biomédicament	Délai de non-réponse primaire (en semaines)
Infliximab	Semaine 14
Adalimumab	Semaine 8 dans la maladie de Crohn Entre la semaine 12 et la semaine 16 dans la RCH
Golimumab	Semaine 10
Vérolizumab	Semaine 14 (possibilité de perfusion supplémentaire à la semaine 10)
Ustekinumab	Semaine 16
Mirikizumab	Semaine 12-possibilité de prolonger à 24 semaines l'induction
Risankizumab	Semaine 12
Guselkumab	Semaine 12

Les anti-TNF

Les anti-TNF sont la classe de biomédicaments pour laquelle nous disposons des données les plus nombreuses. Pour l'infliximab (IFX), l'induction est réalisée par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 (avec la possibilité d'un relais par voie sous-cutanée après la seconde perfusion). La non-réponse primaire à l'IFX est généralement définie par l'absence de réponse clinique à la semaine 14. Le taux d'échec primaire sous IFX dans les essais pivots était de 30 % dans la maladie de Crohn (1) et la RCH (2) et inférieur pour une maladie de Crohn dans les études en vie réelle [entre 11 % et 24 % (3, 4)]. Dans la RCH, les études pivots ACT1 et ACT2 n'ont pas montré de bénéfice clinique à faire une induction d'emblée à 10 mg/kg (2). Même dans un contexte de colite aiguë grave, l'essai contrôlé randomisé récent PREDICT-UC (5), n'a pas montré de différence significative entre une induction optimisée et/ou intensifiée et une induction classique (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6), excepté dans le sous-groupe des patients dont l'albuminémie était inférieure à 25 g/L. En revanche, l'utilisation dès l'induction d'une combothérapie avec un immunosupresseur (azathioprine ou méthotrexate) a été montrée comme efficace à réduire le taux d'échec primaire (6, 7) dans la RCH et la MC. Enfin dans la MC de diagnostic récent, l'essai PROFILE a confirmé que l'introduction précoce d'une combothérapie par IFX et azathioprine (« top down ») permettait d'obtenir des

taux de rémission sans corticoïdes à un an de 79 % vs. 15 % pour une stratégie « step-up » (IC95 % 57-72 ; p<0,0001). Il y avait moins d'événements indésirables (poussées de la maladie et chirurgie) et d'événements indésirables graves dans le groupe « top-down » que dans le groupe « step-up » (8).

Concernant l'adalimumab, l'échec est souvent défini à la semaine 8 pour la MC et aux semaines 12 à 16 pour la RCH après un schéma d'induction classique par voie sous-cutanée à 160 mg/80 mg et 40 mg aux semaines 0, 2 et 4. Comme pour l'infliximab, un schéma d'induction d'emblée optimisé ou intensifié (160 mg aux semaines 1, 2 et 3) n'a pas montré d'amélioration du taux de réponse dans les études SERENE (Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Drug Regimens) par rapport à une induction classique, dans la MC (9) comme dans la RCH (10).

Le golimumab est le troisième anti-TNF, ayant obtenu son AMM uniquement dans la RCH. L'échec primaire de cette molécule se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 10. Contrairement à l'adalimumab, le poids influence le schéma d'induction qui est de 200 mg/100 mg/50 mg, respectivement aux semaines 0, 2 et 6 chez les patients pesant moins de 80 kg, et de 200 mg /100 mg /100 mg chez les patients ayant un poids supérieur à 80 kg. Il n'existe pas de données concernant l'optimisation du golimumab en induction, même si, comme pour les autres anti-TNF, les patients non répondeurs ont des taux sériques plus bas que les répondeurs (11). Il est effectivement montré pour l'ensemble des anti-TNF que les réponses cliniques et endoscopiques sont associées à des taux sanguins de biomédicaments plus élevés que chez les non-répondeurs. Cependant, pour l'heure, nous manquons de données pour recommander un usage proactif des dosages de médicaments pour adapter les posologies des biothérapies en période d'induction (cf. *infra*).

Les autres biothérapies

Le vedolizumab est une thérapie anti-intégrine (anti-alpha4-beta7) utilisée dans les MCI, ayant obtenu son remboursement en première ligne dans la RCH et en seconde ligne dans la MC. Le traitement d'induction est intraveineux et suit un schéma indépendant du poids, de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6. La non-réponse primaire se définit par une absence de réponse clinique à la semaine 14 que ce soit pour la maladie de Crohn ou la RCH, au moment de la première perfusion d'entretien. Chez les patients toujours symptomatiques à la semaine 10, une perfusion de rattrapage est cependant envisageable avant une nouvelle évaluation à la semaine 14, ce qui correspond à une induction optimisée. Dans les études en vie réelle, 50 % des patients étaient considérés comme répondeurs au vérolizumab sans corticoïdes à la semaine 14. L'essai ENTERPRET, ouvert, randomisé et contrôlé, a inclus 278 patients atteints de RCH modérée à sévère avec une clairance élevée du médicament à la semaine 5 (concentration sérique <50 µg/mL) et une non-réponse au traitement standard par vedolizumab à la semaine 6 (12). À la semaine 6, les patients éligibles ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit un traitement standard (300 mg toutes les 8 semaines), soit une optimisation des doses (600 mg à la semaine 6, puis 300 mg toutes les 4 semaines ou 600 mg toutes les 4 semaines, en fonction de la concentration sérique à la semaine 5). Le critère principal était l'amélioration endoscopique à la semaine 30.

À partir de la semaine 6, 108 patients ont reçu le traitement à dose standard ($n=53$) ou optimisée ($n=55$). À la semaine 30, 10 patients (18,9 %) ayant reçu la dose standard ont présenté une amélioration endoscopique contre 8 patients (14,5 %) ayant reçu la dose optimisée. Cinq patients (9,4 %) sous traitement standard et cinq patients (9,1 %) sous traitement optimisé étaient en rémission clinique à la semaine 30. Une réponse clinique a été observée chez 17 patients (32,1 %) du groupe standard et 17 patients (30,9 %) du groupe optimisé. Il ne semble donc pas utile d'optimiser les doses de vedolizumab après la semaine 6 chez les répondeurs partiels en cours d'induction.

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal anti-interleukines 12 et 23 autorisé en seconde ligne de biothérapie dans la MC et la RCH. Dans les deux maladies, l'induction repose sur une perfusion intraveineuse unique adaptée au poids du patient (260 mg si < 55 kg, 390 mg entre 55 et 85 kg et 520 mg si > 85 kg), puis l'entretien est réalisé par voie sous-cutanée à la dose de 90 mg à 8 semaines puis toutes les 8 ou 12 semaines ensuite. La non-réponse primaire se définit comme l'absence de réponse clinique à la semaine 16. Dans l'essai UNITI, la moitié des patients avec MC non répondeurs cliniques à la semaine 8 étaient répondeurs à la semaine 16, suggérant que ce traitement peut agir lentement (13). Une série rétrospective française (étude MUST) suggère que l'optimisation d'emblée à 4 semaines à partir de l'induction IV chez des patients avec MC sévère était associée à de meilleurs taux de rémission clinico-biologique, mais non endoscopique, à un an (14).

Les anti-IL23 ne sont pas encore disponibles au moment de rédiger cette mise au point. Notons que dans l'essai pivot d'enregistrement du mirikizumab dans la RCH (programme LUCENT), les patients non répondeurs à la semaine 12 après 3 perfusions IV d'induction de 300 mg toutes les 4 semaines, recevaient une prolongation d'induction selon des modalités équivalentes jusqu'à la semaine 24. Ainsi, près de la moitié des patients non répondeurs à la semaine 12 avait une réponse clinique tardive à la semaine 24 (15).

Dans les MICI, les taux de rémission clinique après la période d'induction restent décevants pour la plupart des biothérapies, avoisinant les 30-40 % dans les essais contrôlés. Des stratégies testant des associations de biothérapies utilisant des cibles différentes (anti-TNF+ anti-IL23, ou inhibiteur de JAK+ biothérapie), ainsi que des anticorps bispécifiques, sont des pistes prometteuses d'optimisation des traitements d'induction (16).

Optimisation thérapeutique durant la période d'entretien

La perte de réponse durant le traitement d'entretien est une situation fréquente qui doit faire choisir entre optimiser le traitement en cours, ou changer de classe thérapeutique. La définition de la perte de réponse, ou de la réponse insuffisante, est discutée au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques, plus ou moins ambitieux, que l'on a fixés pour chaque patient. Pour cela les modalités d'optimisation de chaque famille de traitements et les résultats de cette optimisation doivent être connus pour décider au mieux.

Les anti-TNF

Sous IFX, la perte de réponse est estimée à 10-15 % par an chez les patients répondeurs (17). L'optimisation de l'IFX IV peut en être faite en majorant la dose (classiquement à 10 mg/kg) et/ou en raccourcissant les intervalles entre les perfusions (toutes les 4 ou 6 semaines au lieu de 8 semaines en cas d'effet de fin de dose) et/ou en ajoutant un immunosuppresseur chez les patients en monothérapie. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre le raccourcissement d'intervalle et l'augmentation de dose (18), avec une réponse clinique précoce après adaptation observée entre 60 et 70 % des cas (1, 18). En pratique, l'optimisation maximale de l'IFX IV dépasse rarement 10 mg/kg toutes les 4 semaines. Une étude a comparé une réinduction IV (S0, S2 et S6) à une optimisation par raccourcissement des intervalles de perfusion, avec des résultats équivalents et une analyse médico-économique plus favorable à la stratégie de réinduction (19). Depuis l'arrivée de l'IFX sous-cutané, dont la pharmacocinétique est très différente de celle de l'IFX IV et permet d'obtenir des taux sanguins stables dans le temps, généralement supérieurs aux taux résiduels observés en cas d'administration IV, la question de l'optimisation de la forme sous cutanée se pose. L'essai contrôlé randomisé LIBERTY a permis d'analyser les résultats d'une optimisation à 240 mg toutes les 2 semaines chez 84 patients MC et 151 patients RCH ayant une perte de réponse secondaire à un traitement d'entretien par IFX 120 mg/14 j en sous-cutané (20). La réponse clinique et la rémission clinique étaient observées chez respectivement 60 % et 50 % des patients avec MC et dans une moindre mesure chez 50 % et 25 % des patients avec RCH. La question de savoir si en cas de perte de réponse à une forme IV, le passage à une forme sous-cutanée d'IFX, permet de récupérer une réponse clinique en changeant de profil pharmacocinétique, n'est pas encore résolue et demande des études supplémentaires. Pour l'instant, les données montrent qu'en cas d'utilisation d'une forme d'IFX sous-cutanée, le traitement concomitant par un immunosuppresseur n'apporte pas de bénéfice clinique prouvé, même si le risque immunogène est similaire à celui sous infliximab IV.

La perte de réponse secondaire sous adalimumab est évaluée à environ 20 % par an dans la maladie de Crohn et il est estimé que près de 50 % des patients traités par adalimumab pour une RCH nécessitent son optimisation (21). Sous adalimumab, les 2 possibilités sont d'optimiser soit à 40 mg par semaine, soit à 80 mg toutes les 2 semaines. Une série prospective française ayant comparé les deux modalités d'optimisation n'a pas trouvé de différence pharmacologique ou clinique entre les deux stratégies, cependant 60 % des patients avaient une préférence pour le schéma 80 mg toutes les 2 semaines (22). Dans l'étude CHARM, l'optimisation permettait d'obtenir une rémission clinique dans les 4 semaines chez 58 % des malades avec MC (23). Une étude rétrospective française a montré qu'après une première optimisation, il est possible de continuer à optimiser l'ADA jusqu'à 80 mg par semaine avec une réponse clinique dans plus de 50 % des cas, sans augmentation du risque de complications (24). Par ailleurs, notons que dans l'étude CALM, à l'origine de la stratégie « treat to target » qui visait à majorer le traitement pour obtenir une rémission clinique et biologique plutôt que clinique seule, 40 % des patients traités par ADA ont été optimisés afin d'obtenir ce résultat (25). Ceci suggère que

des objectifs thérapeutiques différents peuvent nécessiter des doses différentes.

Concernant le golimumab, dans une étude prospective multicentrique française incluant 47 patients avec une RCH active en perte de réponse sous golimumab, l'intensification de dose de golimumab s'accompagnait d'une réponse clinique et d'une réponse endoscopique chez 40 % des patients. Il n'y avait pas de relation entre les taux sériques de golimumab et la réponse à l'optimisation de dose (26). En pratique, certains centres majorent les doses jusqu'à 100 mg/14 jours, sans données disponibles sur les résultats de cette pratique.

Utilité des dosages d'anti-TNF pour guider l'optimisation

C'est pour la classe des anti-TNF que les données portant sur l'intérêt d'utiliser les dosages sanguins du biomédicament et des anticorps anti-médicament (nommé par l'anglais TDM pour « therapeutic drug monitoring ») sont les plus nombreuses. On distingue deux usages du TDM : 1) les dosages **proactifs**, consistant à mesurer systématiquement les taux afin d'adapter la posologie jusqu'à un taux thérapeutique cible censé améliorer les chances d'obtenir une rémission clinique et endoscopique, et 2) les dosages **réactifs**, utilisés en cas de perte de réponse pour guider le choix entre une optimisation ou un changement de classe.

Pour l'heure, les données disponibles ne permettent pas de recommander un usage proactif du TDM (27). Dans l'essai TAXIT, un total de 273 patients atteints de MCI avec une réponse stable au traitement d'entretien par infliximab ont été randomisés pour recevoir un ajustement de dose basé soit sur les concentrations sériques (TDM proactif), soit sur des critères cliniques (28). Dans les deux groupes, les doses ont été optimisées ou réduites pour atteindre un taux résiduel cible entre 3 et 7 µg/mL. Cette phase d'optimisation des doses a montré que chez les patients en rémission clinique, un taux résiduel < 3 µg/mL ou > 7 µg/mL était observé respectivement chez 29 % et 27 % des patients. Après un an, aucune différence significative dans la rémission clinique ou biologique n'a été observée entre le groupe basé sur des critères cliniques (66 %) et celui basé sur le TDM proactif (69 %). Cependant, le groupe bénéficiant du suivi proactif a présenté significativement moins de rechutes au cours du suivi (7 % contre 17 % ; p=0,018). Dans l'essai TAILORIX, 122 patients naïfs de biothérapie atteints de maladie de Crohn, traités par une combinaison d'induction avec infliximab et immu-

nosupresseurs, ont été randomisés après 14 semaines en trois groupes : 1) TDM1 : Intensification basée sur les caractéristiques cliniques, les biomarqueurs et les taux résiduels d'infliximab, avec des paliers d'optimisation de 2,5 mg/kg. 2) TDM2 : Intensification similaire avec des paliers de 5 mg/kg. Et 3) Groupe témoin : Intensification basée uniquement sur les caractéristiques cliniques (29). La dose d'infliximab a été ajustée pour maintenir un taux résiduel > 3 µg/mL. Aucun écart significatif dans la rémission clinique durable sans corticoïdes associée à une cicatrisation muqueuse (CDAI < 150 entre les semaines 22 et 54) n'a été observé entre les trois groupes (33 % dans TDM1, 27 % dans TDM2 et 40 % dans le groupe témoin ; p=0,50). Les deux études présentent des limites importantes dans leurs conceptions, ce qui réduit collectivement la force de leurs conclusions. Les résultats des deux études se concentrent sur la rémission clinique, mais d'autres aspects importants, tels que les coûts et l'immunogénicité, doivent également être pris en compte. Un essai pédiatrique a cependant suggéré qu'une utilisation précoce et proactive de la pharmacocinétique de l'adalimumab dans la maladie de Crohn serait associée un meilleur résultat puisque la rémission continue sans corticoïdes aux semaines 8 et 72 était de 87 % dans le groupe « dosages proactifs » contre 47 % dans le groupe « dosages réactifs » (p< 0,001) (30). Le tableau 2 récapitule les différents seuils de TDM identifiés associés aux objectifs thérapeutiques.

En revanche, l'usage de dosages réactifs, en cas de perte de réponse à l'IFX ou à l'adalimumab, est utile pour guider la décision thérapeutique, même si : 1) le délai d'obtention des résultats peut être long et bon nombre de médecins optimisent le traitement sans attendre les résultats et 2) le résultat clinique obtenu peut parfois être discordant de celui prédit par l'algorithme thérapeutique dicté par le TDM (cf. tableau 3).

Ainsi, des taux résiduels bas d'IFX (inférieurs à 5 µg/mL) (31) sans anticorps, se prêtent particulièrement bien à une approche thérapeutique consistant à optimiser la molécule, même si malgré une bonne efficacité précoce, seuls 40 % des patients maintiennent une réponse durable (18). En cas de taux résiduels bas avec des anticorps permanents élevés (perte de réponse immunogène), il est logique de changer d'anti-TNF (« switch »), ou alors de rajouter un immunosupresseur. L'ajout d'un immunosupresseur peut corriger la pharmacocinétique et permettre d'obtenir une réponse clinique dans 50 % des cas (32) mais l'action du traitement

Tableau 2 : Taux sanguins de biomédicaments cibles conseillés ou recommandés

Biomedicament	Induction	Post-induction	Entretien
Infliximab	conseillé Semaine 2 : 20–25 µg/mL Semaine 6 : 15–20 µg/mL	recommandé en "réactif" Semaine 14 : 7–10 µg/mL	recommandé en pro et réactif 5–10 µg/mL
Adalimumab	conseillé Semaine 4 : 8–12 µg/mL	Recommandé en "réactif" Semaine 12 : 8–12 µg/mL	Recommandé en pro et réactif 8–12 µg/mL
Golimumab	N/A	conseillé 3–7 µg/mL	conseillé 1–3 µg/mL
Vedolizumab	conseillé Semaine 6 : 33–37 µg/mL	conseillé Semaine 14 : 15–20 µg/mL	conseillé 15–20 µg/mL
Ustekinumab	N/A	conseillé Semaine 8 : 3–7 µg/mL	conseillé 1–3 µg/mL

Tableau 3 : Adaptation de la stratégie thérapeutique en fonction du TDM réactif en cas de perte de réponse à un anti-TNF

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

est parfois lente (jusqu'à 6 mois) et le taux d'anticorps anti-infliximab peut aussi guider le choix d'ajouter ou non un immunosupresseur (faible probabilité d'efficacité de cette option en cas de taux d'anticorps anti-infliximab élevés). Certains centres majorent également la dose d'anti-TNF afin de saturer les anticorps neutralisants. Un switch d'anti-TNF permet une réponse dans près de 80 % des cas (32), en privilégiant une combothérapie avec l'azathioprine qui est plus efficace que le switch en monothérapie en cas de perte de réponse immunogène (33). Il est à noter que sous IFX, l'apparition d'anticorps permanent est particulièrement importante la première année de traitement si ce dernier est utilisé en monothérapie (34). En cas de taux résiduels élevés sans anticorps (perte de réponse non immunogène), l'optimisation ne sera efficace que dans 20 % des cas, et un changement de classe thérapeutique (swap) sera privilégié et associé à une réponse clinique dans près de 80 % des cas (35).

En cas de perte de réponse sous adalimumab, le TDM réactif peut également être utile, avec des taux résiduels seuils retenus entre 5 et 10 µg/mL (36). Comme avec l'infliximab, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab survient le plus souvent au cours de la première année de traitement chez les patients en monothérapie. L'utilisation concomitante d'un immunosupresseur avec l'adalimumab permet de limiter cette immunogénicité (37), et semble nécessaire si l'adalimumab est prescrit après échec de l'IFX.

Situation particulière : Maladie de Crohn fistulisante périanale

Chez les patients atteints de MC fistulisante périanale, de meilleurs résultats ont été associés à des taux résiduels d'anti-TNF plus élevés. Une étude a révélé que les patients dont la fistule avait cicatrisé présentaient des taux d'IFX plus élevés (15,8 mg/ml) pendant l'entretien que ceux dont les fistules étaient actives de manière persistante (4,4 mg/ml, P<0,0001) (38). Des données rétrospectives similaires ont également été publiées chez des patients traités par ADA (cicatrisation de la fistule : 12,6 contre 2,7 mg/mL, P< 0,01 ; fermeture de la fistule : 14,8 contre 5,7 mg/mL, P< 0,01) (39). Cependant aucun essai prospectif n'a pour l'heure validé une stratégie pro-active d'adaptation des doses à un seuil thérapeutique sanguin pour améliorer la cicatrisation des fistules anales. En pratique, dans la situation de maladie de crohn anopérinéale fistulisante, on vise des taux supraphérapeutiques (supérieurs à 10 mg/mL).

Les autres biothérapies

La perte de réponse secondaire au traitement se définit comme un échappement clinique survenant après la semaine 14 : celle-ci est estimée à 10 % par an (40). Dans une série du GETAID rapportant le suivi sur 3 ans de 294 malades, 58,7 % des patients suivis pour une maladie de Crohn, et 52,1 %

des patients suivis pour une RCH ont dû avoir une optimisation du traitement en passant d'une perfusion de 300 mg toutes les 8 semaines à une perfusion de 300 mg toutes les 4 semaines (39). Dans les études de suivi au long cours du programme GEMINI, les taux de réponse et de rémission à l'optimisation toutes les 4 semaines étaient respectivement de 41 % et 28 % (41). Dans une méta-analyse reprenant 10 études dans lesquelles la plupart des patients traités par VDZ avaient déjà été exposés aux anti-TNF, une proportion importante de patients atteints de maladie de Crohn (47,9 pour 100 années-patients) ou de rectocolite hémorragique (39,8 pour 100 années-patients) perdait la réponse au védolizumab en traitement d'entretien. L'intensification des doses de VDZ permettait de rétablir la réponse chez environ 54 % des patients en échappement secondaire (42). Concernant l'utilisation d'immunosupresseurs en combothérapie avec le VDZ, la majorité des études ne montre pas de bénéfice clinique clair. Cependant une étude récente communiquée sous forme de résumé a rapporté une cohorte rétrospective monocentrique ayant évalué l'effet de l'azathioprine sur la persistance du traitement par védolizumab chez des patients atteints de MC et de RCH. Les données de 142 patients (64 avec RCH et 78 avec MC), tous préalablement exposés à au moins un traitement anti-TNF ont été analysées. Les résultats montrent que l'ajout d'azathioprine augmente significativement la persistance du traitement par védolizumab dans la MC, mais n'a aucun impact sur la persistance dans la RCH (43). L'efficacité d'un passage à une administration sous-cutanée hebdomadaire après échec d'un traitement bihebdomadaire a été évaluée dans l'étude VISIBLE 1 et son extension en ouvert (OLE). Parmi les patients ayant bénéficié d'une escalade de dose (54 patients au total), 27,1 % ont retrouvé une rémission clinique après 16 semaines, et seulement 10,8 % étaient en rémission après 48 semaines (44). Les dosages sanguins de VDZ ne sont pas utilisés en pratique courante.

Concernant l'ustekinumab, en cas de perte de réponse chez les patients traités toutes les 12 semaines, la première étape d'optimisation est de passer à un rythme de 8 semaines. L'étude POWER a randomisé des patients avec MC en perte de réponse à l'ustekinumab (90 mg toutes les 8 semaines) pour recevoir une perfusion IV de réinduction ou une perfusion de placebo, les deux bras poursuivant ensuite les injections sous-cutanées à la dose de 90 mg toutes les 8 semaines. L'étude était négative concernant le critère de jugement principal (réponse clinique à la semaine 16), même si la réinduction IV était bénéfique dans le sous-groupe des patients exposés à au moins une biothérapie avant l'ustekinumab (45). Une cohorte rétrospective du GETAID a rapporté les résultats d'une optimisation à toutes les 4 semaines de patients traités pour une maladie de Crohn, avec une réponse clinique dans 61 % des cas et une rémission clinique dans 31 % des cas (46). Une méta-analyse de 15 études de cohortes portant sur 925 patients avec MC ayant eu une optimisation de la dose

d'ustekinumab ou une réinduction IV, montre que 55 % des patients ont obtenu une réponse clinique, 61 % une réponse endoscopique et 29 % une rémission endoscopique (47). Dans la pratique clinique courante, la plupart des équipes optimisent le traitement toutes les 4 semaines, même si ce dosage est hors AMM, avec ou sans une réinduction IV préalable. Dans la RCH, une étude en vie réelle portant sur 108 patients traités par ustekinumab en 2^e ou 3^e ligne, 44 % avaient une perte de réponse. Parmi eux, l'optimisation du traitement toutes les 4 ou 6 semaines, permettait de récupérer une rémission clinique sans corticoïdes à 16 semaines chez plus de 50 % des patients (48). Pour l'heure, il n'existe pas de donnée suggérant l'intérêt d'associer un immunosuppresseur à l'ustekinumab pour majorer son efficacité.

Les modalités et les résultats de l'optimisation des anti-IL23 sont à venir et pour l'heure insuffisantes.

Optimiser le traitement ou changer de classe ?

Jusqu'à récemment, la pauvreté de l'arsenal thérapeutique des MCI poussait à une optimisation maximale des traitements avant de changer de classe thérapeutique. Aujourd'hui les stratégies thérapeutiques sont complexes et il faut s'interroger sur le meilleur choix entre optimiser ou changer de ligne de traitement. Ce choix dépend de nombreux facteurs comme la sévérité de la maladie, le besoin d'une réponse rapide ou non, en cas de maladie moins sévère, le nombre de lignes antérieures, les comorbidités du patient et les caractéristiques des traitements disponibles en termes d'efficacité et de sécurité. Il s'agit d'une décision souvent complexe, qui doit faire l'objet d'une discussion ouverte avec le patient. Pour l'heure, il n'existe pas d'étude comparant l'optimisation d'un traitement ou un « swap ». En revanche, de plus en plus de données issues de séries en vie réelle convergent vers le fait qu'en cas d'échec d'un anti-TNF (optimisé) dans la maladie de Crohn lumineuse, un swap offre plus de chances de succès qu'un « switch » pour un autre anti-TNF (concept du « cycling ») (48). Cette question reste ouverte concernant la maladie de Crohn fistulisante.

Conclusion

Les schémas thérapeutiques d'induction des principales biothérapies sont bien adaptés pour la plupart des patients et leur optimisation ne semble pas réduire le taux de non-réponse primaire, sauf à envisager prochainement des combiothérapies en induction. En revanche, la perte de réponse est une situation fréquente qui intéresse plus fréquemment les anti-TNF que les autres biothérapies. Dans cette situation, l'optimisation secondaire des biothérapies permet dans plus de 50 % des cas de récupérer une réponse clinique. Cependant, les taux de rémission et de cicatrisation muqueuse, correspondant aux objectifs thérapeutiques actuels, sont soit plus modestes, soit moins connus. Pour les anti-TNF, les dosages des taux sanguins du biomédicament et des anticorps anti-médicament peuvent guider

les modalités d'optimisation qui sont variées entre un changement de molécule ou l'augmentation de dose et/ou l'ajout d'un immunosuppresseur. Pour les autres classes de biomédicaments (vedolizumab, ustekinumab), les données actuelles ne supportent pas l'optimisation par l'ajout d'un immunosuppresseur, mais le rapprochement des doses IV ou sous-cutanées permet de récupérer une réponse clinique chez près d'un patient sur deux. Les données manquent encore concernant les anti-IL23.

Références

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359:1541–9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76. doi: 10.1056/NEJMoa050516
3. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58:492–500. doi: 10.1136/gut.2008.155812
4. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:341–53. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3
5. Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, et al. Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:981–96. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00200-0
6. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392–400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
7. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014;146:681–688.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024
8. Noor NM, Lee JC, Bond S, 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*. 2024;9:415–27. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7
9. D'Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EV, et al. Higher vs. Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens and Two Maintenance Strategies: Randomized SERENE CD Trial Results. *Gastroenterology*. 2022;162:1876–90. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.044
10. Panés J, Colombel J-F, D'Haens GR, et al. Higher vs. Standard Adalimumab Induction and Maintenance Dosing Regimens for Treatment of Ulcerative Colitis: SERENE UC Trial Results. *Gastroenterology*. 2022;162:1891–910. doi: 10.1053/j.gastro.2022.02.033
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85–95. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048
12. Jairath V, Yarur A, Osterman MT, et al. ENTERPRET: A Randomized Controlled Trial of Vedolizumab Dose Optimization in Patients With Ulcerative Colitis Who Have Early Nonresponse. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1077–1086.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2023.10.029
13. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:23–32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz110

- MICI**
14. Abdelmoula A, Chateau T, Hupe M, et al. P494 Impact of early optimization of ustekinumab on mid-term targets in severe Crohn's disease: THE MUST study. *J Crohns Colitis*. 2023;17:i1625–i1625. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0624
 15. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023;388:2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940
 16. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. 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;8:307–20. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00427-7
 17. Gisbert JP, Panés J. Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–7. doi: 10.1038/ajg.2008.88
 18. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab: Efficacy of infliximab dosing once in 6 weeks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:349–57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04523.x
 19. Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, et al. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:280–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx144
 20. Hanauer SB, Sands BE, Schreiber S, et al. Subcutaneous Infliximab (CT-P13 SC) as Maintenance Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Two Randomized Phase 3 Trials (LIBERTY). *Gastroenterology*. 2024;167:919–33. doi: 10.1053/j.gastro.2024.05.006
 21. Billiou V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of Response and Need for Adalimumab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:674–84. doi: 10.1038/ajg.2011.60
 22. Paul S, Williet N, Nancey S, et al. No Difference of Adalimumab Pharmacokinetics When Dosed at 40 mg Every Week or 80 mg Every Other Week in IBD Patients in Clinical Remission After Adalimumab Dose Intensification. *Dig Dis Sci*. 2021;66:2744–9. doi: 10.1007/s10620-020-06567-x
 23. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041
 24. Bouguen G, Laharie D, Nancey S, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab 80 mg Weekly in Luminal Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1047–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000359
 25. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multi-centre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390:2779–89. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7
 26. Fumery M, Nancey S, Filippi J, et al. Effectiveness of golimumab intensification in ulcerative colitis: A multicentric prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Jun;57(11):1290–1298.
 27. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
 28. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320–1329.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
 29. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1343–1351.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004
 30. Assa A, Matar M, Turner D, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157:985–996. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.003
 31. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1079–87. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.032
 32. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:444–7. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.020
 33. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69:1206–12. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319758
 34. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63:1258–64. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259
 35. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835–857.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.031
 36. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1324–32. doi: 10.1111/apt.12968
 37. Dulai PS, Siegel CA, Colombel J-F, et al. Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. 2014;63:1843–53. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307126
 38. Yarur AJ, Kanagalal V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:933–40. doi: 10.1111/apt.13970
 39. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, et al. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32:32–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000001561
 40. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:40–53. doi: 10.1111/apt.15294
 41. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;jjw177. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw177
 42. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:838–846.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.026
 43. Toruner M, Guvenir T, Er RE, et al. P401 Concomitant azathioprine treatment effects vedolizumab treatment persistence in Crohn's Disease but not in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2023;17:i531–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0531
 44. Sandborn W, Wolf D, D'haens G, et al. P510 Dose escalation of subcutaneous vedolizumab in patients with ulcerative colitis: A post hoc analysis of the VISIBLE trial data. *J Crohns Colitis*. 2020;14:S442–3. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.639
 45. Schreiber SW, Lee S, Van Der Woude CJ, et al. P436 Efficacy and safety of intravenous ustekinumab re-induction therapy in Crohn's disease patients with secondary loss of response to ustekinumab maintenance therapy: Week 16 results from the POWER trial. *J Crohns Colitis*. 2023;17:i564–6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0566

- 46.** Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15:222–7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jaa177
- 47.** Meserve J, Ma C, Dulai PS, et al. Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2728–2740.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.002
- 48.** Dalal RS, Esckilsen S, Barnes EL, et al. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multi-center Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2399–2401.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.028
- 49.** Zhuleku E, Antolin-Fontes B, Borsi A, et al. Real-world outcomes associated with switching to anti-TNFs versus other biologics in Crohn's Disease patients: A retrospective analysis using German claims data. *Ther Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221130554. doi: 10.1177/17562848221130554

5

Les cinq points forts

- Il n'y a pas d'intérêt démontré à optimiser les biothérapies lors de l'induction, à l'exception de l'infliximab chez les patients ayant une colite aiguë grave et une hypoalbuminémie (< 25 g/L).
- Le dosage pro-actif des taux sanguins d'anti-TNF n'est pour l'heure pas recommandé.
- En cas de perte de réponse à un anti-TNF, le dosage des taux sanguins d'anti-TNF et des anticorps anti-médicament peut aider à adapter la stratégie d'optimisation.
- En cas d'échappement thérapeutique immunogène à un anti-TNF, la prescription d'un autre anti-TNF, si elle est choisie, doit être associée à un immunosuppresseur.
- En cas de perte de réponse à une biothérapie, son optimisation permet de récupérer une réponse thérapeutique chez près d'un patient sur 2.

Détection et traitement de la dysplasie colorectale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

 **Lucine VUITTON**

 Service de Gastroentérologie et endoscopie digestive, UMR 1098, CHRU Besançon, Université de Franche-Comté 3 Bd Alexandre Fleming, 25030 Besançon (France).

 lvuitton@chu-besancon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les particularités de la dysplasie associée aux MICI
- Connaître les situations à risque
- Connaître les modalités pratiques de dépistage
- Savoir reconnaître les lésions élémentaires à risque et connaître leur traitement
- Connaître les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Pas de lien d'intérêt pour cet article

MOTS-CLÉS

Dysplasie, MICI, coloscopie

ABRÉVIATIONS

CCR : cancer colorectal

CSP : cholangite sclérosante primitive

HD : haute définition

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : rectocolite hémorragique

Introduction

L'avènement des moyens de surveillance non invasif dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) a permis de diminuer le recours à la coloscopie pour déterminer la réponse aux traitements. Néanmoins la pratique de la coloscopie dans cette population reste indispensable pour le dépistage de la dysplasie colorectale et nécessite de connaître ses indications et ses modalités de réalisation qui conditionnent son efficacité.

L'enjeu pour le gastroentérologue est d'une part de sélectionner et prioriser les patients selon leur niveau de risque et

d'autre part de définir les modalités pratiques de réalisation du dépistage. L'essor récent des techniques endoscopiques de résection fait évoluer le traitement des lésions dysplasiques avec plus de recours à des résections endoluminales moins invasives que la chirurgie, qui doivent néanmoins être suivies d'une surveillance adaptée et serrée.

Particularités de la dysplasie associée aux MICI

Les patients atteints d'une MICI colique, rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn (MC) de topographie colique

(L2 ou L3 de la classification de Montréal), ont un risque augmenté de cancer colorectal (CCR) au cours de la vie. Le risque global de cancer colorectal chez les patients atteints de MICI est multiplié par 2,5 par rapport à la population non MICI (1). Dans une méta-analyse de données en population, le risque de CCR a été estimé à 1 % après 10 ans, 3 % après 20 ans et 7 % après 30 ans (1). Les patients atteints de MICI ont un « double » risque de CCR : les lésions pré néoplasiques coliques rencontrées dans les MICI peuvent être comme en population générale des adénomes ou des polypes festonnés de type sporadiques, siégeant au sein des lésions inflammatoires ou en zone saine ; et/ou il peut également s'agir de lésions de dysplasie inflammatoire qui peuvent se développer dans des zones inflammatoires, ou anciennement inflammatoires. Ces dernières ont été étudiées d'un point de vue histologique et génétique. Des caractéristiques histologiques spécifiques ont été décrites, appelées « dysplasie non conventionnelle », incluant la dysplasie mucineuse, les lésions festonnées, la dysplasie avec différenciation des cellules de Paneth et la dysplasie avec déficit en cellules caliciformes (2). Pour finir, les altérations génétiques observées dans les tumeurs CR issues de patients MICI sont différentes des tumeurs sporadiques avec notamment des mutations somatiques des gènes APC et KRAS moins fréquentes dans les CRC associés aux MICI que dans les CRC sporadiques (3) et des mécanismes distincts de dysrégulation de la voie WNT orientent les MICI-CR vers un sous-type de tumeur mésenchymateuse.

La coloscopie est actuellement le seul moyen de dépistage de la dysplasie colorectale et a démontré son efficacité pour réduire la survenue de cancer colorectal (4, 5). Il a été observé au cours des dernières années une diminution de l'incidence des CCR dans les populations de MICI, potentiellement du fait d'un meilleur contrôle de l'inflammation colorectale et d'une meilleure surveillance coloscopique des patients à risque. Néanmoins ce dépistage est difficile en pratique et impacté par les facteurs suivants : côlon cicatriciel et/ou sténose, pseudo polypes parfois innombrables, lésions inflammatoires actives, les lésions de dysplasie inflammatoire peuvent présenter un aspect macroscopique différent et atypique par rapport à la néoplasie sporadique. Pour finir, la répétition des coloscopies peut limiter l'observance au programme de dépistage chez certains patients. Ainsi, une étude publiée récemment montre que les cancers survenant dans les 3 ans après une coloscopie, ce qui correspond à la nouvelle définition des cancers d'intervalle, sont 6 fois plus fréquents qu'en population générale, représentant près de 30 % des CCR dépistés chez les MICI (6). Ceci illustre la nécessité de s'améliorer dans cette population spécifique.

Situations à risque et modalités de dépistage

Les facteurs de risque de néoplasie colique, identiques à la population générale et spécifiquement liés à l'inflammation (7-10), sont résumés dans le tableau 1. Une attention particulière doit être portée aux patients atteints d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) qui présentent un risque trois fois plus élevé de CCR par rapport à une MICI sans CSP (11).

Les recommandations françaises concernant le rythme de dépistage selon les facteurs de risque ont été publiées en 2022 et sont basées sur une revue des données issues de la littérature en privilégiant les meilleurs niveaux de preuve (12). La figure 1 synthétise ce consensus. Il est recommandé de réaliser une coloscopie de dépistage 6 à 8 ans après les premiers symptômes de la MICI quelle que soit son extension cumulée, à l'exception des patients qui ont une CSP qui doivent être dépistés dès le diagnostic de CSP, quel que soit l'âge de la MICI. Les patients qui présentent un très haut risque de CCR – antécédent personnel de dysplasie de bas grade (hors adénome sporadique), sténose colique, cholangite sclérosante primitive – doivent avoir une coloscopie de dépistage annuelle. Les patients qui ont au moins deux facteurs de risque intermédiaire parmi les suivants : pancolite, persistance d'une activité inflammatoire histologique ou endoscopique, antécédent familial de cancer colorectal avant 50 ans et présence de pseudopolypes inflammatoires doivent avoir une coloscopie de dépistage dans les **1 à 3 ans**. Chez les patients qui ont un seul ou aucun facteur de risque intermédiaire, il est proposé une coloscopie tous **3 à 5 ans**. Il n'y a pas d'indication à un dépistage endoscopique spécifique de du CCR en cas de RCH limitée au rectum (E1) et en cas de MC limitée à l'intestin grêle (L1), après s'être assuré de l'absence d'extension à la première coloscopie proposée à 6-8 ans du diagnostic. Ces patients doivent néanmoins avoir des coloscopies à partir de 50 ans pour le dépistage classique qui ne peut pas être réalisé par test de détection de sang dans les selles en raison de la MICI sous-jacente. Le consensus européen ECCO a pour sa part été actualisé en 2023 dans un article dédié aux cancers (14). Les recommandations concernant le dépistage de la dysplasie sont très proches des françaises puisqu'elles reposent également sur une revue de la littérature et des preuves disponibles. Quelques variantes existent néanmoins ; les patients à haut risque justifiant d'une surveillance annuelle sont définis par les caractéristiques suivantes : antécédents familiaux de CCR chez un parent au premier degré âgé de ≤ 50 ans et colite étendue avec inflammation active sévère, sténose ou

Tableau 1 : Facteurs de risque de néoplasie colorectale chez les patients atteints de MICI

Facteurs de risque identiques à la population générale	Facteurs de risque spécifiquement liés à l'inflammation
Age	Cholangite sclérosante primitive X3
Antécédents familiaux 1 ^{er} degré	Colite étendue
Sexe masculin	Age jeune au diagnostic
Mode de vie (tabac, alimentation, sédentarité)	Durée d'évolution de la MICI > 10 ans
Antécédent personnel de dysplasie	Inflammation macroscopique et microscopique
	Sténose
	Antécédent personnel de dysplasie

Figure 1 : Modalités de surveillance de la dysplasie par coloscopie des patients atteints de MCI. (12)

- **Patients avec au moins un facteur à haut risque → dépistage annuel**
CSP, sténose colique, dysplasie (hors adénome sporadique)
- **Patients avec au moins 2 facteurs de risque intermédiaires → dépistage / 1-3 ans**
Pancolite, persistance activité inflammatoire macro ou microscopique, antécédent familial de CCR < 50 ans, présence de pseudo-polypes
- **Patients avec 0 ou 1 facteur de risque intermédiaire → dépistage / 3-5 ans**
Pancolite, persistance activité inflammatoire macro ou microscopique, antécédent familial de CCR < 50 ans, présence de pseudo-polypes

dysplasie colique, CSP. Les facteurs de risque intermédiaires sont communs, hormis les pseudo-polypes qui ne sont pas retenus par ces recommandations.

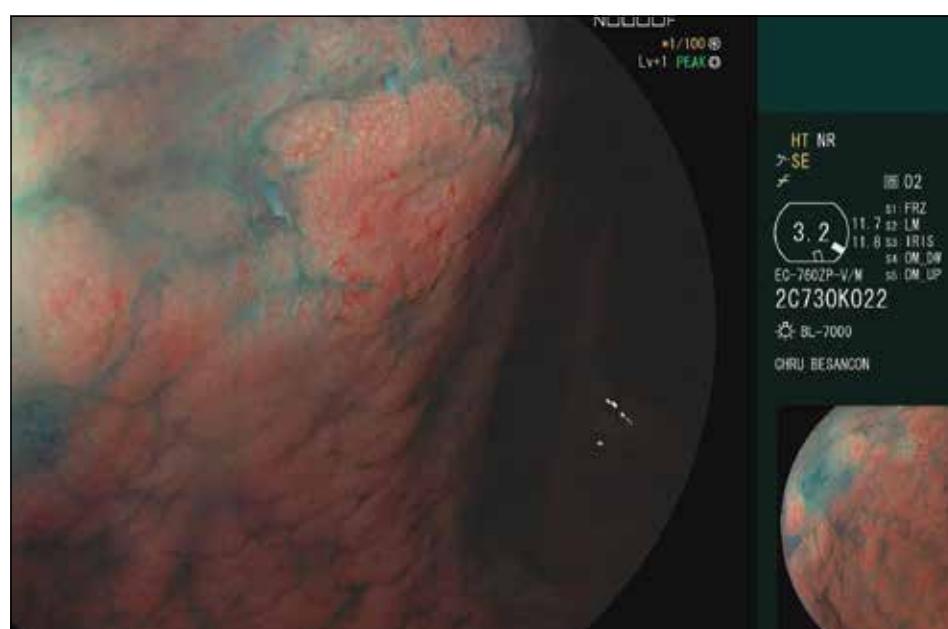
La coloscopie de dépistage de la dysplasie nécessite une préparation parfaite (12). Les facteurs de qualité de la préparation sont les mêmes qu'en population générale, à savoir, prise fractionnée, délai minimum entre la dernière prise de préparation et la coloscopie, régime sans résidus la veille et utilisation d'une pompe de lavage. Une étude multicentrique française a montré l'efficacité, la sécurité d'emploi et une tolérance significativement meilleure de préparations de faible volume à base de picosulfate de sodium (13). La coloscopie est réalisée au mieux en période de rémission si un traitement a été introduit récemment, néanmoins l'activité persistante qui est un facteur de risque majeur ne doit pas empêcher sa réalisation.

Pour la réalisation du dépistage les consensus internationaux insistent sur l'expérience de l'opérateur dans l'endoscopie spécifique des MCI, et sur l'utilisation d'endoscopes de haute définition (HD) et de dernière génération. À défaut, le recours à un centre expert est conseillé. (14, 15). Dans les MCI, de nombreuses études ont démontré le gain diagnostique obtenu grâce à l'emploi d'une coloration au bleu (bleu d'indigo

carmin ou bleu de méthylène) pour dépister les lésions pré-néoplasiques (15). À l'ère des endoscopes haute définition, avec magnification de l'image, la chromoendoscopie au bleu reste d'actualité et est toujours recommandée (12, 15). En pratique, le bleu peut être dilué avec du sérum physiologique ou de l'eau (dilution 1/6-1/10), et utilisé directement dans la pompe de lavage. Les études avec les colorations virtuelles ont jusqu'ici concerné le système de narrow band imaging (NBI) d'Olympus® ; elles n'ont pas montré de bénéfice par rapport à l'endoscopie en lumière blanche HD ou à la chromoendoscopie au bleu en HD (1). À noter que la société européenne d'endoscopie (ESGE) (16) propose la coloration virtuelle HD comme alternative chez les opérateurs entraînés à cette technique.

La réalisation de biopsies aléatoires n'a pas démontré de supériorité par rapport aux biopsies ciblées après chromo-endoscopie pour détecter de la dysplasie (17). Il est cependant recommandé de réaliser les biopsies aléatoires tous les 10 cm en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée, d'antécédent personnel de dysplasie, de sténose ou d'aspect tubulisé du côlon, qui sont des situations à risque de dysplasie « invisible » (12, 15). Pour les autres patients, au cours du suivi, des biopsies coliques segmentaires systématiques permettent de déterminer le niveau d'inflammation histologique, lui-même corrélé à la rémission prolongée, en particulier dans la RCH, et au risque de dysplasie.

Figure 2 : Lésion plane sans limites nettes de pit pattern atypique chez un patient aux antécédents de RCH ancienne pancolique avec CSP associée (histologie : dysplasie de bas grade). Image CHU Besançon



Reconnaitre et décrire les lésions à risque

Les lésions pré néoplasiques coliques rencontrées dans les MCI peuvent être des *adénomes* ou des *polypes festonnés sporadiques*, siégeant au sein des lésions inflammatoires ou en zone saine. Il peut également s'agir de *lésions de dysplasie non adénomateuses* (exemple figure 2) qui peuvent se développer dans des zones inflammatoires, ou anciennement inflammatoires, comme par un exemple au sein des sténoses

La caractérisation des lésions observées tente de distinguer les lésions adénomateuses, des lésions spécifiques d'une MCI. La description doit être faite, comme pour le dépistage des adénomes, grâce à la classification de Paris (lésion pédi culée 0-1p, sessile 0-1s, plane 0-II a et b, déprimée 0-IIc, ulcérée 0-III) ; elle doit préciser le motif muqueux appelé «pit pattern» (selon Kudo par exemple), et la taille de la lésion. Plus spécifiquement, il faut préciser si la lésion se situe au sein de lésions inflammatoires, de sténoses, ou cicatrices, et décrire la présence ou l'absence de bords, et de limites nettes qui pourront faire envisager une résection endoscopique. La terminologie des lésions associées aux MCI a été précisée dans le consensus international SCENIC (15) et distingue les lésions visibles (décrisées selon la classification de Paris), des lésions invisibles identifiées lors de biopsies aléatoires sans anomalie macroscopique vue par l'endoscopiste.

Si la lésion n'est pas résécable d'emblée pour obtenir une histologie complète, une lésion suspecte de dysplasie doit être biopsiée. Cette recommandation qui n'est pas valable pour les lésions sporadiques, du fait du risque de compromettre la résection, reste valable dans le cas d'une MCI en raison de la possibilité d'aspect atypique dans les cas de dysplasie inflammatoire. Les biopsies doivent être ciblées et limitées pour ne pas compromettre une éventuelle résection. Les alentours de la lésion doivent être biopsiées pour ne pas méconnaître de la dysplasie invisible.

Récemment des classifications spécifiques aux MCI ont été proposées. La classification « Kudo IBD » proposée par une équipe italienne (18), non validée, ajoute deux modifications à la classification de Kudo, basé sur l'observation d'experts avec une coloration virtuelle Fuji® : cap fibreux sur un Kudo de type III IV non en faveur de dysplasie et au contraire vaisseaux ou puits en faveur de lésion bénigne sur Kudo I et II. Un autre score développé par un panel d'expert à partir de coloration virtuelle [Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD LEsions [FACILE] classification] a également été publié (19). Les experts ont d'abord sélectionné des critères tels que la morphologie, la couleur, la surface, l'architecture des vaisseaux, les signes d'inflammation et le bord de la lésion. L'analyse multivariée a identifié que les lésions non poly poïdes, l'architecture irrégulière des vaisseaux, la configuration irrégulière de la surface et les signes d'inflammation sur la lésion étaient des facteurs prédictifs de dysplasie. Le score a secondairement été validé.

Traitement des lésions dysplasiques et modalités de surveillance

Les modalités de résection endoscopique des lésions néoplasiques colorectales ont beaucoup évolué ces dix dernières années avec l'évolution et le perfectionnement des techniques endoscopiques mini-invasives, permettant notamment grâce aux techniques de dissection sous muqueuse d'obtenir des résections en marge saine et curatives de lésions larges et avancées. Une étude française multicentrique a récemment colligé 88 cas de dissections sous-muqueuse sur MCI chez 82 patients et montre de bons résultats en termes de résection R0 et curative, respectivement de 81,8% et 79,5% (20).

L'avènement de ces techniques rend obsolète un grand nombre de consensus. Le consensus européen ECCO sur MCI et cancers (14) est le plus récemment actualisé et prend en compte ces alternatives à la chirurgie en précisant le cadre des indications et les précautions.

Les recommandations sont les suivantes :

- les lésions indéfinies pour la dysplasie et la dysplasie « invisible » (sur biopsies aléatoires) nécessitent une double lecture, par un deuxième pathologiste et de répéter la coloscopie, si possible et si applicable après un meilleur contrôle de l'inflammation et en centre expert.
- les lésions dysplasiques polypoïdes (Paris I_p ou I_s) peuvent être traitées par résection endoscopique lorsque la lésion peut être réséquée entièrement en monobloc, **à condition** qu'il n'y ait pas de dysplasie multifocale ou invisible ailleurs dans le côlon.
- les lésions dysplasiques non polypoïdes (lésion planes Paris II) sans stigmates de cancer invasif peuvent être traitées par résection endoscopique classique (pour une taille < 2 cm) ou une dissection sous-muqueuse (pour une taille > 2 cm) par des endoscopistes formés, dans des cas sélectionnés, **à condition** qu'il n'y ait pas de preuve de dysplasie multifocale ou invisible ailleurs dans la muqueuse. L'objectif est une résection complète en monobloc.
- Une intervention chirurgicale doit être proposée lorsque les lésions dysplasiques ne peuvent pas être réséquées par endoscopie.
- Les facteurs qui peuvent rendre la résection endoscopique impossible ou défavorable sont les frontières indistinctes, le grade de dysplasie détecté lors de l'analyse de la biopsie (adénocarcinome) et la preuve d'une dysplasie multifocale ou invisible ailleurs.
- Les polypes en dysplasie qui surviennent dans une « zone non colitique », sans implication de la maladie au niveau macroscopique ou histologique, doivent être considérés comme des adénomes sporadiques et faire l'objet d'une résection endoscopique.

Chez les patients atteints de MCI la récidive locale et métachrone est fréquente dans les études en base de population. Dans une méta-analyse explorant les taux de cancers synchrones incidents dans les pièces de résection de colectomie chez les patients atteints de MCI à l'ère du dépistage par coloscopie et chromoendoscopie, les taux de cancers synchrones étaient de 13,7 % chez les patients ayant déjà présenté une dysplasie de haut grade et de 2,7 % chez les patients ayant déjà présenté une dysplasie de bas grade (21). Ainsi, lorsque la résection endoscopique est effectuée à la place de la chirurgie, la surveillance est non seulement essentielle pour détecter la récidive locale, mais aussi pour évaluer les lésions synchrones potentiellement manquées lors de la coloscopie initiale.

Les recommandations concernant la surveillance des lésions en zone colitique (14) proposent en cas de résection de lésions < 2 cm de haut grade et de lésion > 2 cm quel que soit le grade de dysplasie une première coloscopie de surveillance à 3 mois puis une surveillance annuelle. Pour les lésions de taille < 2 cm de bas grade, une surveillance à

6 mois puis annuelle est proposée. Les lésions adénomateuses sporadiques doivent quant à elles être surveillées selon les consensus classique hors MICI.

Conclusion

La coloscopie n'est plus un examen de routine pour la surveillance de l'activité des MICI, mais l'est pour la surveillance de la dysplasie. Elle a démontré son efficacité dans la réduction du risque de cancer pour nos patients, car elle permet le dépistage et maintenant très souvent le traitement des lésions pré-néoplasiques et dans des cas sélectionnés le traitement des lésions néoplasiques précoces. Le point clef à retenir est que la prise en charge de la dysplasie dans les MICI repose sur une médecine personnalisée centrée sur le patient : il faudra déterminer le niveau de risque du patient, établir ses spécificités pour lui proposer le rythme de surveillance, le temps et les modalités d'examen adaptés. Ensuite, en cas de lésion dysplasique non sporadique, la proposition d'un traitement endoscopique sera faite à l'issue de l'évaluation endoscopique spécialisée de la lésion et prendra en compte le terrain du patient, le côlon environnant et l'histoire de la MICI. Les décisions de traitement et de surveillance des lésions dysplasiques inflammatoires doivent être prises en concertation avec des spécialistes en MICI, en endoscopie et des chirurgiens.

Références

1. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639–645.
2. Choi WT, Yozu M, Miller GC, et al. Nonconventional dysplasia in patients with inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma: a multicentre clinicopathologic study. *Modern Pathology* (2020) 33:933–943.
3. Rajamäki K, Taira A, Katainen R, et al. Genetic and Epigenetic Characteristics of Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021;161:592-607.
4. Choi C-HR, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1022–1034.
5. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Colonoscopy is Associated with a Reduced Risk for Colon Cancer and Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015
6. Kader R, Hadjinicolaou AV, Burr NE, et al. Systematic Review and Meta-analysis: The Three-year Post-colonoscopy Colorectal Cancer Rate as per the World Endoscopy Organization Methodology. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 27:S1542-3565.
7. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 166-75
8. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens M, et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2021;160:1584–1598.
9. Wan J, Wang X, Zhang Y, et al. Systematic review with meta-analysis: incidence and factors for progression to advanced neoplasia in inflammatory bowel disease patients with indefinite and low-grade dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 ;55:632-644.
10. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, Prokop LJ, Ramamoorthy S, Sandborn WJ, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:665-674
11. Zheng H-H, Jiang X-L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta- analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28 :383-90.
12. Amiot A, Viennot S, Uzzan M, et al. Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive* 2022 ; 29 : e297-e351.
13. Briot C, Faure P, Parmentier AL, and the GETAID. CLEAN Study Group. Efficacy, Tolerability, and Safety of Low-Volume Bowel Preparations for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The French Multicentre CLEAN Study. *J Crohns Colitis*. 2019 19;13:1121-1130.
14. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023, 17, 827–854.
15. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489–501.
16. Dekker E, Nass K, Iacucci M, et al. Performance measures for colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2022; 54:904-915.
17. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D; the GETAID. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*. 2018;67:616-624.
18. Cassinotti A, Fociani P, Duca P, et al. Modified Kudo classification can improve accuracy of virtual chromoendoscopy with FICE in endoscopic surveillance of ulcerative colitis. *Endosc Int Open*. 2020 ;8:E1414-E1422.
19. Iacucci M, McQuaid K, Gui XS, et al. A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia. *Endoscopy*. 2019;51:133-141.
20. Geyl S, Jacques J, Anneraud A, et al. Endoscopic submucosal dissection for visible dysplasia in IBD patients: A nationwide multicenter cohort from the GETAID and the SFED. *Journal of Crohn's and colitis*. In press.
21. Kabir M, Fofaria R, Arebi N, et al. Systematic review with metaanalysis: IBD-associated colonic dysplasia prognosis in the videoendoscopic era [1990 to present]. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:5-19.

5

Les cinq points forts

- Les patients atteints de MICI ont un risque multiplié par 2,5 de néoplasie colorectale. Ils sont à risque de dysplasie lié à l'inflammation et de dysplasie sporadique.
- Les facteurs de risque de dysplasie sont la cholangite sclérosante primitive, la durée d'évolution de la MICI, la sténose colique, l'extension pancolique, la persistance d'une activité inflammatoire, les antécédents personnels de dysplasie, les antécédents familiaux de cancer colo-rectal < 50 ans.
- Il est recommandé de commencer le programme de dépistage 8 ans après les premiers symptômes de la MICI, le rythme doit être adapté aux facteurs de risque identifiés. L'utilisation d'endoscopes HD, la chromoendoscopie et une excellente préparation colique sont nécessaires.
- Les lésions élémentaires doivent être décrites par leur localisation, taille, morphologie, pit pattern, limites.
- La résection peut être endoscopique (par dissection si > 2 cm) en monobloc, sous réserve qu'il n'y ait pas de dysplasie multifocale associée.

ENDOSCOPIE



ENDOSCOPIE



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ Diagnostic et prise en charge des anomalies anatomiques congénitales des voies biliaires

Pierre-Antoine SORET (Paris)

1 seule réponse exacte

● Question 1

À propos des kystes du cholédoque :

- A. Il s'agit de malformations fréquentes des voies biliaires.
- B. Les kystes du cholédoque exposent au risque de cholangiocarcinome.
- C. L'abstention thérapeutique est la règle en l'absence de symptôme.
- D. La surveillance peut être interrompue après la chirurgie.

1 seule réponse exacte

● Question 2

À propos de la maladie de Caroli :

- A. Elle se caractérise par une dilatation kystique de la voie biliaire principale.
- B. Elle est fréquemment retrouvée chez l'adulte.
- C. Elle est la conséquence d'anomalies survenues lors du développement de la plaque ductale au cours de l'embryogénése.
- D. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale des dilatations kystiques.

1 seule réponse exacte

● Question 3

À propos de la polykystose hépatique associée à la polykystose rénale autosomique dominante :

- A. Elle est liée à des mutations du gène PKHD1.
- B. La fonction hépatique se détériore progressivement au cours de l'évolution.
- C. La transplantation hépatique est le traitement de choix.
- D. Les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés pour diminuer le volume des kystes.

→ **Dilatation en endoscopie (œsophage, côlon) : quelles méthodes, quels résultats, quels risques ?**

Jonathan LÉVY (Toulouse)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

En cas de sténose œsophagienne liée à une œsophagite à éosinophiles

- A. La dilatation hydrostatique est inutile.
- B. La dilatation pneumatique est envisageable.
- C. La dilatation peut être réalisée à l'aide d'une bougie.
- D. La dilatation peut remplacer le traitement médicamenteux.
- E. Le risque de perforation est élevé.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

En cas de sténose iléo-colique

- A. La dilatation peut se faire quelle que soit la longueur de la sténose.
- B. La chirurgie n'a pas sa place.
- C. Dans les MICI il n'y a pas de risque de sténose néoplasique.
- D. La dilatation hydrostatique est plus efficace dans la sténose iléale que colique.
- E. Le risque de perforation est maximal lors de la première séance de dilatation.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Concernant la dilatation hydrostatique

- A. L'utilisation de la radioscopie n'est pas nécessaire.
- B. Un endoscope muni d'un canal opérateur de large diamètre (au moins 3,2 mm) est indispensable.
- C. L'utilisation du CO₂ est inutile.
- D. La principale complication est la perforation.
- E. Il faut rapidement atteindre un diamètre de 18 mm quel que soit le segment digestif.

→ Antibiotoprophylaxie en endoscopie digestive - Recommandation de la SFED 2024

David KARSENTI (Paris)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quel risque lié au patient impose une ATB-P pour la réalisation d'une coloscopie ?

- A. Patients ayant une cardiopathie à haut risque de cardiopathie infectieuse.
- B. Patient immunodéprimé (VIH).
- C. Patient greffé d'organe sous immunosuppresseurs.
- D. Patient dialysé péritonéal .
- E. Patient sous chimiothérapie.

1 seule réponse exacte

● Question 2

Laquelle des situations suivantes relève d'une ATB-P ?

- A. Ponction sous échoendoscopie d'une masse solide pancréatique.
- B. Pose d'une prothèse biliaire avec drainage biliaire satisfaisant.
- C. Mucosectomie piece-meal d'une volumineuse lésion rectale.
- D. Radiofréquence œsophagienne.
- E. Anastomose cholédocho-duodénale par prothèse d'apposition avec drainage biliaire satisfaisant.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Quel est le schéma d'ATB-P (hors gastrostomie perendoscopique) lorsque celle-ci est indiquée ?

- A. La céfoxidine (2 g IVL, dose unique), ou en cas d'allergie l'association gentamycine 6-7 mg/Kg IVL – métronidazole 1 g, IVL.
- B. La céfazoline (2 g IVL, dose unique), ou en cas d'allergie l'association gentamycine 6-7 mg/Kg IVL – métronidazole 1 g, IVL.
- C. Le ceftriaxone (2 g IVL, dose unique), ou en cas d'allergie l'association gentamycine 6-7 mg/Kg IVL – métronidazole 1 g, IVL.
- D. L'amoxicilline-acide clavulanique (2 g IVL, dose unique), ou en cas d'allergie la ciprofloxacine 750 mg, IVL.
- E. La céfazoline (2 g IVL, dose unique), ou en cas d'allergie la vancomycine 20 mg/kg IVL.

→ **Comment prévenir la pancréatite aiguë post-cathétérisme rétrograde endoscopique ?**

Marion SCHAEFER (Nancy)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

Parmi les facteurs de risque suivants, lequel n'est pas un facteur de risque de pancréatite aiguë post-CPRE ?

- A. Sexe féminin.
- B. Suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi.
- C. Obésité.
- D. Taux de bilirubine normal.
- E. Âge jeune.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

Quel est le moyen prophylactique le plus largement recommandé pour prévenir la pancréatite aiguë post-CPRE ?

- A. Hydratation intensive au Ringer Lactate.
- B. Suppositoire de diclofénac ou indométacine.
- C. Stent pancréatique 5 French.
- D. Technique du double fil-guide.
- E. Administration de 5 mg de trinitrate.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Parmi ces affirmations, laquelle est vraie concernant les pancréatites aiguës post-CPRE ?

- A. Elles surviennent dans plus de 12 % des cas, toutes CPRE confondues.
- B. Elles sont majoritairement sévères avec une forte mortalité.
- C. Elles sont définies par une douleur abdominale et une élévation du taux de lipase à plus de trois fois la normale plus de 24 h après la CPRE.
- D. Elles surviennent uniquement chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.
- E. Elles ne surviennent jamais chez un patient déjà sphinctérotomisé.

Diagnostic et prise en charge des anomalies anatomiques des voies biliaires

 Pierre-Antoine SORET

 Service d'hépatologie - Centre de référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires & Hépatites auto-immunes (MIVB-H), Filière maladies rares du foie FILFOIE
Hôpital Saint-Antoine APHP - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 Paris (France)

 pierre.soret@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales malformations
- Connaître les variations anatomiques d'intérêt
- Connaître les modalités diagnostiques
- Connaître les indications et les modalités de traitement
- Connaître les indications et les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Kyste du cholédoque ; Anomalies de la plaque ductale ; Polykystose hépatique

ABRÉVIATIONS

AFFE : Association Française pour l'Étude du Foie
AJBP : Anomalie de la jonction bilio-pancréatique
AUDC : Acide ursodésoxycholique
DPC : Duodéno-pancréatectomie céphalique
FHC : Fibrose hépatique congénitale
HTP : Hypertension portale
LPAC : Low phospholipid-associated cholelithiasis

PKHD1 : Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1
PKHAD : Polykystose hépatique autosomique dominante
PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante
VBEH : voies biliaires extra-hépatiques
VBIH : voies biliaires intra-hépatiques
VBP : voie biliaire principale
VO : varices œsophagiennes

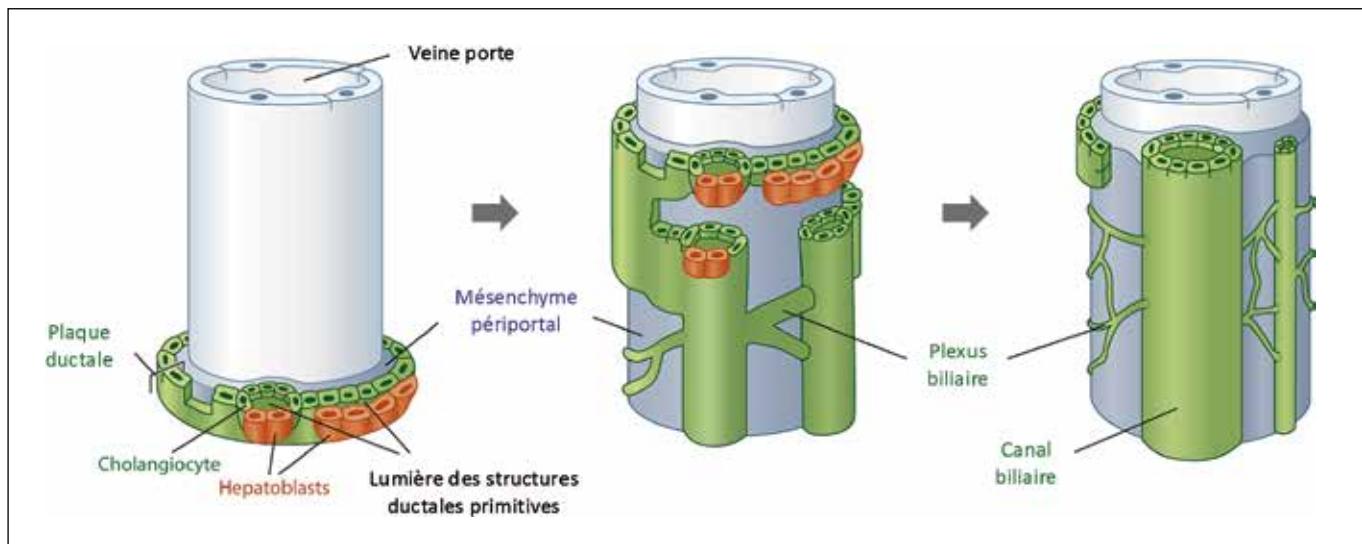
Introduction et rappels embryologiques sur la formation des canaux biliaires

Les voies biliaires forment un réseau de canaux permettant d'écarter la bile, qui est essentielle à la digestion des graisses et à l'absorption intestinale des lipides, du foie vers l'intestin. On distingue les voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) de la voie biliaire principale (VBP) comprenant le canal hépatique commun et le canal cholédoque. Avant son abouchement dans le duodénum, le cholédoque rejoint le canal de Wirsung au niveau de la jonction bilio-pancréatique.

La formation des canaux biliaires intra-hépatiques débute au 2^e mois de vie embryonnaire à partir des hépatoblastes issus de l'endoderme du bourgeon hépatique primitif. Certains

hépatoblastes vont ainsi s'organiser, autour des branches portales primitives, en une couche monocellulaire appelée plaque ductale (figure 1) (1). La plaque ductale va progressivement se dupliquer, aboutissant à la création d'une lumière entre les 2 couches cellulaires. Cette lumière va focalement se dilater pour former les canaux biliaires primitifs tapisssés de cholangiocytes, tandis que le reste des cellules de la plaque ductale va disparaître par apoptose. Les canaux biliaires primitifs vont ensuite s'incorporer dans le mésenchyme périportal pour former l'espace porte définitif. Le développement des canaux biliaires intra-hépatiques débute dans la région du hile hépatique, puis va progressivement s'étendre dans le foie en suivant le développement des branches de la veine porte. Les phénomènes d'organisation et de régression cellulaire de la plaque ductale sont notamment contrôlés par le cil primaire, un organelle non mobile situé à la surface

Figure 1 : Formation des canaux biliaires intra-hépatiques à partir de la plaque ductale au cours de l'embryogénèse (1)



des cellules de la plaque ductale. Le cil primaire, également présent en grande quantité dans le rein, joue un rôle crucial dans la transmission des signaux intracellulaires.

À l'extérieur du foie, les canaux biliaires intra-hépatiques se rejoignent au niveau du hile pour former le canal hépatique commun. Les cholangiocytes des voies biliaires extra-hépatiques (VBEH) ont une origine embryologique différente de celle des VBIH : ils proviennent de l'endoderme de la partie ventrale de l'intestin initial (ventral foregut). La vésicule biliaire et le canal cystique dérivent quant à eux du diverticule cystique, lui-même dérivé du bourgeon hépatique primitif (1). La jonction du canal hépatique commun et du canal cystique permet la formation du canal cholédoque. La jonction bilio-pancréatique résulte de la fusion de la VBP primitive avec les canaux du pancréas ventral et dorsal, à la partie postérieure du duodénum.

Au cours de l'embryogénèse, des anomalies de développement des VBIH ou de la VBP peuvent survenir, entraînant des malformations congénitales de présentation et de gravité variable. Nous détaillerons les principales malformations des canaux biliaires ainsi que les variations anatomiques les plus fréquemment retrouvées en pratique clinique. L'atrésie des voies biliaires, pathologie essentiellement pédiatrique, ne sera pas détaillée.

Principales variations anatomiques d'intérêt

Variations anatomiques de la vésicule biliaire

L'agénésie de la vésicule biliaire et du canal cystique est causée par l'absence de développement du diverticule cystique. C'est une anomalie rare, avec une incidence estimée entre 10 et 65 pour 100 000 (2). L'agénésie vésiculaire est le plus souvent isolée (70 % des cas), mais elle peut parfois s'intégrer dans un syndrome polymalformatif associant malformations ventriculaires et imperforations anales. Une agénésie vésiculaire se présente dans plus de 50 % des cas

sous la forme d'épisodes récidivants de colique hépatique, possiblement liés à une dysfonction du sphincter d'Oddi ou à une lithiasis de la voie biliaire principale. La réalisation d'une échographie hépatique puis d'une cholangio-IRM est nécessaire pour éliminer la présence d'une vésicule biliaire ectopique. En cas de lithiasis de la VBP, l'extraction du calcul par CPRE est nécessaire. En cas de douleurs persistantes sans lithiasis, associées à une dysfonction du sphincter d'Oddi, la prescription de myorelaxants peut être utile. Dans de rares cas, une sphinctérotomie peut être nécessaire, mais le risque élevé de pancréatite (> 30 %) doit être clairement expliqué au patient (2).

La duplication vésiculaire, due à un défaut de vacuolisierung du diverticule cystique, peut se présenter sous la forme de 2 vésicules distinctes avec 2 canaux cystiques s'abouchant

Figure 2 : Aspect en cholangio-IRM de duplication vésiculaire, avec présence d'un macrocalcul dans la vésicule antérieure (31)

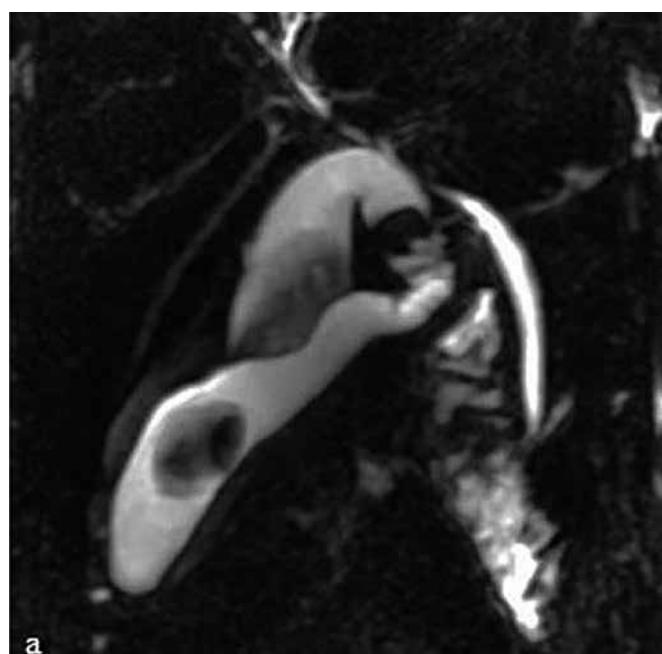
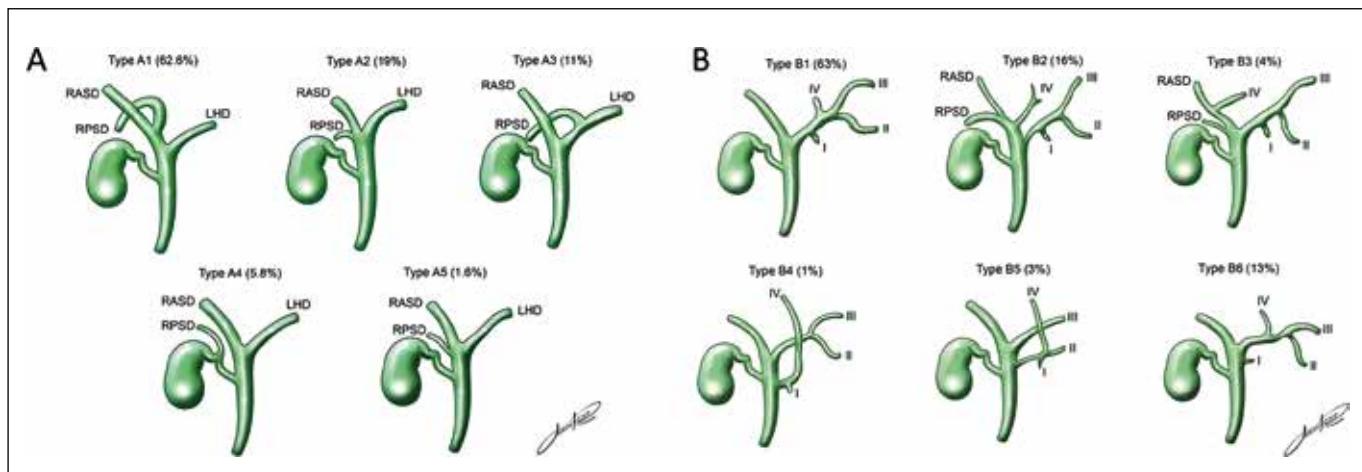


Figure 3 : Classification de Huang et fréquence des variations anatomiques des canaux biliaires intra-hépatiques droits (A) et gauches (B) (4)



dans le cholédoque, ou sous la forme d'une vésicule principale associée à une vésicule accessoire de plus petite taille (figure 2) (3). Sa prévalence est estimée à 1/4 000 naissances. La duplication vésiculaire expose au risque de complication chirurgicale en cas de mauvaise évaluation anatomique préopératoire. La persistance d'un diverticule « infundibulaire » (ou diverticule de Hartmann) peut parfois entraîner une compression de la voie biliaire principale.

Variations anatomiques des voies biliaires intra-hépatiques et de la voie biliaire principale

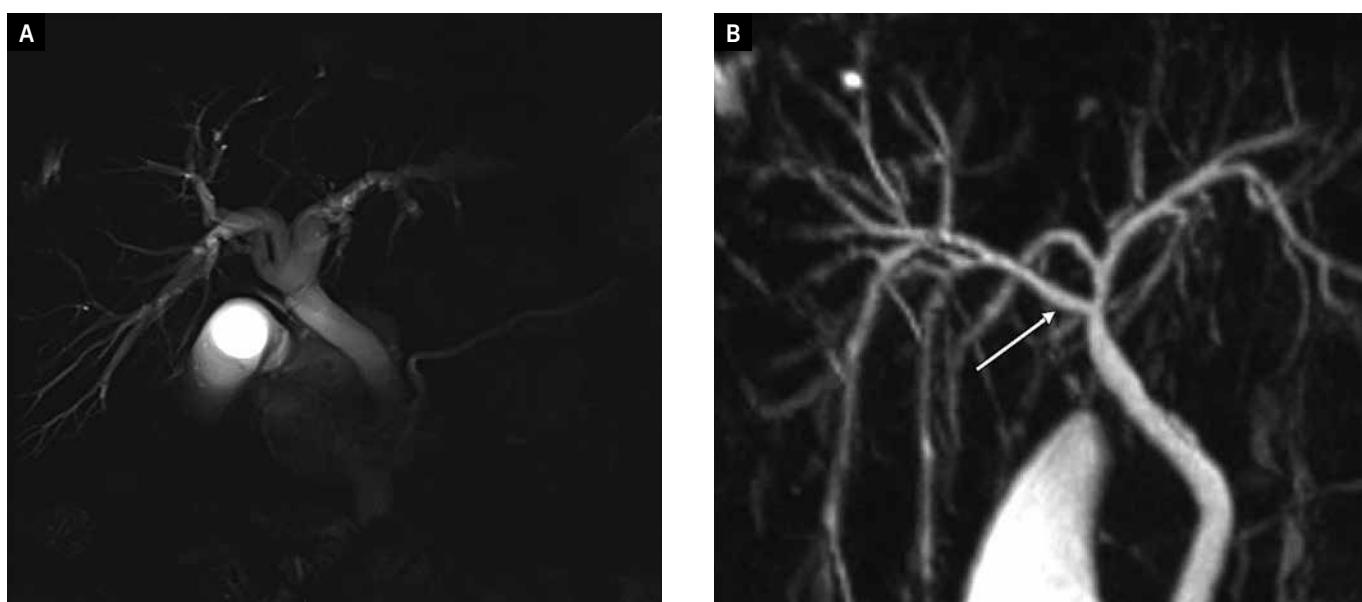
La présentation modale des VBIH et de la VBP concerne 75 % de la population générale. Il existe de nombreuses variations anatomiques des VBIH, principalement par variation de l'abouchement des canaux biliaires sectoriels dans le canal hépatique droit ou gauche (figure 3) (4). Ces variantes anatomiques sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent être à l'origine de difficultés techniques en cas de cathétérisme biliaire. Dans ces conditions, une cartographie

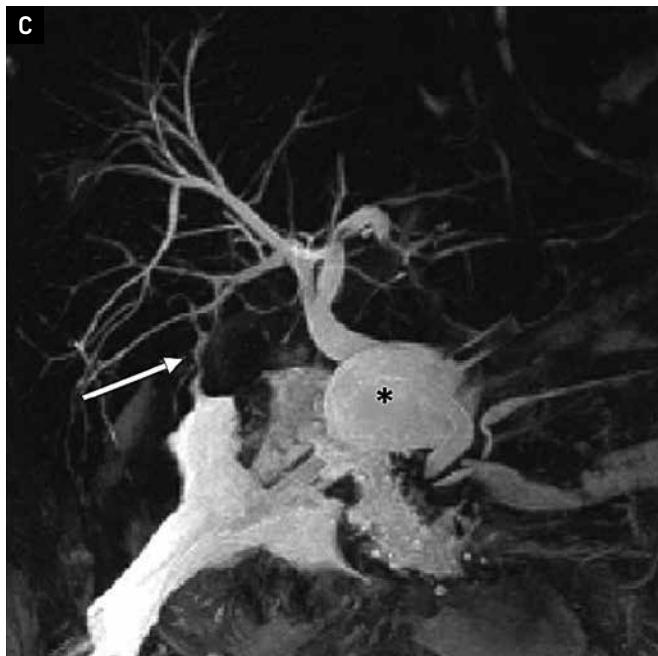
des voies biliaires par cholangio-IRM est souvent nécessaire avant la réalisation du geste endoscopique.

Les principales variantes anatomiques de la VBP rencontrées à l'étage supérieure sont (5) :

- Une trifurcation biliaire au niveau de la convergence biliaire due à une agénésie du canal hépatique droit, avec présence de 2 canaux biliaires droits (antérieur et postérieur) reliés directement au canal hépatique gauche pour former le canal hépatique commun (figure 4A) ;
- Une convergence biliaire étagée avec abouchement d'un canal hépatique sectoriel (le plus souvent du foie droit) directement dans la voie biliaire principale (figure 4B) ;
- Un canal hépato-cystique (due à un défaut de séparation entre le bourgeon hépatique et le bourgeon cystique) assurant le drainage biliaire d'un secteur hépatique droit vers la vésicule biliaire ou le canal cystique. Leur fréquence est évaluée à 5 % de la population générale ;

Figure 4 : Aspect en cholangio-IRM des principales variations anatomiques des voies biliaires : trifurcation biliaire (A) ; convergence biliaire étagée avec abouchement direct du canal hépatique antérieur droit (flèche) dans le cholédoque (B) ; canal de Luschka (flèche) compliqué de biliome (étoile) (C) ; gros cholédoque (D)



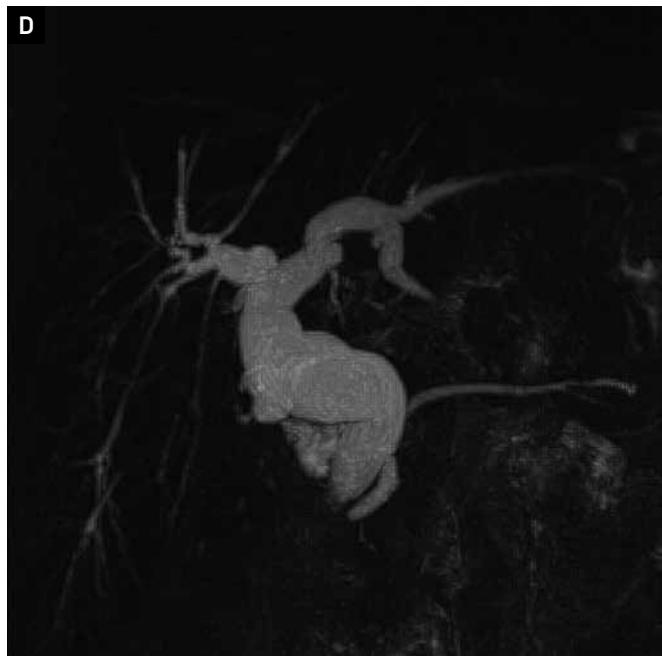


- Le canal de « Luschka » ou canal biliaire sous-vésiculaire, est un canal biliaire aberrant naissant en dehors du parenchyme hépatique, le plus souvent dans l'espace périvésiculaire, et se drainant dans un canal biliaire intra-hépatique, majoritairement du foie droit.

Ces variations anatomiques sont généralement asymptomatiques mais exposent au risque, en cas de cholécystectomie ou de chirurgie hépatique, de plaie biliaire ou de fuite biliaire dans le cas du canal de « Luschka » (figure 4C). La cholangio-IRM pré-opératoire permet le plus souvent de repérer ces variations et de prévenir une éventuelle complication chirurgicale. Cependant, il n'existe pas de donnée justifiant la réalisation systématique d'une cholangio-IRM avant chirurgie vésiculaire, et celle-ci n'est donc pas recommandée.

Le cholédoque peut être également le siège de variations anatomiques. La principale est une dilatation modérée du cholédoque ou « gros cholédoque », que l'on peut retrouver après cholécystectomie ou chez la personne âgée (figure 4D). Devant un gros cholédoque, l'essentiel est d'éliminer un obstacle de la VBP (sténose tumorale ou inflammatoire, calcul) et une anomalie de la jonction bilio-pancréatique (cf. *infra*).

La duplication du cholédoque est un événement rare, et est souvent associée à des anomalies de la jonction bilio-pancréatique. Le principal diagnostic différentiel est la présence d'un canal cystique long s'abouchant dans le bas cholédoque et pouvant être confondu avec un 2^e cholédoque.



Kystes du cholédoque et anomalies de la jonction bilio-pancréatique

Les kystes du cholédoque sont des malformations congénitales rares des voies biliaires caractérisées par une dilatation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Il s'agit de la 2^e cause de malformations congénitales des voies biliaires après l'atrésie des voies biliaires. L'incidence est nettement plus élevée dans les populations asiatiques (1/13 000) que

dans les populations occidentales (1/150 000), mais aucun facteur étiologique expliquant cette différence n'a encore été identifié (6). On retrouve une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 4 femmes pour 1 homme.

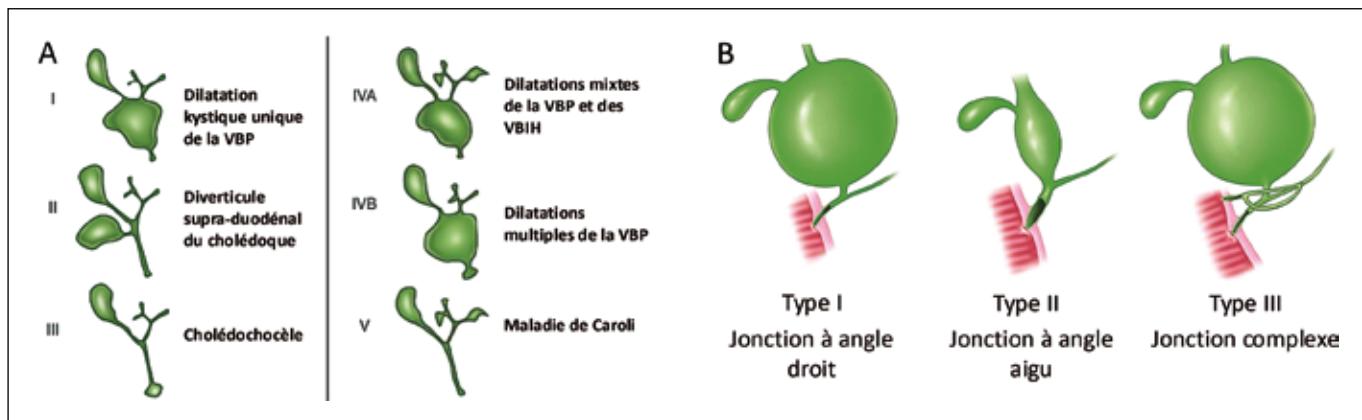
Il existe plusieurs classifications morphologiques des kystes du cholédoque, basées sur l'aspect en cholangiographie. La plus couramment utilisée est celle de Todani qui distingue les kystes du cholédoque en 5 classes (figure 5A) :

- Type I : dilatation kystique unique de la VBP
- Type II : diverticule supra-duodénal du cholédoque
- Type III : dilatation kystique de la portion terminale du cholédoque (cholédochocèle)
- Type IV divisé en 2 sous-types :
 - IVa : dilatations kystiques mixtes de la VBP et des VBIH
 - IVb : dilatations kystiques multiples de la VBP
- Type V : dilatations kystiques des VBIH, correspondant à la maladie de Caroli (cf. *infra*)

Les types I et IVa sont les plus fréquemment décrits (> 80 % des cas), avec une prédominance de type I dans les formes de révélation pédiatrique, et une prédominance de type IVa chez les adultes (6).

La principale cause identifiée de kystes du cholédoque est l'anomalie de la jonction bilio-pancréatique (AJPB), retrouvée chez plus de 90 % des patients avec dilatation kystique du cholédoque. L'AJPB résulte d'une anomalie de fusion de la voie biliaire principale primitive avec les canaux du pancréas ventral et du pancréas dorsal. L'AJPB est définie, selon les recommandations japonaises, par la présence d'un canal commun bilio-pancréatique de longueur anormale (> 10 mm) associé à une jonction bilio-pancréatique située en dehors de la paroi duodénale (7). Un taux anormal d'enzymes pancréatiques dans les voies biliaires, mesuré par cathétérisme biliaire, peut également conduire au diagnostic d'AJPB en cas de doute sur l'imagerie. L'AJPB est responsable d'un reflux des enzymes pancréatiques dans le cholédoque, entraînant une

Figure 5 : Classification de Todani des kystes du cholédoque (A), classification de Komi des anomalies de la jonction bilio-pancréatique (B) (32, 33)



augmentation de la pression intra-biliaire, une fragilisation de l'épithélium bilaire puis une dilatation du cholédoque. On distingue 3 types d'AJPB selon le type et l'angle de la jonction entre les canaux biliaires et pancréatiques (classification de Komi, figure 5B).

Les kystes du cholédoque sont diagnostiqués, dans plus de 80 % des cas, dans l'enfance car la symptomatologie est souvent bruyante, sous la forme d'un ictere associé à des douleurs abdominales et une hépatomégalie (8). Cependant, il existe des formes de diagnostic plus tardif, à l'âge adulte, dont l'expression clinique peut être moins spécifique, et se limiter à des douleurs de l'hypochondre droit (9). Les kystes du cholédoque peuvent également être diagnostiqués dans les suites d'une complication biliaire lithiasique à type de cholécystite ou d'angiocholite, suite à un abcès hépatique ou bien d'emblée au stade de cirrhose biliaire secondaire avec hypertension portale (8). La péritonite biliaire par rupture de kyste est une complication grave mais rare (< 2 %), qui peut survenir classiquement en cours de grossesse (10). Il existe également une forte prévalence de pancréatites aigües (70 %) dans cette population, dont l'origine peut être lithiasique ou bien liée au reflux bilaire dans le canal pancréatique principal (8). L'expression clinique des kystes du cholédoque peut différer selon leur morphologie. Ainsi, les kystes de type II sont le plus souvent asymptomatiques, tandis que

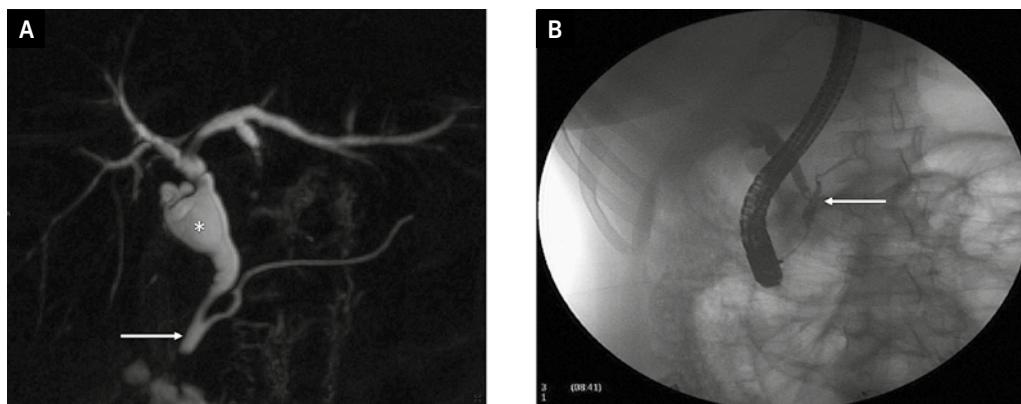
les kystes de type III se révèlent plus fréquemment par un épisode de pancréatite aiguë ou par un syndrome occlusif haut par obstruction de la lumière duodénale. Les kystes de type IVa et V semblent être les plus associés aux complications biliaires lithiasiques.

La survenue de cancers des voies biliaires (cholangiocarcinome et adénocarcinome de la vésicule biliaire) constitue la complication la plus grave des kystes du cholédoque. L'incidence globale des cancers des voies biliaires dans cette population est évaluée à 10,7 % (11). Cependant, l'incidence varie en fonction de l'âge : elle est très faible dans l'enfance (< 1 %) et augmente progressivement avec l'âge pour atteindre 40 % après 60 ans (12). L'âge médian au diagnostic est de 49 ans. L'inflammation chronique de l'épithélium bilaire résultant du reflux des enzymes pancréatiques dans les voies biliaires semble être le principal facteur étiologique expliquant l'incidence élevée des cancers chez ces patients. Les kystes de type I et IV sont les plus à risque de dégénérescence et regroupent 90 % des cas de cancer (11). En cas d'AJPB sans kyste du cholédoque associé, le risque de cancer est concentré sur la vésicule biliaire avec une incidence globale supérieure à 40 % (7).

La cholangio-IRM est l'examen de référence pour le diagnostic de kyste du cholédoque (figure 6A). La cholangio-IRM permet de confirmer le diagnostic par la visualisation d'une

communication entre la dilatation kystique et les voies biliaires et par l'élimination des principaux diagnostics différentiels, notamment des kystes extra-biliaires non communiquants. L'IRM hépatique permet également l'évaluation du retentissement du kyste sur le parenchyme hépatique (dysmorphie hépatique, abcès) et le dépistage des complications (cancers, hypertension portale). La visualisation d'une AJPB en IRM est essentielle pour distin-

Figure 6 : Aspect en cholangio-IRM d'un kyste du cholédoque de type I (étoile) associé à une anomalie de jonction bilio-pancréatique de type II (flèche) (A). Clichés cholangiographiques obtenus par CPRE d'une anomalie de jonction bilio-pancréatique de type I (B)



guer un kyste du cholédoque d'un gros cholédoque du sujet âgé ou secondaire à une cholécystectomie (cf. supra). En cas de doute sur l'existence d'une AJBP qui peut être de visualisation difficile sur la cholango-IRM, l'écho-endoscopie bilio-pancréatique permet généralement de confirmer le diagnostic. Compte tenu du risque important d'angiocholite, la réalisation d'une CPRE diagnostique (figure 6B) doit être réservée aux suspicions de cholangiocarcinome afin de réaliser des prélèvements histologiques.

La prise en charge des kystes du cholédoque diffère selon le type de kyste. La résection totale du kyste (donc de la VBP) avec anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y est le traitement recommandé par l'Association Française pour l'Étude du Foie (AEF) pour les kystes de type I et IV (13). La cholécystectomie doit également être systématiquement réalisée dans le même temps. Compte tenu de la morbidité de la chirurgie pancréatique, il n'est pas conseillé de réaliser l'exérèse du cholédoque intrapancréatique par duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) en l'absence de signe de cholangiocarcinome du bas cholédoque. De même, pour les kystes de type IVa avec atteinte unilatérale des VBIH, une hépatectomie partielle n'est pas systématique mais peut être proposée en cas de lithiasis intrahépatique compliquée d'angiocholites à répétition (avec calcul non extractible par endoscopie) ou en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique. Les complications à court terme de la chirurgie peuvent être pancréatiques (fistules, pancréatite aigüe) ou biliaires (fistules anastomotiques, péritonites biliaires) (14). Les complications à long terme de la chirurgie d'exérèse, de l'ordre de 15 %, sont dominées par les sténoses de l'anastomose biliaire et les complications lithiasiques, notamment pour les kystes de type IV (15). Dans de rares cas (< 10 %), une reprise chirurgicale peut être nécessaire pour réfection de l'anastomose bilio-digestive ou exérèse de dilatations kystiques résiduelles (15). Bien que la chirurgie d'exérèse permette de diminuer considérablement le risque de dégénérescence de l'épithélium bilaire, il persiste un risque de cancer. Dans une série rétrospective japonaise de 94 patients, 4 patients développaient un cholangiocarcinome à distance de la chirurgie, avec une incidence cumulée de 11 % à 25 ans (16). Dans cette série, tous les cancers survenaient sur des segments biliaires non réséqués (intra-hépatique, hilaire, intra-pancréatique).

Pour les kystes de type II et III, compte tenu du faible risque de cholangiocarcinome, la résection complète de la VBP n'est pas nécessaire. L'exérèse du diverticule bilaire est suffisante pour les kystes de type II (8). Pour les kystes de type III, une sphincterotomie endoscopique est souvent proposée afin de prévenir le risque de lithiasis obstructive de la VBP (8). En cas d'AJBP associée, il reste cependant justifié de réaliser une cholécystectomie préventive du fait du risque élevé de cancer vésiculaire.

Il n'existe pas de recommandation détaillant la surveillance des kystes du cholédoque opérés. Néanmoins, compte tenu du risque de complications post-opératoires notamment lithiasiques et du risque de cancer résiduel, une surveillance annuelle par cholango-IRM doit être maintenue.

Lésions kystiques des voies biliaires intra-hépatiques liées à une malformation de la plaque ductale

En cas d'anomalie de structure ou de fonctionnement du cil primaire (ciliopathie), le développement et la réorganisation de la plaque ductale au cours de l'embryogénèse peut être altérée et aboutir à des anomalies des voies biliaires. La plupart des ciliopathies sont en lien avec des anomalies génétiques. L'expression clinique des malformations biliaires associées à une anomalie de la plaque ductale est différente suivant la période de l'embryogénèse concernée par l'anomalie. On distingue ainsi 3 grands syndromes : la maladie de Caroli, atteignant les canaux biliaires segmentaires (atteinte précoce), la fibrose hépatique congénitale (FHC) atteignant les canaux biliaires interlobulaires (atteinte plus tardive) et les hamartomes biliaires intéressant les canaux biliaires périphériques (atteinte tardive). Ces différents tableaux peuvent cependant s'associer pour former des atteintes plus complexes.

Maladie de Caroli et fibrose hépatique congénitale

La maladie de Caroli est un syndrome malformatif des VBIH définit par une dilatation kystique des canaux biliaires segmentaires. Occasionnellement, des anomalies des VBEH à type de dilatation peuvent s'associer. Dans la majorité des cas, cette dilatation kystique des VBIH est associée à une FHC, on parle alors de syndrome de Caroli (tableau 1). La FHC se caractérise par la présence dans un espace porte fibreux de nombreux canaux biliaires ectasiques, communiquant avec le reste de l'arbre bilaire, et parfois dilatés formant alors des kystes microscopiques. Fréquemment, le syndrome de Caroli est associé à des malformations rénales, de type ectasies des tubules rénaux voire polykystose rénale.

La maladie de Caroli isolée est le plus souvent d'origine sporadique. À l'inverse, le syndrome de Caroli est associé dans la majorité des cas à des mutations du gène *Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (PKHD1)* qui code pour la fibrocystine, une protéine impliquée dans le fonctionnement du cil primaire (tableau 2) (17). Les mutations de *PKHD1* sont transmises selon un mode autosomique récessif. Il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype associé aux mutations de *PKHD1* : la présence de variant non-sens bi-alléliques, responsable d'une protéine tronquée, est associée à un phénotype plus sévère que des variants faux-sens (17).

La prévalence de la polykystose rénale autosomique récessive associée à une FHC est de l'ordre de 1/100 000 naissances (18). La maladie de Caroli isolée est plus rare avec une prévalence estimée à 1/1 000 000 naissances (19).

La maladie de Caroli est le plus souvent diagnostiquée chez l'adolescent ou l'adulte jeune, à la suite d'épisodes répétés d'angiocholites, parfois compliqués d'abcédation du foie. Dans la forme typique, le diagnostic d'angiocholite est souvent difficile car les douleurs biliaires et l'ictère sont absents en l'absence de migration de calculs dans la voie bilaire principale (20). La survenue d'angiocholite est plus fréquente dans le syndrome de Caroli que dans la maladie de Caroli isolée (tableau 1). La survenue d'une angiocholite est un événement grave car responsable d'un 1/3 des décès (21). La FHC se caractérise par la présence d'une hyperten-

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la maladie de Caroli isolée et du syndrome de Caroli associé à la fibrose hépatique congénitale (20)

	Maladie de Caroli isolée	Syndrome de Caroli
Transmission	Sporadique	Autosomique récessif
Distribution des kystes	Diffuse ou localisée	Diffuse
Angiocholite	Possible	Fréquente
Hypertension portale	Absente	Fréquente
Anomalies rénales	Absente	Ectasies tubulaires Polykystose

Tableau 2 : Mode de transmission et caractérisation génétique des principales malformations des voies biliaires associées à une anomalie de plaque ductale

	Transmission	Gènes	Protéine
Maladie de Caroli	Sporadique (dans la majorité des cas)		
Syndrome de Caroli	AR	<i>PKHD1</i>	Fibrocystine
Hamartomes	Sporadique (dans la majorité des cas)		
PKRAD	AD	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	Polycystine-1 Polycystine-2
PKHAD	AD	<i>PRKCSH</i> <i>Sec63</i>	Hépatocystine Réticulum endoplasmique

sion portale (HTP) sans cirrhose, et le mode de révélation le plus fréquent est la rupture de varices œsophagiennes (VO), qui peut survenir dès l'enfance ou chez l'adulte jeune. Tous comme les kystes du cholédoque, la maladie de Caroli constitue un facteur de risque important de cholangiocarcinome. L'incidence du cholangiocarcinome dans cette population est ainsi estimée à 6,5 %, avec un risque relatif 38 fois supérieur à la population générale (22).

Le diagnostic positif de maladie de Caroli repose sur la cholangio-IRM. Celle-ci met en évidence de volumineuses dilatations kystiques des VBIH, en communication avec le reste de l'arbre biliaire (figure 7A). Il est fréquent de visualiser des calculs au sein des dilatations kystiques (figure 7B). Après injection de produit de contraste, il est classique de visualiser

un vaisseau réhaussé (branche de la veine porte ou de l'artère hépatique) au sein de la dilatation kystique (figure 7C). Ce signe radiologique dit « central dot sign » (central dot sign), témoin d'une malformation de la plaque ductale, est pathognomique de la maladie de Caroli. Dans la maladie de Caroli isolée, les dilatations kystiques peuvent être localisées au niveau d'un lobe ou d'un segment hépatique, alors qu'elles sont généralement diffuses dans le cadre du syndrome de Caroli (tableau 1). Concernant le diagnostic de FHC, l'apport de l'imagerie est plus limité, mais permet d'évaluer la présence de signes radiologiques d'HTP (splénomégalie, voies de dérivations porto-systémiques). Il peut néanmoins exister des lésions biliaires associées à la FHC isolée sans syndrome de Caroli, à type de cholangite ou d'augmentation de volume de la vésicule biliaire (23).

Figure 7 : Visualisation par IRM hépatique de lésions caractéristiques de maladie de Caroli : dilatation kystiques (étoiles) des canaux biliaires intra-hépatiques (A) ; présence de calculs (flèches) au sein des dilatations kystiques biliaires (B) ; central dot sign : vaisseau réhaussé au sein d'une dilatation kystique (flèche) (C)

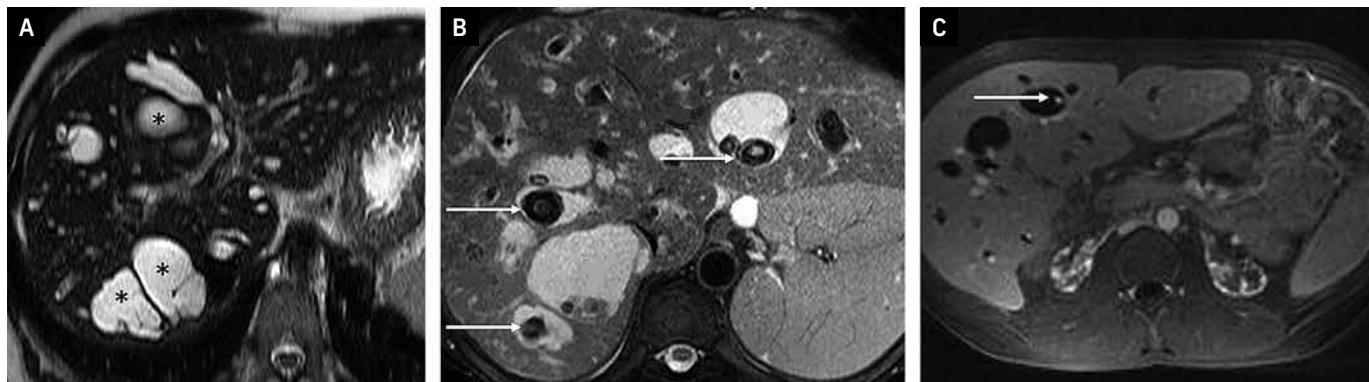


Figure 8 : Coupe histologique (coloration hémaoxyline-éosine) d'une biopsie hépatique d'un patient atteint de fibrose hépatique congénitale : volumineux canaux biliaires ectasiques (étoiles) situés au sein d'une fibrose septale dense (flèches)



Contrairement à la maladie de Caroli, la biopsie hépatique est indispensable au diagnostic de FHC. Classiquement, l'histologie retrouve une fibrose septale dense avec présence en son sein de nombreux canaux biliaires de grande taille, ectasiques, communiquant avec le reste des voies biliaires (figure 8). En cas de syndrome de Caroli, les canaux biliaires ectasiques interlobulaires peuvent confluer en structures kystiques (17). Il existe également des anomalies vasculaires avec des veinules portes hypoplasiques. La préservation de l'architecture globale du lobule et l'absence de fibrose mutilante permet d'éliminer une cirrhose, qui reste le principal diagnostic différentiel histologique.

La prise en charge de la maladie de Caroli repose sur le traitement des angiocholites. Une antibiothérapie, adaptée si possible à une documentation bactériologique, doit être systématiquement instaurée. Le traitement des calculs est également essentiel pour prévenir les angiocholites. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est généralement proposé dans la maladie de Caroli. Grâce à son effet cholérétique, l'AUDC pourrait prévenir l'apparition de calculs et diminuer le risque d'angiocholite (24). En cas de calcul symptomatique enclavé dans la VBP, la CPRE peut être discutée, mais le rapport bénéfice-risque doit être évalué précisément compte tenu du risque important d'angiocholite. La prise en charge de l'HTP secondaire à la FHC n'a pas été discutée dans la dernière conférence de consensus BAVENO VII consacrée au dépistage et au traitement de l'HTP. Néanmoins, on peut proposer de traiter l'HTP selon les mêmes modalités que pour l'HTP secondaire à la cirrhose : ligature endoscopique des VO ou sclérothérapie des varices gastriques en cas de saignement, associé à un traitement par bêta-bloquant non cardio-sélectif (carvedilol ou propranolol) au long cours. Le TIPS est réalisé chez 20 % des patients avec FHC, avec des bons résultats en cas d'HTP incontrôlée. Cependant, les patients doivent être sélectionnés rigoureusement car le risque d'encéphalopathie peut être important en cas de maladie hépatique et/ou rénale avancée (21). Une hépatectomie partielle est parfois envisagée en cas de maladie de Caroli localisée et symptomatique, sans hypertension portale. La transplantation hépatique (+/- combinée avec la transplantation rénale)

reste le traitement de dernier recours en cas d'angiocholite à répétition sans possibilité de traitement chirurgical ou en cas d'hypertension portale décompensée (25).

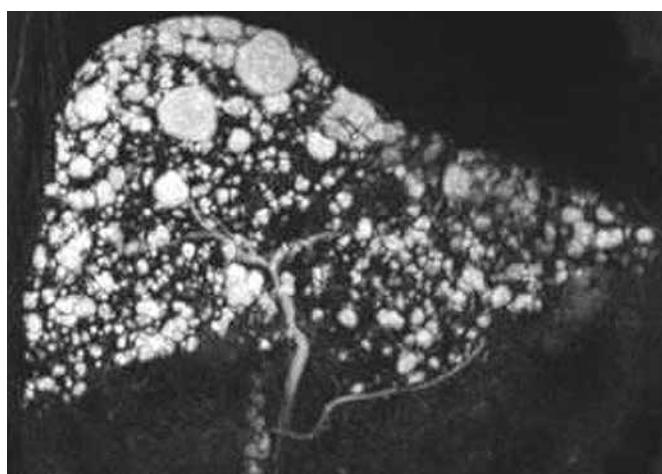
Le risque de cholangiocarcinome dans la maladie de Caroli justifie une surveillance rapprochée. L'AFEE recommande de dépister tous les patients atteints de maladie de Caroli par une IRM hépatique annuelle (13). Concernant le dépistage et la surveillance de l'HTP associée à la FHC, en l'absence de recommandation, la réalisation d'une gastroscopie régulière pour dépister les VO apparaît licite.

Hamartomes biliaires (complexes de von Meyenburg)

Les hamartomes biliaires sont des structures biliaires de petite taille, résultant d'une malformation tardive de la plaque ductale et atteignant les canaux biliaires les plus périphériques. L'étiologie des hamartomes est encore discutée. Bien que dans la majorité des cas, ils soient d'origine sporadique, l'association d'hamartomes biliaires avec des mutations hétérozygotes du gène *PKHD1* a déjà été rapporté chez les parents de patients atteints de polykystose rénale autosomique récessive (tableau 2) (26). La dilatation progressive des hamartomes est également suspectée d'être à l'origine de la polykystose hépatique associée à la polykystose rénale autosomique dominante (cf. *infra*).

Les hamartomes biliaires sont habituellement asymptomatiques et de découverte fortuite. Bien qu'ils puissent être associés à un syndrome de Caroli ou à une FHC, ils sont le plus souvent identifiés sur un foie normal. En échographie hépatique, les hamartomes peuvent apparaître hypo ou anéchogène, mais sont parfois visualisés sous la forme d'artéfacts en « queue de comète », ce qui pose le problème du diagnostic différentiel avec la microlithiasie du syndrome LPAC (*Low phospholipid-associated cholelithiasis*) (27). En cholango-IRM, les hamartomes apparaissent sous la forme de lésions kystiques en hyposignal T1 et hypersignal T2, de taille et de nombre variable, localisées en situation péri-portale (28). Ces lésions ne sont pas communicantes avec les voies biliaires, ce qui permet de les différencier d'une maladie de Caroli. En cas de lésions disséminées dans l'ensemble du foie, on parle parfois de foie en « ciel étoilé » (figure 9).

Figure 9 : Aspect en cholango-IRM de multiples hamartomes biliaires réalisant un aspect de foie « en ciel étoilé »



L'histologique hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic d'hamartome bilaire mais ils sont parfois diagnostiqués fortuitement sur une biopsie réalisée pour une autre indication ou sur une pièce d'hépatectomie. L'hamartome se présente habituellement sous la forme de petits canaux biliaires irréguliers et dilatés, non communicants, entourés d'un tissu fibreux (17).

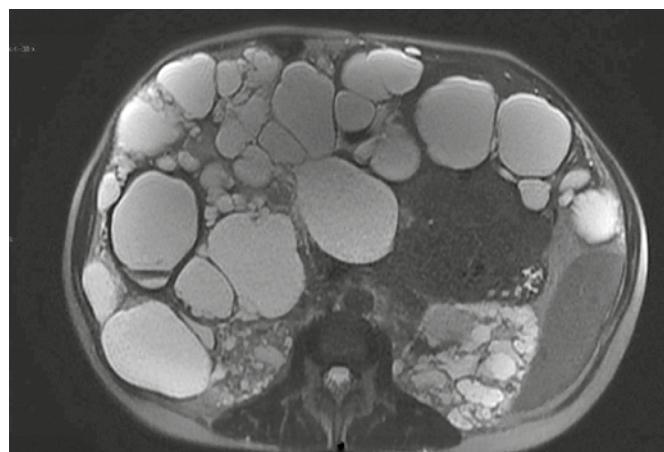
Le rôle des hamartomes biliaires dans le développement des cholangiocarcinomes est débattu. Certaines observations ont rapporté de rares cas de dégénérescence d'hamartomes biliaires en cholangiocarcinome intra-hépatique mais en l'absence de donnée robuste, l'AFEF ne recommande pas de dépistage systématique des patients (13). Il n'y a donc aucune prise en charge spécifique à proposer en cas de diagnostic d'hamartomes biliaires et l'absence thérapeutique reste la règle dans cette situation.

Polykystose hépatique et rénale autosomique dominante

La polykystose hépatique associée à la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la plus fréquente des ciliopathies. La prévalence de la PKRAD est de 1 pour 2 500 habitants en Europe (29). Dans la majorité des cas, elle est secondaire à des mutations du gène *PKD1* (80 %) ou *PKD2* (15 %) codant respectivement pour les protéines polycystine-1 et polycystine-2 impliquées dans la fonction du cil primaire (tableau 2). Bien que la transmission soit autosomique dominante, la survenue d'une 2^e mutation somatique (en plus de la mutation germinale transmise) est nécessaire à l'apparition de la maladie. Au-delà des facteurs génétiques, il semble que les œstrogènes soient également impliqués dans la formation et le développement des kystes. En effet, la PKRAD est plus fréquente chez les femmes (80 % de femmes), et il a été montré que le nombre et la taille des kystes augmentait avec l'exposition aux œstrogènes (grossesses, contraception œstro-progestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause) (28).

Sur un plan clinique, l'apparition des kystes hépatiques est toujours retardée par rapport aux kystes rénaux et leur prévalence augmente progressivement avec l'âge. Elle est ainsi de 0 % à 20 ans et atteint 80 % à 60 ans (20). Dans la plupart des cas, la polykystose hépatique est asymptomatique et contrairement au rein, la fonction hépatique est toujours conservée. En cas de kystes volumineux, les symptômes sont liés majoritairement à la compression du foie sur les organes adjacents : douleurs abdominales, dyspnée d'effort, vomissements et satiété précoce, dénutrition. Plus rarement, les kystes peuvent se compliquer d'hémorragie ou d'infection

Figure 10 : Polykystose hépatique secondaire à une mutation de *PKD1* visualisée sur une IRM hépatique en séquence pondérée T2

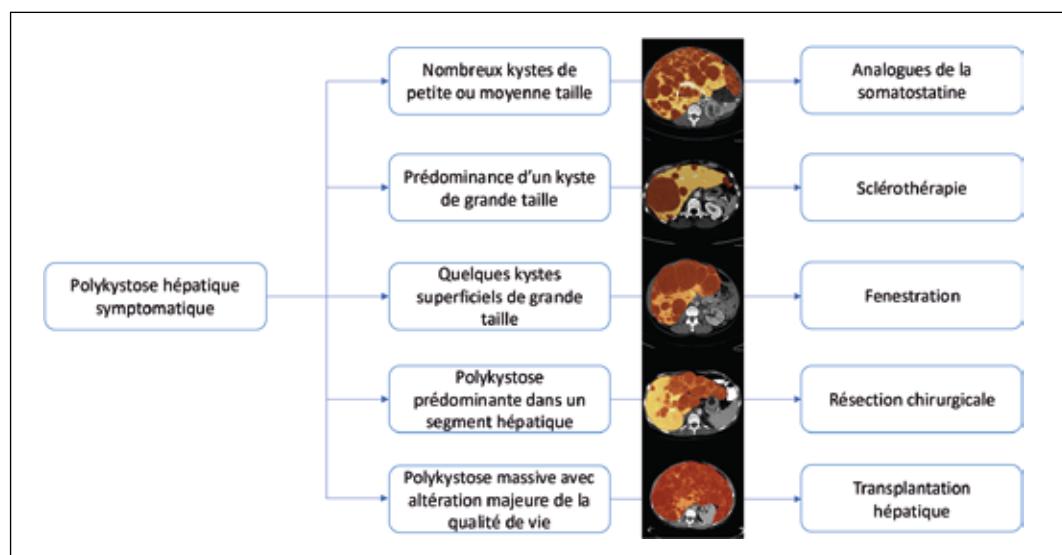


intra-kystique, voire de rupture dans la cavité abdominale. Dans 10 % des cas, la PKRAD est associée à des malformations vasculaires, principalement des anévrismes cérébraux.

Le diagnostic est facilement porté par l'échographie hépatique qui montre de multiples kystes (> 10) supracentimétriques, au contenu anéchogène, avec renforcement postérieur. Ces kystes ne sont pas communicants avec les voies biliaires. En cas de polykystose hépatique non compliquée, le scanner ou l'IRM hépatique ne sont pas indiqués. L'IRM montre classiquement de volumineux kystes non communiquant, en hyposignal T1 et hypersignal T2 (figure 10). La présence de bulles d'air intra-kystiques permet de poser le diagnostic d'infection de kyste. L'hémorragie intra-kystique peut être diagnostiquée en échographie par la visualisation d'un sédiment intra-kystique et en IRM par la visualisation d'un contenu intra-kystique hétérogène en hypersignal T1 et T2 qui témoigne du saignement récent.

La polykystose hépatique, en l'absence de symptôme, ne justifie aucun traitement ni suivi particulier. En cas de polykystose symptomatique, il existe différentes modalités thérapeutiques dont l'indication va dépendre du nombre

Figure 11 : Stratégie thérapeutique de la polykystose hépatique symptomatique (28)



et de la taille des kystes hépatiques. Ces différents traitements ont été discutés dans de récentes recommandations européennes (figure 11) (28). De manière générale, les traitements hormonaux à base d'œstrogènes doivent être contre-indiqués. Les analogues de la somatostatine ont montré une efficacité sur la réduction du volume des kystes et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients avec un effet pouvant être maintenu jusqu'à 4 ans après le début du traitement. La sclérothérapie, réalisée par voie radiologique, permet de traiter un kyste symptomatique de grande taille mais la récidive des symptômes après traitement est fréquente. Plusieurs techniques chirurgicales ont été évaluées dans la polykystose hépatique symptomatique. La fenestration des kystes peut être réalisée en présence de kystes de grande taille, peu nombreux, et situés en périphérie du foie. Cette technique est efficace mais elle pose le problème d'adhérences post-opératoires qui peuvent compliquer un geste ultérieur de résection ou de greffe hépatique. En cas de polykystose majoritairement localisée dans un lobe ou segment hépatique, la résection chirurgicale peut être discutée. Compte tenu du risque important de complications post-opératoires (ascite, hémorragie, pleurascite) et d'une mortalité non négligeable (2 %), la résection chirurgicale ne doit s'envisager qu'en cas de contre-indication à la transplantation hépatique. La transplantation hépatique est proposée en cas de polykystose hépatique massive non accessible aux traitements précédemment décrits, avec altération très importante de la qualité de vie. Elle peut être associée à la transplantation rénale en cas d'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

La polykystose hépatique autosomique dominante sans polykystose rénale (PKHAD) est le principal diagnostic différentiel de la PKRAD. Elle est associée le plus souvent à des mutations des gènes PRKCSH et Sec63, impliqués dans la structure du réticulum endoplasmique nécessaire au fonctionnement du complexe de polycystines (tableau 2) (30). La présentation clinique ainsi que la prise en charge thérapeutique de la PKHAD sont similaires à la PKRAD.

Conclusion

Les voies biliaires forment un réseau structuré et hiérarchisé de canaux permettant d'assurer la fonction de drainage de la bile du foie vers l'intestin. Son organisation est étroitement contrôlée, dès les phases précoce de l'embryogénèse. En cas d'anomalie de structuration des canaux biliaires au cours du développement embryonnaire, les conséquences peuvent être multiples. Certaines anomalies aboutissent à des variantes anatomiques des voies biliaires, dont l'expression clinique est souvent nulle mais pouvant présenter un risque de plaie biliaire en cas d'intervention chirurgicale. À l'opposé du spectre, d'autres anomalies embryologiques entraînent des conséquences plus sévères, avec un risque de complication biliaire et de cholangiocarcinome important. L'orientation de ces patients vers des centres de référence, composés d'équipes multidisciplinaires expertes, est essentielle pour prévenir la survenue de ces complications graves.

Remerciements :

- Relecture :
Prs L. Arrivé
et O. Chazouillères
- Iconographie :
Dr T. Andreani,
Prs L. Arrivé,
M. Camus
et D. Wendum

Références

1. Lemaigre FP. Development of the Intrahepatic and Extrahepatic Biliary Tract: A Framework for Understanding Congenital Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:1-22.
2. Kasi PM, Ramirez R, Rogal SS, Littleton K, Fasanella KE. Gallbladder agenesis. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5(3):654-62.
3. Ye YQ, Liang Q, Li EZ, Gong JL, Fan JM, Wang P. 3D reconstruction of a gallbladder duplication to guide LC: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e33054.
4. Chaib E, Kanas AF, Galvão FHF, D'Albuquerque LAC. Bile duct confluence: anatomic variations and its classification. *Surg Radiol Anat SRA*. 2014;36(2):105-9.
5. Echchikhi M, Edderaï M, Saouab R, Ennouali H, Boumedine H, Radouane B, et al. Mise au point sur les variantes anatomiques des voies biliaires extra-hépatiques en cholango-pancréato-IRM et leurs risques de complications. *J Imag Diagn Interv*. 2021;4(5):307-16.
6. Soares KC, Kim Y, Spolverato G, Maithel S, Bauer TW, Marques H, et al. Presentation and Clinical Outcomes of Choledochal Cysts in Children and Adults: A Multi-institutional Analysis. *JAMA Surg*. 2015;150(6):577-84.
7. Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol*. 2012;47(7):731-59.
8. Brown ZJ, Baghdadi A, Kamel I, Labiner HE, Hewitt DB, Pawlik TM. Diagnosis and management of choledochal cysts. *HPB*. 2023;25(1):14-25.
9. Cazares J, Koga H, Yamataka A. Choledochal cyst. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):209.
10. Wu DQ, Zheng LX, Wang QS, Tan WH, Hu SJ, Li PL. Choledochal cysts in pregnancy: case management and literature review. *World J Gastroenterol*. 2004;10(20):3065-9.
11. ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, de Kleine RHJ. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg*. 2018;105(5):482-90.
12. Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? *World J Surg*. 2015;39(2):487-92.
13. <https://afef.asso.fr/recommandation/recommandations-aef-sur-prise-en-charge-des-cholangiocarcinomes-intrahepatiques-et-perihiliaires/>.
14. Jabłońska B. Biliary cysts: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol WJG*. 2012;18(35):4801-10.
15. Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, et al. Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution: operative procedures and late complications. *J Pediatr Surg*. 2012;47(12):2169-74.
16. Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, et al. Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):243-7.

17. Mirza H, Besse W, Somlo S, Weinreb J, Kenney B, Jain D. An update on ductal plate malformations and fibropolycystic diseases of the liver. *Hum Pathol*. 2023;132:102-13.
18. Cnossen WR, Drenth JPH. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:69.
19. Orphanet: Maladie de Caroli [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/53035>
20. Dhumeaux D. Lésions kystiques des voies biliaires intra-hépatiques par malformation de la plaque ductale. In: *Maladie des voies biliaires*. Doin. 2009. (Progrès en hépato-gastroentérologie).
21. Diamond T, Nema N, Wen J. Hepatic Ciliopathy Syndromes. *Clin Liver Dis*. 2021;18(4):193-7.
22. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4718-28.
23. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):112-121.e2.
24. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet*. 1993;342(8868):404-6.
25. Wen JW, Furth SL, Ruebner RL. Kidney and liver transplantation in children with fibrocystic liver-kidney disease: Data from the US Scientific Registry of Transplant Recipients: 1990–2010. *Pediatr Transplant*. 2014;18(7):726-32.
26. Gunay-Aygun M, Turkbey BI, Bryant J, Daryanani KT, Gerstein MT, Piwnica-Worms K, et al. Hepatorenal findings in obligate heterozygotes for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):677-81.
27. Su S, Trinh A, Metz AJ, Speer T, Simkin P, Buchanan D, et al. Targeted liver ultrasound performed by an expert is the pivotal imaging examination for low phospholipid-associated cholelithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(3):327-32.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(4):1083-108.
29. Orphanet: Polykystose rénale autosomique dominante [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/730>
30. Masyuk TV, Masyuk AI, LaRusso NF. Polycystic liver disease: The interplay of genes causative for hepatic and renal cystogenesis. *Hepatology*. 2018;67(6):2462-4.
31. Boukoucha M, Dhibe F, Khelifa RB, Znaidi H, Elaifi R, Daghfous A. Cholecystitis on gallbladder duplication: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020;72:406-10.
32. Lobo ML, Stafrace S, Riccabona M. Imaging the Neonatal GI Tract, Also Including Liver, Spleen, Pancreas, Retroperitoneum and Mesentery. In: *Imaging in Neonates*. Springer International Publishing; 2023. p. 327-82.
33. Morine Y, Shimada M, Ishibashi H. Most Recent Analysis of a Japanese Nationwide Survey of Pancreaticobiliary Maljunction over a Quarter of a Century. In: *Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation*. Springer; 2018. p. 19-31.

5

Les cinq points forts

- Les principales variantes anatomiques de la voie biliaire principale (trifurcation biliaire, convergence biliaire étagée, canal hépato-cystique) sont le plus souvent asymptomatiques mais exposent au risque de plaie biliaire en cas de geste chirurgical.
- Les kystes du cholédoque sont des malformations congénitales rares des voies biliaires, majoritairement associées à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique.
- La maladie de Caroli, la fibrose hépatique congénitale et les hamartomes biliaires sont la conséquence de malformations de la plaque ductale survenues lors de l'embryogénèse.
- Les kystes du cholédoque et la maladie de Caroli exposent au risque de cholangiocarcinome.
- La polykystose hépatique associée à la polykystose rénale autosomique dominante est la plus fréquente des anomalies de la plaque ductale. En l'absence de symptôme, l'abstention thérapeutique est la règle.



Dilatation du tube digestif en endoscopie (hors troubles moteurs) : quelles méthodes, quels résultats, quels risques ?

 **Jonathan LÉVY**

 Gastroentérologie et Endoscopie interventionnelle, Clinique des Cèdres, RAMSAY Santé, 31700 Cornebarrieu (France)
 jlevyjl@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes modalités techniques et leurs indications
- Connaître les contre-indications
- Connaître la définition d'une sténose réfractaire
- Savoir diagnostiquer et prendre en charge les complications

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Sténose ; Dilatation ; Endoscopie interventionnelle

ABRÉVIATIONS

EBO : EndoBrachyOesophage
EMR : Endoscopic Mucosal Resection
ESD : Endoscopic Submucosal Dissection
FP POEM : Fundo Plicature Per Oral Endoscopic Myotomy
OTS : Over The Scope
POEM : Per Oral Endoscopic Myotomy
RCH : Recto Colite Hémorragique
RFA : Radiofréquence
SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
TTS : Through The scopE

Introduction

La dilatation digestive est une technique d'endoscopie interventionnelle qui a pour objectif l'élargissement de la lumière digestive, rétrécie par le fait d'une affection, des suites d'un geste de résection endoscopique ou de la réalisation d'une anastomose digestive. Le but recherché est de limiter les symptômes en rapport avec ce rétrécissement (troubles du transit, syndrome occlusif, dysphagie ou inhalation).

Le matériel utilisé, la méthode de dilatation, les complications et contre-indications restent identiques quel que soit le

segment digestif concerné. Les indications et leurs résultats seront abordés spécifiquement pour chaque segment digestif.

Histoire

Les premières dilatations digestives ont été réalisées dans les années 50 à l'aide d'une olive d'acier montée sur guide métallique (Eder-Puestow) puis au moyen des bougies de Savary-Gilliard, en polyvinyle, sans stérilisation possible. Les premières dilatations endoscopiques au ballon datent des années 80 (1).

Matériel

Pour la réalisation d'une dilatation, il faut disposer :

- d'un **endoscope standard** (gastroscope avec canal opérateur de 2,8 mm, ou coloscope avec canal opérateur de 3,2 mm) puisque le matériel utilisé ne nécessite pas d'endoscope spécifique (double canal ou gros canal opérateur).
- d'un **insufflateur à CO₂** afin de minimiser les conséquences d'une éventuelle perforation.
- du **matériel de dilatation** :
 - Les *bougies de dilatation* sont des cylindres à embout conique, en matière plastique, de 85 cm de long et dont le diamètre varie de 5 à 20 mm. Une bougie n'a qu'un seul diamètre utile, plusieurs bougies de diamètres croissants doivent donc être successivement utilisées. Elles sont toujours positionnées sur fil guide. L'embout conique permet d'atteindre progressivement le diamètre maximal de la bougie. Deux repères radio-opaques sont positionnés sur la bougie : à l'extrémité distale et à l'endroit où le diamètre indiqué est atteint. On trouve chez certains distributeurs des bougies à usage unique, le polyvinyle utilisé antérieurement ne permettant pas la stérilisation de ce matériel. Elles sont à ce jour moins utilisées, leur usage est réservé à certains types de sténoses.
 - La *dilatation pneumatique* est réalisée au moyen d'un ballon gonflé à l'air, la pression étant mesurée par un manomètre. Les ballons sont disponibles en 3 tailles : 30, 35 et 40 mm. L'utilisation d'air, compressible, permet de dilater à une pression définie, le diamètre pouvant varier selon les composantes de la sténose (fibreuse notamment). Elle est proposée dans certaines indications limitées (achalasie, sténose médio gastrique après sleeve gastrectomy ou gastroparésie).
 - La *dilatation hydrostatique* est aujourd'hui majoritairement utilisée. Elle se fait au moyen d'un ballon gonflé à l'eau mélangé ou non à du produit de contraste. L'utilisation d'eau, qui est n'est pas compressible, permet de dilater à un diamètre défini, correspondant à une pression d'eau, communiquée par le constructeur, et figurant sur chaque ballon.

Il est également indispensable d'avoir accès à tout matériel qui pourrait être nécessaire pour traiter une éventuelle complication : scopie, produit de contraste, clips TTS et macroclips, prothèse œsophagienne etc.

La technique n'a pas évolué depuis les premiers essais, les mécanismes et précautions préalables sont maintenant bien connus.

Méthode

La technique a fait l'objet d'une recommandation de la SFED, publiée en 2010 (2), en voici les éléments essentiels.

Le patient doit avoir été informé de la technique et de ses risques, mais également des alternatives thérapeutiques. Son consentement doit avoir été recueilli, et consigné dans son dossier médical. La SFED a mis à disposition la fiche d'information adéquate, disponible en suivant ce lien pour la dilatation hydrostatique ou à la bougie : <https://www.sfed.org/fiche-information/dilatation-hydrostatique-ou-aux-bougies/> et celui-ci pour la dilatation pneumatique : <https://www.sfed.org/fiche-information/dilatation-pneumatique/>

La dilatation endoscopique doit se faire :

- au mieux chez un patient sous anesthésie générale
- de préférence après protection des voies aériennes par intubation oro-trachéale surtout dans le cas d'une dilatation digestive par voie haute
- un jeûne de 6 heures de temps doit être respecté
- une préparation colique (identique à celle prescrite avant une coloscopie) doit être réalisée en cas de dilatation iléo-colique
- aucune antibioprophylaxie n'est recommandée.

L'endoscope est mené jusqu'au site de la sténose. Un fil guide métallique, en nitinol rigide ou plus souple est alors introduit sous contrôle de la vue ou sous scopie au-delà de sténose.

En cas de *dilatation à la bougie*, l'endoscope doit être retiré, le diamètre juste supérieur à celui de la sténose est choisi. La sténose est repérée sur un cliché de scopie. La bougie est introduite sur fil guide, sous scopie. Elle est poussée au-delà du repère indiquant le diamètre maximal de la bougie, en respectant la règle de ne pas dilater à plus de trois diamètres successifs par séance.

La *dilatation pneumatique* s'effectue également sans contrôle visuel et sous contrôle scopique. L'endoscope doit donc être retiré, et le ballon est introduit sur le fil guide (ballon "OTS" ou Over The Scope). Un seul diamètre est utilisé par séance, en débutant par le ballon de plus petit diamètre : 30 mm.

La *dilatation hydrostatique* s'effectue sous contrôle de la vue, avec ou sans scopie, l'endoscope reste en place et le ballon est introduit sur le fil guide dans le canal opérateur (ballon "TTS" ou Through The Scope), en respectant là-aussi la règle des 3 diamètres successifs par rapport au diamètre initial.

Le diamètre cible doit être adapté à celui du segment d'amont ou d'aval : à titre d'exemple, le diamètre cible pour une dilatation œsophagienne est habituellement de 16-18 mm à terme, la première séance doit utiliser un ballon de taille juste supérieure au diamètre de la sténose.

L'utilisation de la scopie doit être de rigueur si le segment d'aval (en cas de dilatation œsophagienne) ou d'amont (en cas de dilatation iléo-colique) n'est pas clairement visible, permettant de placer le fil guide avec certitude au bon endroit.

Un nouveau matériel de dilatation est disponible depuis peu, en phase d'évaluation : le capuchon de dilatation. Un embout conique transparent dont le diamètre varie de 8 à 18 mm est placé au bout de l'endoscope. La poussée prudente au travers de la sténose, éventuellement sur fil guide, s'effectue sous contrôle de la vue et de la pression appliquée par l'endoscope (3). Le taux de succès de 96 % sans effet secondaire majeur est très prometteur. L'autre intérêt réside dans l'impact écologique : l'économie de déchets représente 99 % par rapport à une dilatation hydrostatique (4).

Complications

Les principaux facteurs de risque sont les comorbidités du patient, la faible expérience de l'opérateur, les sténoses complexes (longue et/ou multiple, angulée, post radique ou caustique), la dilatation à grand diamètre et la dilatation à la bougie (5).

La principale complication de la dilatation digestive est la perforation. Elle survient dans 0,5 % des procédures. Celle-ci peut parfois être identifiée immédiatement après la dilatation, lors de l'endoscopie de contrôle immédiat. La visualisation d'une brèche musculaire, l'apparition d'un emphysème sous cutané cervico-thoracique ou d'un pneumopéritoïne avec complications ventilatoires permettent de la suspecter et/ou de l'affirmer. La réalisation d'un scanner thoraco-abdominal ou abdomino-pelvien est de rigueur, dès la salle de surveillance post-interventionnelle du bloc d'endoscopie. La survenue à court terme d'une douleur thoracique, de fièvre, dyspnée, ou emphysème doit suivre le même protocole.

La prise en charge de la complication doit être décidée en concertation multidisciplinaire avec le médecin anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, et éventuellement le médecin de l'unité de soins critiques.

Elle peut être endoscopique et/ou chirurgicale. Le traitement endoscopique doit être réalisé dès que le diagnostic est posé, en général à l'issue immédiate de la dilatation. Il comporte l'utilisation de clip ou de macroclips, ou la mise en place d'une prothèse couverte, toujours sous couverture antibiotique. Le traitement chirurgical peut être nécessaire d'emblée ou dans un deuxième temps selon l'état clinique du patient ou sa situation médicale globale. Elle peut comporter un simple lavage-drainage, une résection digestive ou réfection de l'anastomose.

L'hémorragie post dilatation est rare, elle peut être le signe d'une perforation sous-jacente. Dans le doute, le lavage à l'eau, et éventuellement l'injection de sérum adrénaline peut permettre de voir le site de dilatation pour une exploration parfaite à la recherche d'une perforation.

Résultats

Les résultats de la dilatation endoscopique seront abordés selon le segment digestif en question.

Dilatation œsophagienne

- Œsophagite à éosinophiles sténosante : l'utilisation d'une bougie ou d'un ballon hydrostatique est possible. Elle doit être proposée en cas de calibre inférieur à 9 mm. La dilatation s'envisage en complément du traitement médicamenteux et/ou du régime d'évitement. La technique est efficace dans la plupart des cas, avec une récidive tardive possible, survenant dans les deux ans. Les complications sont marquées par des douleurs post-dilatation qui surviennent dans près des ¾ des cas, mais le risque de perforation n'est que de 0,3 % (6) et (7).

- Origine peptique : peu fréquentes (incidence 2 %), elles répondent très bien à la dilatation hydrostatique ou à la bougie, une seule séance suffit en général (8). Il en est de même pour l'anneau de Schatzki. Dans ce cas précis, une seule séance de dilatation à grand diamètre peut être envisagée (16-20 mm) (9).
- Origine caustique : l'utilisation de bougie est dans ce cas précis intéressante (10), surtout en cas de sténose longue. La dilatation doit être initialement très progressive et le patient doit être inscrit dans un programme de dilatation toutes les 3 semaines.
- Origine post-radique : prudence ! Le risque de sténose dépasse les 25 % après radiothérapie cervico thoracique. Il est à noter que 43 % des sténoses post-radiques étaient liées dans ce travail à une récidive de la tumeur (11). Le risque de récidive de la sténose est également élevé, noté dans 33 % des cas (12). Il est donc indispensable de s'assurer de l'absence de récidive tumorale avant dilatation. Si l'indication se confirme, elle peut utiliser un ballon hydrostatique ou bien une bougie.
- Achalasie : après une confirmation en Manométrie Haute Résolution, un ballon de dilatation pneumatique est utilisé avec un protocole standardisé : diamètre de 30 mm pour la première procédure, 3 semaines plus tard : deuxième dilatation avec ballon de 35 mm de diamètre. L'efficacité à 1 et 2 ans est respectivement de 90 et 86 %, identique aux résultats de la chirurgie (13). Toutefois, cette technique laisse de plus en plus sa place au profit du POEM, surtout pour les achalasies de type III (14) et (15).
- Sténose anastomotique : elle peut survenir dans toute chirurgie, carcinologique ou non. Le risque est difficile à estimer, il peut être évalué à 4 à 66 % (16) et (17). La présence d'une récidive néoplasique doit toujours être éliminée avant dilatation. La dilatation à la bougie ou au ballon hydrostatique est efficace près d'une fois sur deux après la première séance, mais trois séances sont généralement réalisées (18).
- Sténose après fundoplication : elle est efficacement traitée par dilatation pneumatique, permettant une amélioration chez deux tiers des patients (19). Le développement des techniques endoscopiques de section de la valve anti-reflux (FP POEM) semble être une alternative envisageable, avec des taux de succès clinique et de complication respectivement de 87 et 10,1 % (20).
- Sténoses post-thérapeutiques, on distingue les sténoses post-résection (mucosectomie (EMR) ou dissection sous muqueuse (ESD), et les sténoses post ablation (radiofréquence (RFA) principalement).
 - Le risque de sténose après EMR ou ESD est d'environ 50 % lorsque la résection dépasse les ¾ de la circonférence œsophagienne et 40 mm de longueur (21). La dilatation au ballon hydrostatique est efficace à 90 % dans cette indication, avec un taux de complication de 1,1 % (22). Les sténoses réfractaires peuvent être traitées par mise en place de stent ou réalisation d'incisions radiales, pour des patients sélectionnés et en centre expert.

- L'ablation par RFA est principalement réservée aux cas d'endobrachyœsophage (EBO) après résection d'un adénocarcinome sur EBO. Le risque de sténose a été évalué à 9 %, majoré à 12 % si une résection avait été réalisée avec la RFA. Tous les patients ont été efficacement traités par une ou plusieurs séances de dilatation (23).

Dilatation gastrique

L'apparition d'une sténose gastrique est observée dans 1-4 % des patients après sleeve gastrectomy. Dans cette étude, la dilatation pneumatique à 30 puis 35 voire 40 mm a permis un succès clinique dans 60 % des cas (24).

Dilatation pylorique

Après ESD : La dilatation hydrostatique des sténoses pyloriques est efficace, sans complication (25).

Dans les retards de vidange du tube gastrique après résection œsophagienne : elle est également efficace, avec un succès clinique de 58 % dans cette petite série, sans complication sévère (26). La dilatation pneumatique peut aussi être utilisée. Les données acquises de la science ne permettent pas à ce jour de privilégier un type de dilatation à l'autre.

Dilatation duodénale

La dilatation hydrostatique est utilisée dans les sténoses d'origine ulcéreuse ou liée à une localisation duodénale d'une maladie de Crohn, avec un très bon taux de succès technique (97,4 %) et clinique (77,8 %) (27).

Dilatation iléo-colique

La sténose peut survenir dans la maladie de Crohn ou la RCH. Il est impératif de s'assurer de l'absence de dégénérescence néoplasique. La dilatation hydrostatique semble aussi efficace pour la sténose colique que pour la sténose iléale, à condition qu'elle mesure moins de 5 cm. La chirurgie doit toujours être mise en balance si la sténose reste infranchissable après dilatation (28). Le taux de succès clinique varie de 30 à 80 % selon les études. Le risque de perforation est de 0,6 % (29).

La sténose anastomotique survient dans 2 à 17 %, la présence d'une dérivation des selles supérieure à 100 jours pourrait augmenter le risque de sténose (30). La dilatation hydrostatique apporte un succès clinique dans 92 à 100 %, même si le risque de récidive est le plus élevé avec cette méthode (11,9-40 %) qu'avec les autres techniques étudiées dans cette méta analyse (prothèse métallique, incision radiaire ou chirurgie transanale mini invasive) (31). Cependant, la répétition des séances de dilatation permet d'augmenter le succès technique sans majorer le risque de complication, qui est maximal lors de la première séance pour presque disparaître lors des séances itératives.

Sténose réfractaire

Elle est définie par l'impossibilité de maintenir un diamètre de 14 mm après 5 séances de dilatation espacées de 1-2 semaines, où par l'impossibilité de maintenir le diamètre cible 4 semaines après qu'il ait été atteint. Cette situation,

difficile à prendre en charge, est rare. La littérature disponible est plutôt pauvre.

Des injections locales de corticoïdes après dilatation œsophagienne peuvent être envisagées, montrant un intérêt en termes de réduction du nombre de dilatations nécessaire et d'augmentation de période sans dysphagie, principalement en cas de sténose d'origine peptique (32).

La mise en place de stent peut aussi être envisagée. La méta analyse publiée en 2016 fait état d'une efficacité dans 40 % des cas, avec 20,7 % de d'effet secondaire (33). L'utilisation de stent biodégradable a été évaluée, montrant un bénéfice initial à 6 mois qui s'efface à 1 an, en comparaison aux prothèses couvertes (34).

Enfin, la réalisation d'incisions radiales doit être réservée aux centres experts, dans les cas d'anneaux de Schatzki et des sténoses anastomotiques (35).

Contre-indications

- La contre-indication principale est représentée par les lésions néoplasiques. Selon la dernière version du Thésaurus National de Cancérologie Digestive, « la dilatation endoscopique de la tumeur œsophagienne est à la fois contre-indiquée du fait du risque de perforation tumorale, et peu utile car une sténose tumorale témoigne dans 80 à 100 % des cas, d'une lésion localement avancée cT3N+ (Mariette et al., 2003; Noiret et al., 2021) ». La mise en place d'une prothèse métallique couverte ou une nutrition entérale par jéjunostomie doit être privilégiée en cas de sténose œsophagienne.
- Une autre contre-indication est la sténose par compression extrinsèque : l'efficacité de la dilatation est nulle. L'affection causale doit être traitée spécifiquement (néoplasie d'organe adjacent, adénopathie liée à une maladie hématologique etc).
- La présence de varices œsophagiennes est également une contre-indication à la dilatation œsophagienne.
- L'antécédent de chirurgie récente (<1 semaine) n'est pas une contre-indication formelle mais doit être toujours discutée au cas par cas avec l'équipe chirurgicale.
- Les situations nécessitant des traitements anti-agré-gants autres que l'aspirine et anticoagulants sans interruption temporaire envisageable sont des contre-indications transitoires, au même titre que les troubles de l'hémostase.
- Enfin, la mise en évidence d'une perforation avant dilatation ou d'une fistule doivent contre indiquer la réalisation d'une dilatation.

Conclusion

La dilatation digestive est relativement simple, sûre et efficace. Le patient doit avoir été informé de la technique et de ses risques.

Il existe un risque de complication qui place ce geste dans les techniques d'endoscopie interventionnelle. De ce fait, une sélection rigoureuse des patients et de la technique employée est nécessaire.

Il est important de pouvoir gérer la survenue d'une complication, en utilisant les différents matériaux et/ou ressources locales pour y parvenir.

Le respect des différentes étapes de la technique, des indications et contre-indications reste garant de la réussite du geste.

Références

1. Richard L, London, Bruce W, Trotman, A.J. DiMarino, Juan A. Oleaga, David B. Freiman, Ernest J. Ring, et al. Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter, *Gastroenterology*, Volume 80, Issue 1, 1981, Pages 173-175.
2. D. Heresbach, *Acta Endosc* (2010) 40: 242-6.
3. Walter B, Schmidbaur S, Rahman I, Albers D, Schumacher B, Meining A. The BougieCap - a new method for endoscopic treatment of complex benign esophageal stenosis: results from a multicenter study. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(9):866-870. doi: 10.1055/a-0959-1535.
4. Yzet C, Figueiredo M, Michoud C, Lafeuille P, Rivory J, Pioche M. Ecological impact of endoscopic dilatation using the bougie cap device: a low-tech innovation to reduce waste by 99%. *Endoscopy*. 2022 Dec;54(S 02):E824-E825.
5. Hagel AF, Naegel A, Dauth W, Matzel K, Kessler HP, Farnbacher MJ, et al. Perforation during esophageal dilation: a 10-year experience. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2013 Dec;22(4):385-9.
6. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92.
7. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062-70.
8. Nayyar AK, Royston C, Bardhan KD. Oesophageal acid-peptic strictures in the histamine H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor era. *Dig Liver Dis*. 2003 Mar;35(3):143-50.
9. Eckardt VF, Kanzler G, Willems D. Single dilation of symptomatic Schatzki rings. A prospective evaluation of its effectiveness. *Dig Dis Sci* 1992;37:577-82.
10. Mark Anthony A De Lusong, Aeden Bernice G Timbol and Danny Joseph S Tuazon, *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2017 May 6; 8(2): 90-98
11. Kim JW, Kim TH, Kim JH, Lee IJ. Predictors of post-treatment stenosis in cervical esophageal cancer undergoing high-dose radiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2018 Feb 21;24(7):862-869.
12. Agarwalla A, Small AJ, Mendelson AH, Scott FI, Kochman ML. Risk of recurrent or refractory strictures and outcome of endoscopic dilation for radiation-induced esophageal strictures. *Surg Endosc*. 2015 Jul;29(7):1903-12.
13. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1807-16.
14. Dirks RC, Kohn GP, Slater B, Whiteside J, Rodriguez NA, Docimo S, et al. Is peroral endoscopic myotomy (POEM) more effective than pneumatic dilation and Heller myotomy? A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021 May;35(5):1949-1962.
15. Vespa E, Pellegatta G, Chandrasekar VT, Spadaccini M, Patel H, Maselli R, et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2023;55:167-175.
16. Fukagawa T, Gotoda T, Oda I, et al. Stenosis of esophago-jejuno anastomosis after gastric surgery. *World J Surg* 2010;34:1859-63.
17. Williams VA, Watson TJ, Zhovtis S, et al. Endoscopic and symptomatic assessment of anastomotic strictures following esophagectomy and cervical esophagogastrostomy. *Surg Endosc* 2008;22:1470-6.
18. Marjanovic G, Schrag HJ, Fischer E, et al. Endoscopic bougienage of benign anastomotic strictures in patients after esophageal resection: the effect of the extent of stricture on bougienage results. *Dis Esophagus* 2008;21:551-7.
19. Byrne JP, Smithers BM, Nathanson LK, et al. Symptomatic and functional outcome after laparoscopic reoperation for failed antireflux surgery. *Br J Surg* 2005;92:996-1001.
20. Jean-Michel Gonzalez, Marc Barthet, Antoine Debourdeau, Laurent Monino, Véronique Vitton, Peroral endoscopic myotomy and valve section for treatment of persistent and disabling dysphagia after laparoscopic fundoplication (with video), *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 98, Issue 5, 2023, Pages 839-842,
21. Lewis JJ, Rubenstein JH, Singal AG, et al. Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:753-60. 10.1016/j.gie.2011.05.031
22. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, et al. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011;43:184-9. 10.1055/s-0030-1256109
23. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013;145:87-95. 10.1053/j.gastro.2013.03.045
24. Gianfranco Donatelli, Jean-Loup Dumont, Guillaume Pourcher, Hadrien Tranchart, Thierry Tusynski, Ibrahim Dagher, et al. Pneumatic dilation for functional helix stenosis after sleeve gastrectomy: long-term follow-up (with videos), *Surgery for Obesity and Related Diseases*, Volume 13, Issue 6, 2017, Pages 943-950
25. Lee JU, Park MS, Yun SH, Yang MA, Han SH, Lee YJ, et al. Risk factors and management for pyloric stenosis occurred after endoscopic submucosal dissection adjacent to pylorus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(50):e5633.
26. Mertens, Alexander, et al. "Treating early delayed gastric tube emptying after esophagectomy with pneumatic pyloric dilation." *Digestive Surgery* 38.5-6 (2022): 337-342.
27. Chittajallu V, Omar YA, Simons-Linares CR, Chahal P. Endoscopic balloon dilation management for benign duodenal stenosis. *Surg Endosc*. 2023 May;37(5):3610-3618. doi: 10.1007/s00464-022-09844-0. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36624215.
28. Mathurin Fumery, Clara Yzet, Denis Chatelain, Thierry Yzet, Franck Brazier, Jean-Philippe LeMouel, et al. Colonic Strictures in Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Complications, and Management, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 15, Issue 10, October 2021, Pages 1766-1773
29. Tilmant M, Serrero M, Poullenot F, et al. Effectiveness and safety of endoscopic balloon dilation of colorectal strictures in Crohn's disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020.
30. Hamel J-F, Alves A, Beyer-Bergot L, Zerbib P, Bridoux V, Manceau G, et al. Stenosis of the colorectal anastomosis after surgery for diverticulitis: A National retrospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2024;26:1437-1446.
31. Cao, Gaoyang, et al. "Therapy for benign rectal anastomotic stricture after surgery for colorectal cancer: A systematic review." *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery* (2024).

32. Ramage JL, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2419–25. 10.1111/j.1572-0241.2005.00331.
33. Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, Miglio R, Repici A. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2016 Feb;48(2):141-8.
34. S Lecleire, A Di Fiore, R Alhameedi, L Thomassin, L Armento-Debeir, JM Thorel, et al. Sténose oesophagiennes réfractaires bénignes (SORB): comparaison entre les prothèses biodégradables et les prothèses couvertes classiques. *Endoscopy* 2019; 51(03): S41
35. Marjan L. Hordijk, Peter D. Siersema, Hugo W. Tilanus, Ernst J. Kuipers, Electrocautery therapy for refractory anastomotic strictures of the esophagus, *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 63, Issue 1, 2006, Pages 157-163

5

Les cinq points forts

- Les indications et les contre-indications ainsi que la technique adaptée doivent être bien connues et maîtrisées pour minimiser les risques de complication, la principale étant la perforation.
- Les procédures de dilatation sont systématiquement réalisées sous CO₂. Pour les procédures hautes, l'intubation est souhaitable. Le contrôle scopique est habituellement la règle.
- La dilatation digestive est une méthode efficace dont la morbidité est variable selon la localisation et l'étiologie de la sténose.
- Il est préférable de programmer plusieurs séances de dilatation progressive que de vouloir dilater rapidement à large diamètre.
- En cas de sténose réfractaire, la dilatation peut être associée à d'autres traitements endoscopiques : prothèse, injection de corticoïdes, incisions radiaires.

Radiofréquence pancréatique : quand la proposer ?

 Jean-Philippe RATONE

 Institut Paoli-Calmettes - Endoscopies digestives/Unité d'exploration médico-chirurgicale oncologique -
232 boulevard de sainte Marguerite 13009 Marseille (France)
 ratone@ipc.unicancer.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes de cette technique
- Connaître les indications actuelles et à venir
- Connaître les risques de complications
- Connaître les modalités d'évaluation et de surveillance

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie ; Insulinome ; Tumeur neuroendocrines de grade 1

ABRÉVIATIONS

TNE : tumeur neuroendocrine

RFP : Radiofréquence pancréatique

ADK-P : adénocarcinome du pancréas

TlrmP : Tumeurs intrapapillaires et mucineuses au pancréas

CM : Cystadenome mucineux

Quels sont les principes de cette technique ?

La radiofréquence consiste à générer de la chaleur à partir d'une électrode à l'aide d'un courant de haute fréquence (400-500 MHz) alternatif (sinusoïdal) bipolaire. Cette chaleur permet une mort cellulaire par nécrose lorsque la température atteint 48-50°C.

Un mécanisme d'immunomodulation est associé à la destruction thermique (1).

L'intérêt pour la radiofréquence pancréatique (RFP) s'est développé dans les années 2010 d'abord chez l'animal puis chez l'homme dans la deuxième partie de cette décennie en utilisant différents réglages et dispositifs (2-4). La technique s'est ensuite homogénéisée et standardisée en grande partie avec la publication de l'essai prospectif multicentrique français de Barthet *et al.* en 2019 (5).

Le système actuel utilisé est quasiment exclusivement le système EUS-RFA system associant une sonde EUSRA (STARmed™, Taewoong Medical™, Corée du Sud) au générateur VIVA Combo generator (Taewoong Medical-Starmed™,

Koyang, Corée du Sud). La technique est similaire à la technique de ponction sous échoendoscopie. La lésion est repérée à l'aide d'un échoendoscope linéaire par voie trans-gastrique ou transduodénale puis ponctionnée à l'aide d'une aiguille de 19G incorporant la sonde EUSRA avec un système de refroidissement intégré.

L'opérateur, une fois l'aiguille en place, appuie sur la pédale du générateur et délivre le courant. Lorsque les bulles arrivent au niveau de la paroi digestive, l'opérateur stoppe la procédure. Le réglage standard est de 50W pour l'indication principale qui est la tumeur neuroendocrine de grade 1. L'aiguille la plus utilisée dans les principales études (et en pratique) a une partie active de 10 mm entraînant un diamètre de nécrose de 1 à 2 cm. D'autres tailles sont disponibles notamment celle de 7 mm très utile pour traiter des lésions de taille inférieure à 10 mm. Si la lésion apparaît incomplètement traitée (bulles et blanchiment à la place de la lésion), une à deux ablutions supplémentaires peuvent être réalisées dans la même session en changeant l'axe de l'aiguille. L'échoendoscopie de contraste réalisée avant/après est aussi très utile pour évaluer la qualité de la destruction tumorale dans les lésions hypervasculaires (tumeurs neuroendocrines pancréatiques et métastases pancréatiques de cancer du rein).

Quelles sont les indications actuelles et à venir ?

Tumeur neuroendocrines pancréatiques (TNE) de grade 1 (Ki67 < 3 %) de moins de 2 cm non fonctionnelles

Il s'agit certainement de l'indication la plus consensuelle et la plus étudiée. Le résultat de l'essai français et de sa réévaluation à plus long terme montre une efficacité autour de 86 % à un an similaire à 3 ans avec une mortalité nulle (5, 6). La RFP permettrait ainsi de traiter des lésions de petite taille (< 2 cm) avec Ki67 < 3 % sans dilatation du Wirsung et à faible risque lymphatique qui auraient dû faire l'objet d'une surveillance anxiogène ou d'une chirurgie à la morbi-mortalité très élevée. Actuellement, les recommandations s'accordent sur une surveillance pour les lésions ≤ 1 cm et une décision au cas par cas entre surveillance et chirurgie entre > 1 cm et ≤ 2 cm (7). L'essai multicentrique français RFANET concernant cette population (avec les insulinomes) est en cours avec une évaluation sur 5 ans post traitement et devrait permettre d'intégrer la RFP, moins morbide et très efficace, rapidement dans la stratégie thérapeutique. À ce jour les patients doivent être traités dans le cadre d'un essai clinique ou au minimum après une RCP RENATEN validant la prise en charge.

TNE type insulinome

L'insulinome sporadique de moins de 2 cm (hors Néoplasie Endocrinienne Multiple) est une excellente indication de RFP qui s'est imposée en pratique en raison de son efficacité immédiate sur les signes cliniques (> 95 %) et sa morbidité inférieure à la chirurgie comme le montre une étude comparative (8, 9). Ce traitement a d'autant plus de sens que l'insulinome sporadique est dans l'ultra majorité des cas, bénin sans nécessité de curage ganglionnaire lorsqu'une chirurgie est décidée. Malgré ces bons résultats et sa validation fréquente en RCP RENATEN, la RFP n'est pas reconnue comme le traitement de première intention mais l'essai RFAET et d'autres pourraient permettre de changer la stratégie thérapeutique.

Tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) ou cystadénome mucineux (CM)

Dans les cas de TIPMP ou de CM avec critère péjoratif intermédiaire par exemple de type nodule mural, la RFP a été utilisée avec succès dans l'essai français (Barthet et al.) puisque la lésion kystique avait disparu dans 64,7 % des cas à un an et 40 % à 42 mois avec une réponse de 100 % sur le nodule mural à 1 an confirmée à 42 mois de suivi médian (5, 6). Cependant, des données à plus long terme sont nécessaires dans cette indication où l'évaluation de la réponse est complexe, tout comme le diagnostic initial de la lésion kystique. À ce jour, la RFP est intéressante, en recours, pour un patient présentant une TIPMP avec nodule mural, non opérable avec un état général correct. Dans ce cas, la RFP doit être validée en RCP.

Métastases pancréatiques des cancers du rein

La RFP peut être très intéressante pour traiter les patients porteurs d'un cancer du rein oligométastatique contrôlé en alternative à la chirurgie pancréatique atypique (pancréatectomie médiane, tumorectomie... etc.) plus morbide (10). Une étude française montre des résultats intéressants (71 % de réponse à un an et > 90 % en cas de lésion < 2 cm). Certaines lésions entre 20 et 35 mm ont été traitées avec succès mais avec nécessité de répéter les sessions (jusqu'à 4 sessions pour une même lésion) et avec un changement de puissance du générateur, passant de 50 à 30 W permettant une diffusion de la chaleur au-delà de 1 cm autour de l'aiguille. Dans cette indication, la RFP doit être validée en RCP onco-urologie

Adénocarcinome pancréatique (ADK-P)

Quelques séries se sont intéressées à la RFP dans cette indication. La technique apparaît assez sûre avec peu de complications sévères (11). La RFP doit toutefois trouver sa place dans cette pathologie au pronostic sombre et extrêmement lymphophile. Elle pourrait avoir une place en association avec la chimiothérapie pour les patients avec un ADK-P localement avancé ou bien comme le suggère une étude récente de cohorte en association avec la chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie (12). D'autres études prospectives de faisabilité puis d'efficacité doivent venir confirmer ces données préliminaires. De plus, il faudra établir quels types d'aiguilles et de réglages seront les plus adaptés en termes de puissance et de partie active.

Quels sont les risques de complications ?

Le taux de complications initialement faible (10 %) dans l'essai randomisé princeps multicentrique de Barthet et al. est encore plus faible après réadaptation du protocole (rajoût antibioprophylaxie) et la mortalité est nulle (5). Dans les autres études publiées depuis et l'étude RAFPAN réalisée sur une large cohorte française rétrospective de 100 patients ayant eu une RFP dans le cadre d'un essai ou hors essai sur de patients moins sélectionnés le taux de complication est à 22 % logiquement supérieur mais avec seulement 2 % de complications sévères (10).

La plupart ont été gérées médicalement sans intervention (Grade I et II AGREE pour 19/22 patients) ou endoscopiquement (3 grade IIIA) et aucune intervention chirurgicale n'a été nécessaire. En dehors des douleurs abdominales ou pancréatites aiguës qui représentent la majorité des complications, on note des collections pancréatiques par plaie du Wirsung et une sténose secondaire du canal pancréatique. Le seul facteur de risque identifié est une proximité du Wirsung < 1 mm. L'étude observationnelle « RAFPAN2 » en cours et prospective permettra très probablement d'encore mieux cibler les complications de cette technique récente. À ce jour, la prévention des complications comprend une sélection rigoureuse des cas (en particulier une distance > à 1 mm du Wirsung), une prévention de la pancréatite aiguë par AINS (IV ou intrarectal) et une antibioprophylaxie généralement par 2 g d'amoxicilline couplée à de l'acide clavulanique.

Quelles sont les modalités d'évaluation et de surveillance ?

Dans toutes les indications, une confirmation histologique par ponction-biopsie sous échoendoscopie est nécessaire.

Concernant l'indication principale (TNE et insulinome), la mesure d'une lésion < 20 mm en échoendoscopie et l'obtention d'un Ki67 < 3 % relu en centre expert dans le cadre du réseau TENPATH est le préalable indispensable. Ensuite, le bilan d'évaluation actuel proposé dans l'essai RFANET français comprend une IRM abdominopelvienne aux trois temps d'injection, un scanner thoracique, un TEP-gallium et un TEP-FDG. Le TEP-gallium permet d'éliminer une autre localisation avant le traitement par RFP et le TEP-FDG s'il fixe franchement peut être le témoin d'une lésion agressive (Ki67 sous-estimé, faux grade 1) et contre-indique le traitement.

En post-traitement, une imagerie de contrôle injectée 3 temps réalisée un mois plus tard (scanner ou IRM) permet d'évaluer l'efficacité et de programmer si nécessaire une deuxième session. Ensuite le suivi dépendra de la pathologie initiale.

Références

1. Rochigneux P, Nault JC, Mallet F, Chretien AS, Barget N, Garcia AJ, et al. Dynamic of systemic immunity and its impact on tumor recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*. 2019;8(8):1615818.
2. Goldberg SN, Mallory S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(3):392-401.
3. Arcidiacono PG, Carrara S, Reni M, Petrone MC, Cappio S, Balzano G, et al. Feasibility and safety of EUS-guided cryothermal ablation in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(6):1142-51.
4. Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, Kim SH, Chae HJ, Jang JW, et al. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(5):1039-43.
5. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019;51(9):836-42.
6. Barthet M, Giovannini M, Gasmi M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, et al. Long-term outcome after EUS-guided radiofrequency ablation: Prospective results in pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms. *Endosc Int Open*. 2021;9(8):E1178-E85.
7. Kos-Kudla B, Castano JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumarianou A, et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(12):e13343.
8. Marx M, Trosic-Ivanisevic T, Caillol F, Demartines N, Schoepfer A, Pesenti C, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: experience in 2 tertiary centers. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1256-63.
9. Crino SF, Napoleon B, Facciorusso A, Lakhtakia S, Borbath I, Caillol F, et al. Endoscopic Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation Versus Surgical Resection for Treatment of Pancreatic Insulinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(11):2834-43 e2.
10. Chanez B, Caillol F, Ratone JP, Pesenti C, Rochigneux P, Pignot G, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation as an Future Alternative to Pancreatectomy for Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21).
11. Costanzo A, Fulco E, Marini M, Rigamonti A, Vescovi L, Floridi A, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) for Pancreatic Adenocarcinoma: A Review. *Cureus*. 2024;16(10):e70691.
12. Wray CJ, O'Brien B, Cen P, Rowe JH, Faraoni EY, Bailey JM, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2024;100(4):759-66.

5

Les cinq points forts

- La radiofréquence pancréatique (RFP) est une technique fiable et sûre pour traiter les TNE pancréatiques de grade 1, de moins de 2 cm et non fonctionnelles MAIS doit être réalisée après validation en RCP RENATEN, et au mieux dans le cadre d'essais cliniques.
- La radiofréquence des insulinomes sporadiques symptomatiques de moins de 2 cm est très efficace et doit être discutée en première intention.
- Les patients porteurs d'un cancer rénal oligométastatique avec métastase(s) pancréatique(s) peuvent bénéficier d'une RFP après décision multidisciplinaire.
- Le taux de complications graves de la RFP est faible (2 %) et nécessite de respecter les contre-indications classiques en particulier la proximité du canal pancréatique principal.
- Dans le cadre de l'adénocarcinome pancréatique, il n'y a pour le moment pas de niveau de preuve suffisant pour utiliser la RFP. Des études associant la RFP aux traitements habituels de l'adénocarcinome pancréatique, doivent être réalisées pour évaluer la faisabilité et les résultats de cette approche combinée.

Antibioprophylaxie en endoscopie digestive - Recommandation de la SFED 2024

 **David KARSENTI**

 1 - Pôle Digestif Paris-Bercy, Clinique Paris-Bercy, 9 quai de Bercy, 94220 Charenton-le-Pont (France)
 2 - Centre d'Explorations Digestives, 50 rue de Rennes, 75006 Paris (France)
 karsenti.paris@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les risques liés aux patients et à leurs comorbidités
- Connaître les risques liés à la procédure
- Savoir classer les actes à haut et bas risque infectieux
- Connaître les schémas de prescriptions

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article

MOTS-CLÉS

Antibioprophylaxie ; Recommandations ; Endoscopie Digestive

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

L'antibioprophylaxie (ATB-P, ou antibiothérapie préventive) consiste en l'administration d'une ou plusieurs molécules antibiotiques afin d'empêcher le développement d'une infection précise dans des circonstances déterminées. Elle diffère de l'antibiothérapie curative qui est destinée à traiter une infection déjà installée.

En endoscopie digestive, elle a pour objectif de prévenir l'apparition de complications infectieuses locales et/ou générales à la suite d'une procédure endoscopique.

Ces complications restent rares en endoscopie, même si la prévalence des bactériémies après certains gestes endoscopiques peut être élevée.

Il faut rappeler qu'une bactériémie transitoire survient fréquemment au cours d'activité de notre vie quotidienne, à des rythmes et fréquences supérieurs à ceux associés aux procédures endoscopiques. Ainsi le brossage dentaire est

associé à des taux de bactériémie entre 20 et 68 %, la simple activité physiologique de mastication à des taux entre 7 % et 51 %, et enfin l'utilisation d'un cure-dent entre 20 à 40 % (1).

Le risque infectieux bactérien secondaire à un geste endoscopique doit également être mis en balance avec les effets secondaires de l'usage d'une antibioprophylaxie, incluant les réactions allergiques de gravité variable, ainsi que l'induction potentielle d'une résistance aux antibiotiques.

Dès lors, déterminer les situations à risque qui doivent conduire à proposer une antibioprophylaxie chez un nombre limité de patients est essentiel.

Celles-ci dépendent de deux facteurs qui doivent être analysés indépendamment afin d'évaluer l'indication :

- le risque infectieux lié au patient (prise en compte des co-morbidités : contexte cardio-vasculaire, immunodépression, dialyse péritonale, cirrhose, etc.) ;
- le risque lié à la procédure (prise en compte du risque bactériémique induit par l'examen).

Méthode

La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) ont été chargées de développer ces recommandations. La première réunion du groupe de travail a eu lieu en janvier 2022, où les objectifs généraux du projet ont été définis et la méthodologie approuvée. Les questions spécifiques ont été formulées selon la classification Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) dans la mesure du possible concernant :

- les principes généraux,
- les procédures gastro-intestinales thérapeutiques,
- les procédures d'échoendoscopie diagnostiques et thérapeutiques (EUS),
- les procédures de cholangiopancréatographie rétrograde (CPRE).

Le groupe de travail a été organisé en quatre sous-groupes couvrant les domaines ci-dessus, avec un membre du groupe désigné comme chef de chaque sous-groupe. Chaque domaine a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature. Une recherche bibliographique a été effectuée par les auteurs dans PubMed/MEDLINE, la Cochrane Library, et Embase, en se concentrant sur les essais contrôlés randomisés (ECR) pertinents et les méta-analyses publiés jusqu'en juin 2023. Des analyses rétrospectives et des séries de cas ont également été incluses si le domaine concerné n'était pas couvert par des études prospectives. Les déclarations ont été rédigées en fonction des preuves recueillies et évaluées à l'aide du cadre GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (2). Lorsqu'une insuffisance de preuves a été constatée, les groupes se sont appuyés sur l'avis d'experts pour élaborer les déclarations.

Plusieurs réunions de groupe de travail ont eu lieu de janvier 2022 à novembre 2023, au cours desquelles les déclarations ont été discutées et modifiées en fonction des retours des membres afin d'améliorer leur acceptabilité.

Chaque sous-groupe a élaboré des propositions de brouillon qui ont été discutées. Après un accord sur une version finale, le manuscrit a été examiné par tous les membres du comité des recommandations. Cette version finale a été validée par la SFED et la SFAR avant soumission à la revue Endoscopy International Open pour publication. Tous les auteurs ont approuvé la version finale révisée du manuscrit.

Risque lié au patient

Prévention de l'endocardite infectieuse

La Société Européenne de Cardiologie a défini les situations à risque d'endocardite qui nécessiteraient l'usage d'une antibioprophylaxie (2). Ces recommandations ont été reprises par la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française, la Société Française de Cardiologie et la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR).

Seuls les patients ayant une cardiopathie à haut risque d'endocardite justifient encore d'une antibioprophylaxie :

- porteurs de valve prothétique ou de matériel prothétique utilisé pour une réparation valvulaire ;
- avec antécédent d'endocardite infectieuse ;
- avec cardiopathie congénitale cyanogène non opérée, ou avec une fuite résiduelle, ou mise en place d'une dérivation chirurgicale ;
- cardiopathie congénitale avec réparation prothétique, placée chirurgicalement ou par voie percutanée, jusqu'à 6 mois après la mise en place ;
- avec une fuite résiduelle au site d'implantation d'un matériel prothétique, mise en place chirurgicalement ou par voie percutanée.

Pour ces patients, les seules interventions à risque de bactériémie pouvant conduire à une endocardite sont celles de la sphère dentaire impliquant des manipulations de la gencive ou de la région péri-apicale des dents, ainsi que la perforation de la muqueuse orale.

Pour les autres procédures, dont les endoscopies diagnostiques (EOGD : endoscopie œsogastroduodénale, coloscopie), une antibioprophylaxie n'est donc plus indiquée.

Par ailleurs, il n'y a aucun cas rapporté d'infection de greffe vasculaire lié aux procédures endoscopiques gastro-intestinales.

Il n'est donc pas recommandé d'administrer une antibioprophylaxie avant les procédures endoscopiques gastro-intestinales diagnostiques chez un patient présentant des matériaux vasculaires synthétiques non valvulaires, tels que stimulateurs cardiaques, défibrillateurs, stents coronariens ou vasculaires périphériques et les filtres de veine cave (2).

Risque lié aux co-morbidités

De nombreux facteurs peuvent être considérés comme potentiellement ou certainement liés à la survenue d'une infection du site opératoire. Comme le rappelle la SFAR dans ses dernières recommandations, leur présence n'impose pas pour autant de recourir à une antibioprophylaxie systématique dans des situations où celle-ci n'est pas recommandée (3).

Seules des études avec un haut niveau de preuve sur le sujet permettraient de valider ou non l'intérêt d'une antibioprophylaxie en cas de présence d'un facteur de risque donné ; ce type d'études manque encore à ce jour.

Ainsi l'usage d'une antibioprophylaxie pour toute endoscopie avec risque de bactériémie (et plus particulièrement pour polypectomie dans les 6 mois suivant une chirurgie prothétique) avait été évoqué par l'association américaine des chirurgiens orthopédistes à la fin des années 2010, chez les patients porteurs de prothèses orthopédiques, suite à quelques cas d'arthrites pyogéniques rapportés après endoscopie (4). Cependant, l'ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) dans ses recommandations de 2015 n'a pas retenu cette indication en l'absence de toute donnée fiable (5).

Certaines situations particulières justifient néanmoins d'envisager, au regard du risque lié à la procédure et au cas par cas,

une antibioprophylaxie. Certaines indications sont discutées dans les recommandations de la SFAR de 2018 (3) :

- Pour les patients atteints de neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles < 0,5 G/L) ou d'une hémopathie maligne avancée, un risque accru de bactériémie et de septicémie après endoscopie gastro-intestinale est démontré (6). En revanche, l'intérêt d'une antibioprophylaxie dans cette population particulière n'a pas été étudié. Il en est de même pour les patients ayant reçu une radiothérapie, les patients immunodéprimés, mais avec un nombre normal de neutrophiles (patients greffés d'organes, séropositifs pour le VIH), soumis à une chimiothérapie ou une corticothérapie, pour les patients ayant un diabète déséquilibré, les patients très âgés, obèses ou dénutris, de sorte que la décision d'utiliser l'antibioprophylaxie dans ces situations doit être individualisée. Par ailleurs, bien que ces patients soient à plus haut risque d'infection du site opératoire, ils auront des infections dues aux « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituelle et aucune modification des protocoles proposés ne semble justifiée chez ces patients.
- Dialyse péritonéale : Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse péritonéale présentent des taux plus élevés d'infections que ceux traités par hémodialyse. Depuis 2005, les recommandations de l'International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) suggèrent la réalisation d'une antibioprophylaxie avant une endoscopie basse (7, 8). L'ASGE a adopté des suggestions similaires dans ses recommandations de 2015 (9). Cependant, il existe peu de données et notamment aucun essai contrôlé randomisé, pour étayer ces suggestions. Une étude multicentrique rétrospective a montré que sur les 236 patients ayant réalisé une coloscopie, 9 (3,8 %) avaient développé une péritonite (10). Les taux de polypectomie ou de mucosectomie étaient significativement plus élevés dans le groupe péritonite que dans le groupe sans péritonite (66,7 vs. 23,4 %, p=0,009). Par ailleurs, sur les 65 patients ayant reçu une antibioprophylaxie, aucun n'avait développé de péritonite et qu'en inversement aucun patient ayant développé une péritonite n'avait reçu d'antibioprophylaxie (p=0,067). Ainsi, même si le choix d'une antibioprophylaxie doit également tenir compte des risques associés, tels que les infections à Clostridium difficile et le développement d'organismes multi-résistants, celle-ci doit être systématiquement discutée. Enfin, plus récemment une étude rétrospective portant sur 1 316 actes endoscopiques menés chez 570 patients en dialyse péritonéale, rapportant un taux

de 4,2 % de péritonite après coloscopie, ne notait aucune réduction du risque de péritonite par l'antibioprophylaxie (11). La polypectomie était en revanche associée à un sur-risque de péritonite post-coloscopie (OR=6,5 ; IC 95 % à 1,6-25,9) dans cette étude.

Risque lié à la procédure (cf. tableau 1)

Cette liste, non exhaustive, a pour but de faire l'état des connaissances actuelles en matière de risque infectieux et d'évaluation de l'antibioprophylaxie dans certaines conditions particulières.

Une infection avérée et/ou un risque bactériémique élevé sont requis pour réaliser une antibioprophylaxie en cas de risque élevé d'endocardite.

Procédures endoscopiques à faible risque

Endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) avec ou sans biopsie(s)

Si l'EOGD avec ou sans biopsie est associée à un taux de bactériémie moyen de 4,4 %, cette dernière est généralement de courte durée (< 30 minutes) et non associée à des événements indésirables infectieux (12).

EOGD thérapeutique (mucosectomie, dissection sous-muqueuse (DSM) et myotomie per-endoscopique)

L'utilisation d'une antibioprophylaxie après DSM gastrique est controversée. Une étude prospective incluant 103 patients ayant subi une DSM gastrique sans antibioprophylaxie a montré que l'incidence de la bactériémie à 24 h ne différait pas significativement entre un groupe de patients dont la procédure était compliquée d'une perforation (N=40), et un groupe sans perforation (N=63) (2,5 % vs. 3,2 % ; p>0,05). Aucun patient de cette étude n'avait présenté de septicémie. Les auteurs concluaient que même en cas de perforation (traitée endoscopiquement en per-procédure), une antibioprophylaxie pouvait ne pas être nécessaire (13).

De la même manière, bien qu'une incidence élevée de bactériémie après des procédures endoscopiques œsophagiennes ait été rapportée, l'incidence de bactériémie associée à une DSM œsophagienne reste inconnue. Une étude prospective récente incluant 101 patients chez qui une dissection œsophagienne avait été réalisée a montré une bactériémie chez six patients (6 %) immédiatement après la DSM et seule-

Classement du niveau de risque infectieux bactérien des procédures endoscopiques

Endoscopie à faible risque	Endoscopie à haut risque
<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopie diagnostique avec ou sans biopsie • CPRE sans suspicion de drainage incomplet • Ponction diagnostique sous échoendoscopie (hors lésion kystique médiastinale ou pelvienne, ascite, nodule péritonéal dans l'ascite, liquide pleural) • Dilatation endoscopique • Pose de prothèse digestive (hors drainage biliaire incomplet) • Radiofréquence œso-gastrique et rectale • Mucosectomie ou dissection sous-muqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloscopie chez un patient sous dialyse péritonéale • CPRE avec suspicion de drainage incomplet • GPE et jéjunostomie • Echoendoscopie avec anastomose biliodigestive ou kysto-gastrostomie • Echoendoscopie avec ponction de lésion kystique médiastinale ou pelvienne, ascite, nodule péritonéal dans l'ascite, liquide pleural

ment un patient avait une hémoculture positive le lendemain matin. Aucun de ces patients n'avait développé de syndrome infectieux. Par ailleurs, parmi les dix patients ayant développé une fièvre post-DSM \geq 38°C, aucun n'avait d'hémoculture positive. Enfin, au total, aucun patient de cette étude n'avait eu besoin d'antibiothérapie après la DSM (14). Les auteurs soulignaient que la fièvre post-DSM n'étant souvent pas associée à la présence d'une bactériémie, l'utilisation d'une antibioprophylaxie de routine chez les patients subissant une DSM œsophagienne paraissait inutile.

Concernant le traitement endoscopique de l'achalasie par POEM (Per Oral Myotomy), une étude randomisée contrôlée récente incluant 124 patients a comparé l'intérêt d'une ATB-P dose unique à une ATB-P prolongée, en comparant un groupe recevant une dose unique prophylactique de 2 g de céfazoline IV à un groupe recevant la même dose initiale, suivie de 2 g trois par jour de céfazoline IV, encore suivie d'amoxicilline – acide clavulanique par voie orale. Aucune différence significative n'était montrée en termes de survenue de signes cliniques, de bactériémie, de syndrome infectieux ou inflammatoire biologique (15). Une étude cas-témoin sur 226 patients a montré l'absence d'impact de l'antibioprophylaxie sur la survenue de complications infectieuses post-POEM, voire même un sur-risque de survenue d'événements indésirables ($P=0,003$) (16).

Coloscopie diagnostique

Les taux de bactériémies associées à la coloscopie sont bas même lors de certaines procédures telles que l'insertion d'une prothèse colique où elle n'est rapportée que dans 6,3 % des cas, semblant favorisés par la durée de la procédure et demeurant parfaitement asymptomatiques, ce qui plaide pour l'inutilité d'une ATB-P (17).

Coloscopie thérapeutique (mucosectomie et DSM)

Une méta-analyse reprenant 3 essais randomisés et une étude rétrospective, incluant 850 patients, a récemment évalué l'utilité des antibiotiques chez les patients subissant des résections endoscopiques muqueuses ou sous-muqueuses (548/850 patients traités par antibiotiques). Le taux d'incidence global des événements indésirables post opératoires était respectivement de 2,4 et 19,9 % dans le groupe traitement vs. contrôle. L'analyse montrait une réduction de 83 % des événements post-opératoires dans le groupe traitement antibiotique (risque relatif 0,181 ; IC à 95 % 0,100-0,326, $p<0,001$). Les auteurs évoquaient un possible intérêt de l'ATB-P, mais pointaient le faible niveau de preuve de leur méta-analyse et finalement concluaient en la nécessité d'études contrôlées randomisées, multicentriques à large échantillon complémentaires, notamment pour évaluer son intérêt dans des sous-groupes spécifiques comme les larges DSM (18).

Une étude récente, prospective et randomisée de 21 centres au Japon a évalué l'impact de l'ATB-P dans le cadre des DSM colorectales. 432 patients ont été inclus dont 216 dans le groupe ATB-P et 216 dans le groupe témoin. Après l'exclusion de 52 patients, 192 dans le groupe APB et 188 dans le groupe témoin ont été analysés. Un syndrome post-résection est survenu pour 9 patients sur 192 (4,7 %) dans le groupe ATB-P versus 14 patients sur 188 (7,5 %) dans le groupe témoin avec un odds ratio de 0,61 (95 % IC 0,23 – 1,56, $p=0,29$). Les auteurs concluent que l'ATB-P n'est pas efficace pour réduire

l'incidence de syndrome colique chez les patients subissant une DSM colorectale (19).

Une étude prospective multicentrique randomisée récente, impliquant 432 patients (216 dans le groupe ATB-P contre 216 dans le groupe contrôle) dans 21 centres au Japon, a évalué l'impact de l'ATB-P dans la DSM colorectale. Après l'exclusion de 52 patients, 192 dans le groupe ATB-P et 188 dans le groupe contrôle ont été analysés. Un syndrome post-résection est survenu chez 9 des 192 patients (4,7 %) dans le groupe ATB-P contre 14 des 188 patients (7,5 %) dans le groupe contrôle, avec un odds ratio (OR) de 0,61 (IC à 95 % : 0,23-1,56 ; $P=0,29$). Les auteurs ont conclu que l'ATB-P n'est pas efficace pour réduire l'incidence du syndrome post-polypectomie chez les patients subissant une DSM colorectale (20).

Il paraît raisonnable de ne pas proposer d'antibioprophylaxie systématique pour les procédures de mucosectomie colo-rec-tale sans complication.

En l'absence de données consolidées ou d'études multicentriques et prospectives bien conduites et en raison de l'essor de cette technique dans de nombreux centres, l'indication de l'antibioprophylaxie dans la DSM colique doit être laissée à l'appréciation de l'opérateur et de l'anesthésiste, en lien avec les infectiologues de l'établissement.

Entéroscopie assistée

Il n'y a pas de donnée sur le risque de bactériémie associé à une entéroscopie assistée par appareil (entéroscopie à double ballon ou spirale).

Échoendoscopie diagnostique

La fréquence des bactériémies après échoendoscopie diagnostique haute est comparable à celle de l'endoscopie diagnostique haute (20).

Les études prospectives chez des patients ayant subi une ponction d'une lésion solide le long du tractus gastro-intestinal (GI) supérieur indiquent une faible prévalence de bactériémie allant de 4,0 % à 5,8 %, dans la majorité des cas, sans symptôme clinique d'infection (21-37).

La ponction d'une lésion solide rectale et péri-rectale semble également être associée à un faible risque de bactériémie sans conséquence clinique et d'infection, estimée à 1-2 % dans les études (31, 38, 39). Dans une large étude prospective, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de bactériémie entre les patients ayant reçu ou non une antibioprophylaxie (ATB-P) (20). Ainsi, les dernières recommandations ne préconisent pas la réalisation d'une ATB-P avant la ponction de lésion solide le long du tractus GI supérieur et inférieur (20, 40).

La ponction à l'aiguille fine sous guidage échoendoscopique des lésions kystiques (LK) pancréatiques est considérée comme une technique relativement sûre, avec un risque d'infection signalé faible, de 0,44 % dans une récente méta-analyse (41). Le taux de complications est similaire lorsqu'on emploie l'aiguille de 19 gauges [5,84 % (95 % IC 0,88 %-13,64 %)] ou 22 gauges [2,38 % (95 % IC 1,38 %-3,63 %)] et ne semble pas être influencé par le nombre de passages réalisés au sein de la LKP : 2,17 % en cas d'un seul passage (IC 95 % 1,21 %-3,40 %) versus 3,45 % en cas de plusieurs passages (IC 95 % 1,41 %-6,33 %) (41).

Dans le but de diminuer le risque d'infection survenant après ponction des LK pancréatiques, et malgré l'absence d'étude prospective randomisée contrôlée, les recommandations actuelles suggèrent de vider la LK pancréatique, en limitant le nombre de passage à un seul, d'utiliser les aiguilles à aspiration de large calibre, de 22 ou 19 gauges, et d'administrer une ATB-P (généralement par fluoroquinolones ou bêta-lactamines) (20, 40, 42). Néanmoins, cette attitude est surtout basée sur une pratique clinique ancienne avec un faible niveau de preuve scientifique. L'utilisation systématique des antibiotiques présente plusieurs inconvénients comme l'augmentation du coût de la procédure, le risque de résistance aux médicaments (43, 44), et peut surtout être associée à des réactions allergiques potentiellement graves et à des infections secondaires, variant dans les études de 1,4 % à 3,4 % (41, 45, 46). De plus, les schémas de traitement, impliquant des antibiotiques à administration parentérale avant le geste endoscopique ou des traitements oraux après la procédure, augmentent la complexité de la procédure, entraînant ainsi une non-adhésion au traitement.

Un autre point important à souligner est l'absence d'homogénéité dans la définition de l'infection des LK pancréatiques dans la littérature (47-49) et dans les recommandations actuelles (20, 40, 42).

Les dernières années, plusieurs études ont remis en question l'approche de l'ATB-P systématique lors de la ponction des LK pancréatiques, et ont soulevé des interrogations quant à l'efficacité réelle de l'ATB-P dans ce contexte. Dans l'essai comparatif rétrospectif de Guarner-Argente et coll., il n'a pas été observé d'effet protecteur de l'ATB-P sur l'incidence des complications infectieuses survenant dans les suites de la ponction sous EE des LK pancréatiques, restant très faibles (1,1 % groupe avec ATB-P vs. 0,6 % groupe sans ATB-P) (45).

Récemment, un essai randomisé multicentrique espagnol a comparé l'usage d'une ATB-P par ciprofloxacin versus placebo chez 205 patients ayant subi une ponction sous EE d'un kyste pancréatique (48). Le taux d'infection était très faible (0,44 %), sans différence significative entre les 2 groupes en termes d'infection (risque relatif [RR], 0,87 %, IC95 % : -0,84 % à 2,59 %), de fièvre (2 patients dans chaque groupe : 1,78 % contre 1,76 % ; P=1,00) ou d'autres événements indésirables (48).

Dans l'étude rétrospective d'appariement sur score de propension de Facciorusso et coll., il n'y avait pas de différence significative entre le taux de complications infectieuses survenues chez les patients ayant subi une ponction sous EE des LK pancréatiques, dans les groupes avec (1,4 %) et sans ATB-P (2,2 %), p=0,65 (46). Une mété-analyse récente reprenant 6 études (1 randomisée et 5 rétrospectives) regroupant 1 706 patients, dont 1 038 ayant reçu une ATB-P, pour la plupart par fluoroquinolones, n'a montré aucune différence entre les deux groupes en termes d'infection : 0,77 % (8/1 038 cas) dans le groupe ATB-P vs. 1,8 % (12/668) dans le groupe contrôle (risque relatif [RR], 0,65 ; IC 95 %, 0,24-1,78 ; P= 0,40), ni en termes d'autres complications (50).

Très peu d'études ont évalué le risque infectieux lié aux techniques dites « à travers l'aiguille à ponction », comme l'endomicroscopie confocale et la biopsie intra-kystique avec la micro-pince Moray. Dans la mété-analyse de Facciorusso et coll., englobant 10 études et 536 patients, seulement 3 cas (0,6 %) d'infection sont survenus après la ponction à l'aiguille

fine couplée à l'exploration avec la sonde d'endomicroscopie confocale des LK pancréatiques, cependant dans 6 études une ATB-P systématique avait été réalisée (51).

Dans une récente étude multicentrique rétrospective d'appariement sur score de propension, incluant 147 patients avec LK pancréatiques, Facciorusso et coll. ont évalué le taux de complications infectieuses associées à la ponction à l'aiguille fine couplée à la biopsie intra-kystique avec la micro-pince Moray dans 2 groupes des patients, sans (49) et avec ATB-P (98) (47). Un seul cas d'infection est survenu dans chaque groupe (2 % sans ATB-P et 1 % avec ATB-P), p=0,48 (47). Dans une étude rétrospective portant sur 506 patients avec LK pancréatiques (TIPMP 45 %, cystadénome séreux 18,8 % et cystadénome mucineux 12,8 %) ayant subi une biopsie intra-kystique à la micro-pince, le taux de complications infectieuses était de 2 %, dont la moitié sévère (33). Dans l'analyse multivariée, l'âge (RR 1,32, 1,09-2,14 ; p=0,05), le nombre de passages (RR de 2,17, 1,32-4,34 à RR 3,16, 2,03-6,34 avec l'augmentation de nombre des passages), l'aspiration complète du kyste (RR 0,56, 0,31-0,95 ; p=0,02) et le diagnostic de tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) (RR 4,16, 2,27-7,69 ; p<0,001) ont été définis comme facteurs indépendants prédictifs de complications (52).

L'augmentation du risque infectieux survenant à la suite de la ponction de LK du médiastin a été étayée par de nombreuses séries de cas et de ce fait est généralement contre-indiquée. L'utilité d'une antibioprophylaxie n'a pas été étudiée de manière prospective dans cette indication (53), mais son usage reste pour l'heure recommandé par certains auteurs compte tenu de la morbidité liée à la survenue d'une éventuelle médiastinite (20, 54-60).

L'incidence des complications infectieuses associées à la ponction des LK pelviennes n'a pas été évaluée (61). La ponction des kystes vestigiaux de l'espace rétrorectal est généralement contre-indiquée, car elle est habituellement insuffisante pour assurer un diagnostic et peut être à l'origine d'infection en cas de méningocèle, et de dissémination tumorale en cas de carcinome (62). S'agissant d'une situation rare, seules quelques séries de cas rapportent l'obtention du diagnostic par le moyen de la ponction sous EE (63-67), avec dans certains cas la survenue de complications infectieuses (65).

D'autre part, aucune complication infectieuse n'a été enregistrée chez les 20 patients (4 %) ayant subi une ponction à l'aiguille fine d'une LK pelvienne dans l'étude de Levy et coll. ; cependant, dans 75 % des cas, l'ATB-P systématique avait été réalisée (39). Rzouq et coll. ont reporté l'absence de complication infectieuse dans les suites de la ponction de 5 LKP après une ATB-P à base de ciprofloxacin, débutant le jour du prélèvement pour un total de 3 jours (68). Alors que deux cas d'infection (7 %), dont un survenu malgré l'ATB-P, ont été décrits par Mohamadnejad et coll. (69).

Le risque d'infection dans les suites de la ponction à l'aiguille fine sous EE de l'ascite ou de nodules péritonéaux dans l'ascite, et du liquide pleural, malgré une ATB-P, a été reporté dans deux études cumulant 85 patients, estimé respectivement à 4 % (1/25) et 3 % (2/60) (70-71). Alors que trois autres études n'ont signalé aucune complication chez 47 patients n'ayant pas reçu d'ATB-P (72-74).

À l'heure actuelle, il n'y a aucun consensus concernant le type d'ATB-P optimale qui devrait être administrée lors des gestes d'EE diagnostique avec ponction ou thérapeutique (20, 40, 42).

Les données rapportées montrent la diversité de l'ATB-P utilisée dans les études, ce qui limite considérablement l'évaluation de leur efficacité sur l'incidence du taux d'infection survenant après le geste d'EE.

Il n'y a pas non plus de consensus concernant la durée de l'ATB-P, certains auteurs l'ayant réalisée uniquement pendant la procédure, d'autres poursuivie après le geste, pour une durée allant de 2 à 5 jours dans les études. Mais aucune étude n'a évalué l'intérêt de poursuivre l'ATB-P sur une courte durée après le geste. Par conséquent, il n'y a aucun argument scientifique à l'heure actuelle pour recommander un traitement antibiotique de courte durée après l'ATB-P per procédure.

Échoendoscopie thérapeutique

Il n'existe actuellement aucune donnée indiquant que l'administration prophylactique d'antibiotiques soit bénéfique pour prévenir les complications infectieuses après une procédure d'échoendoscopie thérapeutique (EE-T). En attendant que des données soient disponibles, il est recommandé d'administrer une dose unique d'antibiotiques par voie intraveineuse lors d'une procédure thérapeutique transmurale, par analogie avec les protocoles de chirurgie et de radiologie interventionnelle (75). Des périodes d'administration plus longues peuvent être nécessaires en présence d'ascite, chez les patients immunodéprimés ou chez ceux pour lesquels un drainage bilaire adéquat n'a pas été réalisé (75).

Des cas isolés d'abcès rétropéritonéaux dans les suites de neurolyse du plexus coeliaque sous guidage EE ont été décrits (76-80).

Procédures endoscopiques à haut risque

Gastrostomie per-endoscopique

Ce geste endoscopique est reconnu comme une procédure à haut risque infectieux, survenant dans 4,3 à 16 % des cas, dont les germes proviennent essentiellement de la sphère oro-pharyngée. Sept études randomisées contre placebo ont été publiées. La méta-analyse de ces essais montre, en faveur de l'antibioprophylaxie, une diminution significative des risques relatif et absolu d'infection de 73 % et 17,5 % respectivement (81). L'intérêt de l'antibioprophylaxie est démontré, quel que soit le type de patient. Le type d'ATB-P administrée dans ces études était des céphalosporines ou de l'amoxicilline-acide clavulanique.

La sclérose des varices œsophagiennes (SVO)

Le risque de bactériémie après SVO varie de 4 à 56 % avec une moyenne de 20 % (82). Deux études contrôlées utilisant le céfuroxime ou le céfotaxime ont montré une diminution significative du taux de bactériémie, mais la réduction du taux d'infection clinique n'apparaît pas clairement (83). Une antibioprophylaxie reste cependant préconisée pour tout patient (patients fragiles souvent neutropéniques et immuno-déprimés). La ligature de varices œsophagiennes est associée à une bactériémie moindre variant de 1 à 25 % avec une moyenne de 9 %.

Ligature de varices œsophagiennes (LVO) en période hémorragique et en dehors de la période hémorragique

En période hémorragique dans un contexte de cirrhose, une ATB-P entraîne une diminution du taux d'infection et une amélioration de la survie (84-86). Un schéma de courte durée semble suffisant sur une étude randomisée récente comparant 3 vs. 7 jours de céftriaxone à 1 g/j, en termes de re-saignement et de survie (87).

Ainsi les dernières recommandations européennes sur l'hypertension portale (BAVENO VII) indiquent que l'ATB-P fait partie intégrante du traitement des patients atteints de cirrhose avec hémorragie digestive haute. Cette ATB-P doit être instaurée dès l'admission du patient sans attendre la réalisation de l'EOGD à but diagnostique et thérapeutique. Les risques d'infection bactérienne et de mortalité sont très faibles chez les patients atteints de cirrhose de Child-Pugh A, mais il manque des études prospectives pour ne pas administrer d'ATB-P dans ce sous-groupe de patients. Les caractéristiques de risque individuel des patients et les caractéristiques locales de sensibilité aux antibiotiques doivent être prises en compte lors de son choix. En première intention, la céftriaxone intraveineuse 1 g/24 h doit être envisagée dans le cas d'un patient avec une cirrhose avancée (recommandation forte, niveau de preuve élevée), et pour un patient hospitalisé en raison de la forte prévalence de résistance aux quinolones, et chez les patients traités par quinolone en prophylaxie (88).

En revanche, il n'existe aucune donnée de la littérature pour recommander une antibioprophylaxie systématique dans le cadre de la LVO hors période hémorragique.

CPRE

L'angiocholite post CPRE était rapportée dans 0,87 % des cas dans une large étude prospective consécutive portant sur 2 769 patients (89). Dans une étude rétrospective récente portant sur 4 324 patients, les facteurs de risque indépendants identifiés de l'angiocholite post-CPRE chez des patients non sélectionnés étaient l'obstruction hilaire, l'âge ≥ 60 ans et les antécédents de CPRE, alors que l'extraction complète des calculs biliaires était protectrice (90). Effectivement, le drainage bilaire incomplet (échec de canulation, persistance de calculs, de sténose intra ou extra-hépatique non appareillée, clairance non optimale en fin de geste selon l'opérateur) est reconnu comme le facteur de risque principal d'angiocholite (91-92).

La cholangite sclérosante primitive et l'obstruction hilaire exposant toutes deux à un drainage bilaire incomplet sont également associées au risque d'angiocholite post-CPRE bien qu'aucune étude contrôlée ne soit disponible (91-93). Finalement si l'ATB-P réduit le risque de bactériémie comme démontré dans la méta-analyse la plus récente de 10 essais randomisés, elle n'est pas associée à une réduction du risque de cholangite, de septicémie, de pancréatite ou encore de décès, ce qui en relativise l'utilité (94). La cholangioscopie semble augmenter le risque d'angiocholite probablement en raison de la nécessité d'irrigation biliaire, dans une large étude rétrospective portant sur 4 214 CPRE (1,0 % vs. 0,2 % ; OR 4,98 - IC 95 % [1,06-19,67]) (95). Une étude récente a suggéré que la bactériémie était spécifiquement liée à la cholangioscopie chez 13,9 % des patients (10/72), sur la base de prélèvements sanguins réalisés en série (96), et qu'elle était significativement associée à la réalisation de biopsies et

à la présence de sténoses dans une autre étude prospective rapportant des taux de bactériémie et d'angiocholite respectivement de 8,8 et 7 % sans ATB-P (97).

La CPRE avec pose de prothèse biliaire métallique auto-extensible expose au risque de cholécystite aiguë par l'obstruction du canal cystique. Son incidence varie de 1,9 % à 12 % (98). Le caractère couvert ou non de la prothèse métallique ne semble pas modifier cette incidence dans 2 méta-analyses (99-100). Les cas de cholécystite après pose de prothèse métallique étant essentiellement décrits chez des patients présentant une obstruction biliaire maligne, probablement par le remplissage d'une bile non stérile et/ou produit de contraste dans la vésicule biliaire au cours de l'opacification, l'opacification de la vésicule au cours de la CPRE doit être évitée afin de ne pas majorer ce risque.

Dans ses dernières recommandations de 2020, l'ESGE déconseille ainsi l'utilisation systématique d'une antibioprophylaxie avant la CPRE (Recommandation forte, niveau de preuve de qualité modérée). En revanche, une antibioprophylaxie avant CPRE doit être effectuée en cas de doute pré-interventionnel sur la capacité à réaliser un drainage biliaire complet, chez les patients gravement immunodéprimés et lors de la réalisation d'une cholangioscopie (Recommandation faible, niveau de preuve de qualité moyenne). L'ESGE suggère également d'évaluer les patients présentant une angiocholite post-CPRE par échographie abdominale ou tomodensitométrie (TDM) et, en l'absence d'amélioration avec un traitement conservateur, d'envisager la réalisation d'une nouvelle CPRE. Elle recommande, en cas de nouvelle CPRE, de prélever un échantillon de bile pour un examen bactériologique (Recommandation faible, niveau de preuve faible) (101). Si l'intérêt d'une antibioprophylaxie n'a pas été étudié en cas de pose d'une prothèse biliaire métallique auto-expansile sur vésicule en place, elle peut néanmoins être indiquée, comme le soulignent les recommandations de l'ASGE (102).

Actuellement, il n'existe pas de données indiquant que l'ATB-P est bénéfique pour prévenir les complications infectieuses après une pancréatoscopie. En attendant que des données soient disponibles, la décision d'administration de l'ATB-P doit être prise par l'endoscopiste et l'anesthésiste, conformément au protocole local.

Procédures bariatriques (procédure de sleeve endoscopique)

Actuellement, il n'existe pas de données indiquant que l'ATB-P est bénéfique pour prévenir les complications infectieuses après une procédure de sleeve endoscopique. En attendant que des données soient disponibles, la décision d'administration de l'ATB-P doit être prise par l'endoscopiste et l'anesthésiste, conformément au protocole local.

Modalités de la prescription de l'antibioprophylaxie

Modalités organisationnelles

Comme le rappelle la SFAR dans ses recommandations de 2018 <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibioprophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf>, les proto-

coles sélectionnés doivent être écrits, cosignés par les anesthésistes-réanimateurs et les opérateurs et validés par le CLIN et selon l'organisation interne par la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ou par la commission des agents anti-infectieux.

Ces protocoles doivent être disponibles et éventuellement affichés en salles de consultation pré-anesthésique, en salles d'intervention, en salles de surveillance post-interventionnelle et dans les unités de soin.

L'endoscopiste et l'anesthésiste-réanimateur doivent déterminer conjointement, en fonction du type d'intervention prévue, de son niveau de risque bactériémique et des antécédents du malade (allergiques, infectieux...), la nécessité ou non d'une antibioprophylaxie.

Il revient à chaque équipe de décider du médecin responsable de la prescription de l'antibioprophylaxie.

La mise à jour des protocoles d'ATB-P doit être régulière. Elle tient compte des données scientifiques nouvelles, de l'évolution des techniques interventionnelles et des profils de résistance bactérienne.

Par ailleurs, il est recommandé d'administrer l'antibioprophylaxie par céphalosporine (ou ses alternatives en cas d'allergie, hors vancomycine) au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard avant le début de la procédure interventionnelle pour diminuer l'incidence d'infection du site opératoire. En cas d'utilisation de la vancomycine en antibioprophylaxie, les experts suggèrent d'en débuter l'administration intraveineuse sur 60 minutes chez le patient non obèse au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard 30 minutes avant le début de la procédure interventionnelle pour diminuer l'incidence d'infection du site opératoire. La séquence d'injection des produits d'induction anesthésique doit être séparée de 5 à 10 min de celle de l'antibioprophylaxie afin, en cas de réaction allergique, de faire la part de ce qui revient à chacune dans la survenue d'une complication. L'opérateur doit s'assurer que l'antibioprophylaxie a bien été prescrite notamment par le contrôle de la « check-list ».

L'antibiotique doit inclure dans son spectre d'action les bactéries les plus fréquemment en cause dans l'infection du site interventionnel. Ainsi, en endoscopie digestive, l'agent antibiotique doit être actif contre *E.coli* et autres entérobactéries, *S.aureus* méticilline sensible et dans certaines circonstances les bactéries anaérobies. Il conviendra avant toute administration de contrôler préalablement l'absence de tout antécédent allergique.

Schémas d'administration (cf. tableau 2)

Le protocole communément admis est celui de l'injection au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard avant le début de la procédure interventionnelle, de 2 g de Céfoxidine IV. En cas d'allergie aux pénicillines, il pourra être administré une association de Gentamicine à la dose de 6-7 mg/kg/j de poids ajusté et de Métronidazole à la dose de 1 000 mg IV en perfusion de 30 min.

Cependant, en ce qui concerne la CPRE, étant donné que des scénarios cliniques tels qu'un échec de la canulation ou la présence de calculs résiduels ne peuvent pas être anticipés avant la procédure, afin de réduire le risque d'angiocholite, l'ATB-P est initiée pendant ou immédiatement après la procédure dans les cas où une prévention avant la CPRE n'était pas initialement nécessaire.

Antibioprophylaxie en endoscopie digestive (avis d'experts)

Acte endoscopique	Modalités d'administrations (produits, dose initiale, posologie et durée)
Endoscopie à faible risque	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE
CPRE avec suspicion de drainage incomplet*	<ul style="list-style-type: none"> - Administration de Céfoxidine (2g IVL, dose unique) - En cas d'allergie, administration de Gentamycine 6-7mg/kg/j associé à du Métronidazole (1000 mg, IVL, dose unique) - Devant se terminer au mieux 30 mn avant l'intervention et au plus tard au début de celle-ci
Echoendoscopie avec ponction de l'ascite, de nodules péritonéaux dans l'ascite ou de liquide pleural Echoendoscopie avec anastomose bilio-digestive Kystogastrostomie	
GPE	<ul style="list-style-type: none"> - Administration de Céfazoline (2g IVL, dose unique) - En cas d'allergie, administration de Vancomycine 20 mg/kg IVL
Dialyse péritonéale	<ul style="list-style-type: none"> - Administration 30 mn avant la procédure d'une antibioprophylaxie par Ampicilline (1g) et d'une monodose d'aminoglycoside - Par ailleurs, l'évacuation complète de tout le dialysat péritonéal avant la procédure endoscopique devra être réalisé selon les recommandations de l'International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD)

* Drainage biliaire incomplet = échec de canulation, persistance de calculs, de sténose intra ou extra hépatique non appareillée, clairance non optimale en fin de geste selon l'opérateur

Les protocoles ci-dessous prenant en compte certaines situations particulières visant à adapter l'antibioprophylaxie à certains risques bactériémiques spécifiques reprennent pour plus de clarté les propositions issues des recommandations de la SFAR, faites conjointement avec la SPILF en 2018 et mises à jour en 2023 en collaboration avec la commission recommandations de la SFED. Compte tenu du faible niveau de preuve dans certaines indications, des schémas d'administration ont été retenus par assimilation et par avis d'experts et devront faire l'objet d'une actualisation au regard de l'évolution des connaissances.

Recommendations de la SFED

- **Endoscopie diagnostique avec ou sans biopsies** : pas d'antibioprophylaxie (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **CPRE** : pas d'antibioprophylaxie systématique (recommandation forte, niveau de preuve modéré).
- **CPRE avec suspicion de drainage biliaire incomplet*, ou chez patient immunodéprimé, ou cholangioscopie** : administration de Céfoxidine (2 g, IV lente). En cas d'allergie, administration de Gentamicine (6-7 mg/kg/j) associé à Métronidazole (1 g en perfusion dose unique), devant se terminer au mieux 30 min avant l'intervention et au plus tard au début de celle-ci (recommandation faible, niveau de preuve modéré).

Cependant, en ce qui concerne la CPRE, étant donné que des scénarios cliniques tels qu'un échec de la canulation ou la présence de calculs résiduels ne peuvent pas être anticipés avant la procédure, afin de réduire le risque d'angiocholite, l'ATB-P est initiée pendant ou immédiatement après la procédure dans les cas où une prévention avant la CPRE n'était pas initialement nécessaire.

* **Critères de drainage incomplet** : échec de canulation, persistance de calculs ou de microlithiasis notamment en fin de lithotritie, de sténose intra ou extra hépatique non appareillée, clairance non optimale en fin de geste selon l'opérateur.

- **Pancréatoscopie** : la décision d'administration de l'ATB-P doit être prise par l'endoscopiste et l'anesthésiste, conformément au protocole local (recommandation faible, aucune preuve).
- **GPE** : administration de Cefazoline (2 g, IV lente). En cas d'allergie, administration de Vancomycine 20 mg/kg IVL de poids total (recommandation forte, niveau de preuve élevé).

En cas d'utilisation de la vancomycine en antibioprophylaxie, les experts suggèrent d'en débuter l'administration intraveineuse sur 60 minutes chez le patient non obèse au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard 30 minutes avant l'incision chirurgicale ou le début de la procédure interventionnelle pour diminuer l'incidence d'infection du site opératoire (avis d'experts).

- **Sclérose de varices œsophagiennes** : la sclérose de varices œsophagiennes en dehors de la période hémorragique n'étant plus indiquée, la question d'une antibioprophylaxie devient caduque (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **LVO en période hémorragique** : administration de Ceftriaxone intraveineuse 1 à 2 g/24 h pour un patient avec une cirrhose avancée (1b ; A), pour un patient hospitalisé en raison de la forte prévalence de résistance aux quinolones ou chez les patients traités par quinolone en prophylaxie ou une administration de fluoroquinolone pour les autres patients (Norfloxacine per os, à la dose de 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours) (recommandation forte, niveau de preuve élevée).
- **LVO hors période hémorragique** : pas d'antibioprophylaxie systématique (recommandation forte, niveau de preuve élevé).
- **Dialyse péritonéale** : administration 30 minutes avant la procédure d'une antibiothérapie par ampicilline (1 g) et d'une monodose d'aminoglycoside. Par ailleurs l'évacuation complète de tout le dialysat péritonéal avant la procédure endoscopique devra être réalisée selon les

recommandations de l'International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (8) (recommandation forte, niveau de preuve bas).

- **Ponction sous écho-endoscopie des lésions solides**, le long du tractus gastro-intestinal, ou bilio-pancréatiques, ou des adénopathies – pas d'ATB-P systématique (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **Ponction à l'aiguille fine sous échoendoscopie des lésions kystiques pancréatiques**, incluant les techniques dites « à travers l'aiguille » (endomicroscopie confo-cale, biopsies avec la micro-pince Moray) – absence de données scientifiques solides pour suggérer la réalisation d'une ATB-P systématique, cette décision est laissée à la discrétion du praticien, et devra être discutée en fonction des facteurs de risque liés au geste endoscopique (saignement intra-kystique, absence de vidange complète de la lésion kystique après ponction) et au patient (contexte d'immunosuppression, neutropénie et/ou à haut risque d'endocardite infectieuse) (recommandation faible, niveau de preuve bas).
- **La ponction sous échoendoscopie de kyste médiastinal ou péri-rectal** est fortement déconseillée en raison du risque de morbidité élevé (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **Ponction sous échoendoscopie de l'ascite ou de nodules péritonéaux dans l'ascite et du liquide pleural** – ATB-P systématique (recommandation faible, niveau de preuve bas).
- **Échoendoscopie avec kystogastrostomie/kysto-duodénostomie** ; anastomose bilio-digestive ou wirsungo-gastrique, cholecystostomie, anastomose gastro-jéjunale, EDGE, destruction tissulaire par radiofréquence sous guidage EE, neurolyse du plexus cœliaque, drainage des collections pelviennes – ATB-P systématique (recommandation faible, niveau de preuve bas).
- **Dilatation endoscopique** : pas d'antibioprophylaxie (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **Pose de prothèse bilio-digestives** (hors drainage biliaire incomplet, CSP, ou vésicule en place sur obstacle tumoral) : pas d'antibioprophylaxie (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **Radio-fréquence œsogastrique et rectale** : pas d'antibioprophylaxie (recommandation forte, niveau de preuve bas).
- **Mucosectomie (œso-gastrique ou colo-rectale)** : pas d'antibioprophylaxie (recommandation forte, niveau de preuve faible) ; **en cas de brèche thérapeutique**, discuter au cas par cas et selon les circonstances une antibiothérapie non prophylactique (recommandation faible, niveau de preuve bas).
- **Dissection sous-muqueuse (œso-gastrique ou colo-rectale)** : antibioprophylaxie selon avis conjoint endoscopie/anesthésie et protocole du service (en cas de brèche thérapeutique, débuter une antibiothérapie non prophylactique) (recommandation faible, niveau de preuve modérée).
- **Sleeve endoscopique** : La décision d'administration de l'ATB-P doit être prise par l'endoscopiste et l'anesthésiste, conformément au protocole du service (recommandation faible, aucune preuve).

Remerciements (co-auteurs) : Rodica GINCUL¹, Arthur BELLE², Ariane VIENNE³, Emmanuel WEISS⁴, Geoffroy VANBIERVLIET⁵, Olivier GRONIER⁶, pour leur active participation à ces recommandations

- ¹ Service de Gastroentérologie, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon.
- ² Service de Gastro-entérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris.
Service d'Endoscopie Digestive, Hôpital privé, Antony.
- ⁴ Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, AP-HP.Nord, Clichy – Représentant SFAR.
- ⁵ Endoscopie Digestive, Pôle DIGI-TUNED, Hôpital L'Archet 2, CHU de Nice, Nice.
- ⁶ Service d'Endoscopie Digestive, Centre Hospitalo-universitaire de Strasbourg, Strasbourg.

Références

1. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754
2. Dumonceau JM, Hassan C, Riphauw A, Ponchon T. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy. *Endoscopy* 2012; 44: 626-629
3. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2009; 30: 2369-2413
4. Martin C, Auboyer C, Boisson M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:549-562
5. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-1654
6. Khashab MA, Chithadi KV, AcostaRD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81: 81-89
7. Bianco JA, Pepe MS, Higano C, et al. Prevalence of clinically relevant bacteremia after upper gastrointestinal endoscopy in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1990; 89: 134-136
8. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131
9. Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011; 31: 614-630
10. ASGE Standards of Practice Committee; Khashab MA, Chithadi KV et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-89

11. Gweon TG, Jung SH, Kim SW, et al. Risk factors for peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis who undergo colonoscopy: a retrospective multicentre study. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 175
12. Kim JS, Jung E, Kang SH, J, et al. Safety of Endoscopy in Peritoneal Dialysis Patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00379
13. O'Connor HJ, Hamilton I, Lincoln C, et al. Bacteremia with upper gastrointestinal endoscopy - a reappraisal. *Endoscopy* 1983; 15: 21-23
14. Liu Y, Chen Y, Shu X, et al. Prophylactic antibiotics may be unnecessary in gastric endoscopic submucosal dissection due to the low incidence of bacteremia. *Surg Endosc* 2020; 34: 3788-3794
15. Kawata N, Tanaka M, Kakushima N, et al. The low incidence of bacteremia after esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) obviates the need for prophylactic antibiotics in esophageal ESD. *Surg Endosc.* 2016; 30: 5084-5090
16. Maselli R, Oliva A, Badalamenti M, et al. Single-dose versus short-course prophylactic antibiotics for peroral endoscopic myotomy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2021; 10: S0016-5107(21)01418-8
17. Hastier-De Chelle A, Onana-Ndong P, Olivier R, et al. Impact of antibiotic prophylaxis and conditioning modalities in per-oral endoscopic myotomy for esophageal motor disorders. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57: 1522-1530.
18. Chun YJ, Yoon NR, Park JM, et al. Prospective assessment of risk of bacteremia following colorectal stent placement. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1045-1049
19. La Regina D, Mongelli F, Fasoli A, et al. Clinical Adverse Events after Endoscopic Resection for Colorectal Lesions: A Meta-Analysis on the Antibiotic Prophylaxis. *Dig Dis Sci* 2020; 38: 15-22
20. Shichijo S, Takeuchi Y, Shimodate Y, et al. Performance of perioperative antibiotics against postendoscopic submucosal dissection coagulation syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2022; 95: 349-359
21. ASGE Standards of Practice Committee; Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-89
22. Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29: 854-858
23. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387-393
24. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, et al. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 189-192
25. Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ, et al. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672-678
26. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, et al. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 339-344
27. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, et al., Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 622-629
28. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470-474
29. Eloubeidi MA, Tamhane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. *Dig Dis Sci* 2008; 26: 356-363
30. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008; 40: 204-208
31. Carrara S, Arcidiacono PG, Mezzi G, et al. Pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 520-523
32. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283-290
33. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B, et al. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4659-4676
34. Polkowski M, Larghi A, Weynand B et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 190-206
35. Katanuma A, Maguchi H, Yane K, et al. Factors predictive of adverse events associated with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic solid lesions. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2093-1099
36. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 108
37. Rodriguez-D'Jesus A, Mghanga FP, Zhao J, et al. Adverse events of EUS-guided FNA of pancreatic cystic and solid lesions by using the lexicon proposed in an ASGE workshop: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 780-784
38. Yoshinaga S, Itoi T, Yamao K, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: A prospective multicenter study. *Dig Endosc* 2020; 32: 114-126
39. Levy MJ, et al. Prospective study of bacteremia and complications With EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 684-689
40. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, et al. Prospective evaluation of adverse events following lower gastrointestinal tract EUS FNA. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109: 676-685
41. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy* 2017; 49: 989-1006
42. Zhu H, Jiang F, Zhu J, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 667-675
43. Allison MC, Sandoe JA, Tighe R, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58: 869-880
44. Cassini A, Höglberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66
45. Haenni M, Dagot C, Chesneau O, et al. Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes. *Environ Int* 2022; 159: 107047.
46. Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, et al. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: a retrospective, comparative analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 81-86.
47. Facciorusso A, Buccino VR, Turco A, et al. Antibiotics Do Not Decrease the Rate of Infection After Endoscopic Ultrasound Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2308-2315.

- 48.** Facciorusso A, Arevalo-Mora M, Conti Bellocchi MC, et al. Impact of Antibiotic Prophylaxis on Infection Rate after Endoscopic Ultrasound Through-the-Needle Biopsy of Pancreatic Cysts: A Propensity Score-Matched Study. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 211
- 49.** Colan-Hernandez J, Sendino O, Loras C, et al. Antibiotic Prophylaxis Is Not Required for Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Cystic Lesions, Based on a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 1642-1649 e1
- 50.** Klein A, Qi R, Nagubandi S, et al. Single-dose intra-procedural ceftriaxone during endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of pancreatic cysts is safe and effective: results from a single tertiary center. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 237-241
- 51.** Facciorusso A, Mohan BP, Tacelli M, et al. Use of antibiotic prophylaxis is not needed for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cysts: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 999-1005
- 52.** Facciorusso A, Buccino VR, Sacco R. Needle-based confocal laser endomicroscopy in pancreatic cysts: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1084-1090
- 53.** Facciorusso A, Kovacevic B, Yang D, et al. Predictors of Adverse Events after Endoscopic Ultrasound through-the-Needle Biopsy of Pancreatic Cysts: A Recursive Partitioning Analysis. *Endoscopy* 2022; 54: 1158-1168.
- 54.** Fazel A, Moezardalan K, Varadarajulu S, et al. The utility and the safety of EUS-guided FNA in the evaluation of duplication cysts. *Gastrointest Endosc*, 2005; 62: 575-580
- 55.** Diehl DL, Cheruvattath R, Facktor MA, et al. Infection after endoscopic ultrasound-guided aspiration of mediastinal cysts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 338-340
- 56.** Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, et al. Mediastinitis caused by EUS-FNA of a bronchogenic cyst. *Endoscopy* 2003; 35: 791-793
- 57.** Wildi SM, Hoda RS, Fickling W, et al. Diagnosis of benign cysts of the mediastinum: the role and risks of EUS and FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 362-368
- 58.** Ryan AG, Zamvar V, and Roberts SA. Iatrogenic candidal infection of a mediastinal foregut cyst following endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2002; 34: 838-839
- 59.** Westerterp M, van den Berg JG, van Lanschot JJ, et al. Intramural bronchogenic cysts mimicking solid tumors. *Endoscopy*, 2004; 36: 1119-1122
- 60.** Bourne B, Miguerez I, Delacroix M, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006; 38: 349-354
- 61.** ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE; Banerjee S, Shen B, Baron TH, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791-798
- 62.** Han C, Lin R, Liu J, Hou X, et al. Endoscopic Ultrasonography-Guided Biopsy for Differentiation of Benign and Malignant Pelvic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3771-3781
- 63.** Grandjean JP, Mantion GA, Guinier D, et al. Vestigial retrorectal cystic tumors in adults: a review of 30 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 769-778
- 64.** Young NA, Neeson T, Bernal D, et al. Retrorectal cystic hamartoma diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 359-363
- 65.** Rathinamanickam H, Pawa S. A Tailgut Cyst Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *ACG Case Rep J* 2015; 3: 33-35
- 66.** Hall DA, Pu RT, and Pang Y. Diagnosis of foregut and tailgut cysts by endosonographically guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 43-46
- 67.** Pinto-Marques P, Damião-Ferreira J, Mendonça E, et al. Unusual cause of CA 19.9 elevation diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a retrorectal tailgut cyst. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E248-9
- 68.** Siddiqui FA, Chopra R, and Al-Marzoog Y. Fine needle aspiration cytology diagnosis of tailgut cyst: a rare entity. *Acta Cytol* 2014; 58: 217-220
- 69.** Rzouq F, Brown J, Fan F, et al. The utility of lower endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of benign and malignant pelvic diseases. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 127-130
- 70.** Mohamadnejad M, Al-Haddad MA, Sherman S, et al. Utility of EUS-guided biopsy of extramural pelvic masses. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 146-151
- 71.** Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *Gastrointest Endosc*, 2006; 64: 908-913
- 72.** DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 609-615
- 73.** Peter S, Eltoum I, and Eloubeidi MA. EUS-guided FNA of peritoneal carcinomatosis in patients with unknown primary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1266-1270
- 74.** Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 336-339
- 75.** Rana SS, Bhasin DK, Srinivasan R, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of peritoneal nodules in patients with ascites of unknown cause. *Endoscopy* 2011; 43: 1010-1013
- 76.** van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Kunda R, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2022; 54: 310-332
- 77.** Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 409-416
- 78.** Hoffman BJ. EUS-guided celiac plexus block/neurolysis. *Gastrointest Endosc*, 2002; 56(4 Suppl): S26-28
- 79.** O'Toole TM, and Schmulewitz N. Complication rates of EUS-guided celiac plexus blockade and neurolysis: results of a large case series. *Endoscopy* 2009; 41: 593-597
- 80.** Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*, 2009; 54: 2330-2337
- 81.** Fabbri C, Luigiano C, Lisotti A, et al. Endoscopic ultrasound-guided treatments: are we getting evidence based--a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8424-8448
- 82.** Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3133-3136
- 83.** Schembre D, Bjorkman DJ. Review article: endoscopy related infections. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 347-355
- 84.** American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Infection control during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 836-841
- 85.** Thevenot T, Degand T, Grelat N, et al. A French national survey on the use of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients. *Liver International* 2013; 33: 389-397
- 86.** Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661
- 87.** Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 2: 1207-1212
- 88.** Lee TH, Huang CT, Lin CC, et al. Similar rebleeding rate in 3-day and 7-day intravenous ceftriaxone prophylaxis for patients with acute variceal bleeding. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 547-552

89. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974
90. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10
91. Chen M, Wang L, Wang Y, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT* 2018; 17: 55-58
92. Lee JG, Lee CE. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 476-477
93. Olsson G, Enochsson L, Swahn F, Andersson B. Antibiotic prophylaxis in ERCP with failed cannulation. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 336-341
94. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 410-419
95. Merchan MFS, de Moura DTH, de Oliveira GHP, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2022; 14: 718-730
96. Sethi A, Chen YK, Austin GL, et al. ERCP with cholangiopancreatostomy may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 251-256
97. Thosani N, Zubair RS, Kocher R, et al. Prospective evaluation of bacteremia rates and infectious complications among patients undergoing single-operator choledochoscopy during ERCP. *Endoscopy* 2016; 48: 424-431
98. Othman MO, Guerrero R, Elhanafi S, et al. A prospective study of the risk of bacteremia in directed cholangioscopic examination of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 151-157
99. Saxena P, Singh VK, Lennon AM, et al. Endoscopic management of acute cholecystitis after metal stent placement in patients with malignant biliary obstruction: a case series. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 175-178
100. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered selfexpandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:321-7, e1-3
101. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs. uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 27-37, e1
102. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149
103. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 32-47

5

Les cinq points forts

- Le seul risque lié au patient et justifiant d'une antibiothérapie préventive (ATB-P) avant endoscopie digestive est le statut de dialysé péritonéal (association ampicilline 1 g – aminoglycoside, 30 minutes avant).
- L'ATB-P systématique n'est justifiée lors des CPRE qu'en cas de drainage incomplet prévisible des voies biliaires.
- En cas de ponction de kyste pancréatique sous écho-endoscopie ou de dissection sous muqueuse, l'indication de l'ATB-P est laissée à la discrétion du binôme endoscopiste/anesthésiste selon le protocole de service.
- Le schéma d'ATB-P (hors gastrostomie per-endoscopique (GPE)) lorsque celle-ci est indiquée est la céfoxitine (2 g IVL, dose unique) ou, en cas d'allergie, l'association gentamycine 6-7 mg/Kg IVL – métronidazole 1 g, IVL.
- L'ATB-P recommandée avant une GPE comporte 2 g de céfazoline en IV lente et en cas d'allergie de la vancomycine 20 mg/kg en IV lente.

Comment prévenir la pancréatite aiguë post-cathétérisme rétrograde endoscopique ?

 Marion SCHAEFER

 Service d'Hépato-gastroentérologie, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy (France)
 m.schaefer@chru-nancy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la fréquence et la gravité de la pancréatite aiguë (PA) post cathétérisme rétrograde endoscopique (CPRE)
- Connaître les facteurs de risque de la PA post-CPRE
- Connaître les modalités de la prévention endoscopique
- Connaître les modalités de la prévention médicale et leurs contre-indications

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific, Duomed, Norgine, Abbvie, Erbe, Fujifilm

MOTS-CLÉS

cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique ; pancréatite aiguë ; complication

ABRÉVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Introduction

La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), développée dès les années 1970, est encore en 2025 le traitement de référence pour les pathologies obstructives des voies biliaires. Depuis le développement de la technique, la prévention de ses complications demeure un enjeu majeur et la morbidité n'est pas négligeable. La pancréatite aiguë (PA) post-CPRE, survenant dans 3 à 10 % des cas est la complication la plus fréquente, suivie par l'angiocholite (2,5 %), l'hémorragie digestive (1,5 %), la cholécystite (0,8 %), et la perforation (0,5 %) (1,2).

La physiopathologie de la PA post-CPRE est mal comprise, complexe et multifactorielle, impliquant probablement une hyperpression canalaire pancréatique et des lésions des cellules acinaires, résultant en une cascade pro inflammatoire avec relargage systémique de cytokines (3). La PA post-CPRE est définie par l'apparition ou l'aggravation d'une douleur abdominale associée à l'élévation de la lipase à plus de trois fois la normale à plus de 24 heures après la CPRE et nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation (4, 5).

Une connaissance de l'incidence, des facteurs de risques et des moyens de prévention est indispensable pour limiter la survenue et l'impact de cette complication.

Épidémiologie et gravité

Les données de la littérature sont nombreuses mais hétérogènes. Elles ont été résumées dans une remarquable revue systématique et méta-analyses récente, compilant les données de PA post-CPRE provenant de 190 essais contrôlés randomisés incluant plus de 50 000 patients et 109 études observationnelles incluant plus d'un million et demi de patients (2). L'incidence globale de la PA post-CPRE était de 6,5 % (IC95 % 5,9-7,1 %) dans les études incluant uniquement des primo-cathétérismes, et de 4,6 % (IC95 % 4,0-5,1 %) en cas de cathétérisme « tout venant ». Ces taux étaient plus élevés dans les études provenant des essais contrôlés randomisés que des études observationnelles (respectivement 7,0 % versus 5,2 % pour les primo-cathétérismes et 5,5 % versus 4,1 % pour les cathétérismes « tout venant »,

$p<0,01$). Dans les situations à haut risque, l'incidence peut atteindre 14,7 % (1).

Les pancréatites aiguës peuvent être classées comme légères (absence de défaillance d'organe, de complication locale ou systémique), modérées (défaillance d'organe transitoire durant moins de 48 heures et/ou complications locales ou systématiques sans persistance de défaillance d'organe) ou sévère (défaillance d'organe(s) persistant plus de 48 h) (6). Les PA post-CPRE sont le plus souvent légères (69,6 %) ou modérées (27,9 %) que sévères (10,2 %). Néanmoins, elles peuvent mener au décès dans 2,6 % des cas (2). Toutes complications confondues, la mortalité globale liée à la CPRE est de 0,2 %. Une donnée très intéressante de cette large méta-analyse, est que malgré une meilleure compréhension des facteurs de risque et des mesures préventives, l'incidence de la PA post-CPRE ne diminue pas entre le début des années 2000 et maintenant.

Facteurs de risque de PA post-CPRE

(tableau 1)

Il existe de nombreux facteurs augmentant le risque de PA post-CPRE, qui reste non nul même en l'absence de tous ces facteurs. Il faut distinguer les facteurs liés au patient et ceux liés à la procédure.

Parmi les facteurs liés au patient, le sexe féminin, un antécédent de pancréatite aiguë liée ou non à une CPRE, une suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, un âge jeune (< 55 ans), une bilirubinémie normale et l'absence de pancréatite chronique augmentent le risque de PA post-CPRE (7). Le taux de pancréatite aiguë en cas de dysfonction du sphincter d'Oddi est estimé à 15,9 % et en cas de sexe féminin à 7,5 % avec un risque relatif pour ce dernier critère à 1,39 (1,26–1,53).

Dans les dernières recommandations de l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), on distingue les facteurs de risque certains que sont la suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi (OR 2,04 à 4,37), le sexe féminin (OR 1,40 à 2,23), un antécédent de pancréatite (OR 2,00 à 2,90) et un antécédent de PA post-CPRE (OR 3,23 à 8,7) des facteurs de risques probables que sont l'âge jeune (OR 1,59 à 2,87), une voie biliaire principale fine (OR 3,8), l'absence de pancréatite chronique (OR 1,87), une bilirubinémie normale (OR 1,89) et une insuffisance rénale terminale (OR 1,7).

Tableau 1 : Facteurs de risques de PA post-CPRE

Facteurs liés au patient	Facteurs liés à la procédure
<ul style="list-style-type: none">Sexe fémininAntécédent de pancréatite aigüeAntécédent de PA post-CPRESuspicion de dysfonction du sphincter d'OddiAge jeuneBilirubinémie normaleVoie biliaire principale fineAbsence de pancréatite chroniqueTIPMPStéatose pancréatique	<ul style="list-style-type: none">Cathétérisme difficile>1 cathétérisme du canal pancréatiqueOpacification du canal pancréatiqueSphinctérotomie endoscopiquePré-coupeCathétérisme de la papille mineureDilatation hydrostatique du sphincter d'OddiInexpérience de l'opérateurVidange incomplète des calculs cholédociens

D'autres travaux suggèrent la présence d'une TIPMP comme facteur de risque (Odds Ratio 3,01 [IC95 % 1,34-6,77]) (8), de même que la stéatose pancréatique (9, 10).

Concernant les facteurs liés à la procédure, un cathétérisme difficile, une injection de contraste dans le canal pancréatique, une sphinctérotomie endoscopique, une pré-coupe, un cathétérisme de la papille mineure, l'implication d'un endoscopiste en formation et une dilatation du sphincter d'Oddi au ballon ont été mis en évidence (1, 2, 7, 11). L'ESGE distingue également les facteurs de risque certains que sont le cathétérisme difficile (OR 1,76 à 14,9), un nombre de passages de fil guide dans le canal pancréatique strictement supérieur à 1 (OR 2,10 à 2,77) et une injection pancréatique (OR 1,58 à 2,72), des facteurs de risques probables que sont une pré-coupe (OR 2,11 à 3,1), une sphinctérotomie pancréatique (OR 1,23 à 3,07), une dilatation du sphincter au ballon (OR 4,51), un échec de clairance des calculs biliaires (OR 4,51) et une échoendoscopie intra canalaire (OR 2,41) (4). Néanmoins, certaines informations sont à considérer avec précaution, car ces facteurs de risques dépendant également de la temporalité : la pré-coupe protège en fait du risque de PA post-CPRE si elle est réalisée précocement plutôt que de poursuivre des tentatives répétées de cathétérisme (12, 13).

Plusieurs modèles prédictifs ont été publiés pour tenter de stratifier le risque et adapter les méthodes prophylactiques et la surveillance des patients (14-17).

Techniques endoscopiques de réduction du risque de PA post-CPRE

(tableau 2)

La seule méthode efficace à 100 % pour éviter le risque de PA post-CPRE reste de ne pas faire de CPRE ! Il est indispensable de bien poser les indications et de se limiter aux CPRE thérapeutiques, la CPRE diagnostique n'étant plus recommandée depuis de nombreuses années.

Lorsque l'indication de CPRE est posée, plusieurs techniques peuvent limiter le risque de PA post-CPRE. Tout d'abord, il est recommandé de cathétériser les voies biliaires au moyen d'un fil guide plutôt qu'à l'opacification (18, 19). En cas de cathétérisme difficile (> 5 contacts avec la papille ou > 5 minutes de tentative de cathétérisme, ou > 1 cathétérisme pancréatique involontaire ou opacification) une technique alternative telle que la pré-coupe ou la technique du double fil guide doit être rapidement proposée (4). La technique du double fil guide, dès l'obtention d'un cathétérisme pancréatique involontaire,

Tableau 2 : Méthodes préventives de PA post-CPRE

Prévention endoscopique	Prévention médicale
<ul style="list-style-type: none"> Indication justifiée de CPRE Stent pancréatique plastique 5 French Techniques de cathétérisme avancé en cas de cathétérisme difficile <ul style="list-style-type: none"> Pré coupe Double fil guide Sphinctérotomie transpancréatique 	<ul style="list-style-type: none"> Suppositoire de 100 mg de diclofénac ou indométacine Hyperhydratation par Ringer Lactate Trinitrate de glycéryle

n'augmente pas le risque de PA post-CPRE comparativement à des tentatives répétées de cathétérisme, et augmente le taux de cathétérisme rapide (20). De même, la pré-coupe pancréatique précoce permettrait même une diminution du risque de PA post-CPRE en cas de cathétérisme difficile (13). La sphinctérotomie transpancréatique, initialement proposée pour des opérateurs très expérimentés (18), semble améliorer le taux de cathétérisme biliaire comparativement à la technique de double fil guide sans augmenter le risque de PA post-CPRE (21), et cette technique semble également applicable dans les centres à faible volume (22). Il est difficile de déterminer laquelle de ces techniques avancées est la plus efficace pour diminuer le taux de PA post-CPRE. Une méta-analyse incluant 17 études a tenté de répondre à cette question, confirmant la supériorité de la pré-coupe précoce par rapport aux tentatives répétées, et montrant une diminution des PA post-CPRE lors des pré-coupes précoces et des sphinctérotomies transpancréatiques, comparativement à la technique de double fil guide (risques relatifs 0,49 [95 %IC 0,23-0,93] et 0,53 [95 %IC 0,30-0,92], respectivement (23).

La réalisation d'une sphinctérotomie avant mise en place d'une prothèse biliaire plastique ou métallique non couverte n'est pas recommandée par l'ESGE et ne diminue pas le risque de PA post-CPRE (24). Un essai contrôlé randomisé récent a également pointé l'absence d'efficacité de la sphinctérotomie pour réduire le risque de PA post-CPRE lors de l'implantation d'une prothèse biliaire métallique complètement couverte, contrairement à ce qu'avaient laissé supposer des données rétrospectives de moindre qualité (25).

Le moyen endoscopique prophylactique de la PA post-CPRE le plus étudié est la mise en place d'une prothèse plastique pancréatique. Une méta-analyse de 2011 incluant 8 essais contrôlés randomisés avait mis en évidence une différence de risque absolue de 13,3 % (IC95 % 8,8-17,8 %) (26). Basée sur cette méta-analyse ainsi que d'autres confirmant cette réduction du risque (Odds ratio de 0,22 à 0,39), l'ESGE préconise la pose de stent pancréatique prophylactique chez les patients à haut risque de PA post-CPRE (cathétérisme accidentel du canal pancréatique, opacification du canal pancréatique, double fil guide) (4). Les données les plus récentes suggèrent un risque relatif de 0,56 (95 % IC 0,43-0,72) en cas de mise en place de prothèse pancréatique (2). Une méta-analyse récente regroupant 10 essais contrôlés randomisés (1 239 patients) a montré que cette stratégie était également bénéfique pour les patients à risque moyen, avec une réduction significative du risque de PA post-CPRE modérée à sévère (patients à risque moyen : RR=0,07 ; IC95 %, 0,002-0,58 ; patients à haut risque : RR=0,20 ; IC95 %, 0,051-0,56) (27). Néanmoins, la stratégie sélective de placer une prothèse plastique pancréatique uniquement chez les patients à haut risque semble coût efficace, évite de cathétéreriser le canal pancréatique lorsque cela n'est pas nécessaire et diminue le nombre d'en-

doscopie pour retrait de prothèse (28). Les stents recommandés pour la prévention de la PA post-CPRE doivent être de diamètre 5 French, à extrémité droite avec ailette anti-migration ou queue de cochon à l'extrémité duodénale (29). Dans ses dernières recommandations, l'American Society of Gastrointestinal Endoscopy recommande également la mise en place de prothèses pancréatiques plastiques prophylactiques chez les patients à haut risque, pourvu que le cathétérisme pancréatique soit aisément obtenu, afin de diminuer la fréquence mais également la sévérité des PA post-CPRE (30).

Moyens pharmacologiques de réduction du risque de PA post-CPRE (tableau 2)

Plusieurs molécules d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et voies d'administration ont été étudiées en prévention de la PA post-CPRE. Le diclofénac administré par voie rectale a montré sa supériorité face au placebo dès 2003 chez des patients à risque élevé (31). L'indométacine intra rectale a également montré son efficacité dans un large essai contrôlé randomisé diminuant l'incidence de la PA post-CPRE de 16,2 % à 9,2 % comparativement au placebo (32).

Deux méta-analyses de 2018 confirmaient l'efficacité des AINS avec un risque relatif de 0,47 (95 %IC 0,34-0,65) et 0,53 (0,30-0,92), toutefois sans diminution significative de la proportion de PA modérées à sévères (33-35). Les suppositoires d'AINS réduisent le risque de PA post-CPRE chez les patients à risque moyen et chez les patients à haut risque. D'autres AINS ont été évalués avec des résultats négatifs (celecoxib, valdecoxib, kétoprofène) ou de faible niveau de preuve (naproxène, flurbiprofène) et ne permettant pas d'envisager leur utilisation en prévention de la PAP (36-41). Seule la voie rectale a confirmé son efficacité dans les différentes études réalisées (42, 43) et l'indométacine et le diclofénac semblent avoir une efficacité similaire (33, 43). Les données récentes de Bishay *et al.* montrent un risque relatif de 0,49 (IC95 % 0,38-0,63) comparativement à l'absence d'AINS ou au placebo (2). Le suppositoire doit idéalement être administré immédiatement avant la CPRE, mais l'administration immédiatement après est également efficace, ne devant pas faire surseoir à l'administration en cas d'oubli avant le début de la procédure (33, 44). Les situations contre-indiquant l'utilisation de suppositoire d'AINS sont l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), la grossesse, l'allergie, l'insuffisance hépatocellulaire et l'antécédent récent d'ulcère. L'âge du patient n'est pas une contre-indication à l'administration d'un suppositoire d'AINS et ne doit pas limiter l'utilisation d'une dose unique en prévention de la PA post-CPRE. Dans leurs recommandations, les sociétés européenne et américaine

caine d'endoscopie proposent l'administration d'un suppositoire de diclofenac 100 mg ou d'indométabine 100 mg à tous les patients ne présentant pas de contre-indication, quel que soit leur risque individuel de PA post-CPRE (4, 30, 45). Le diclofenac semblerait plus efficace selon une méta-analyse en réseau (46).

L'autre approche prophylactique largement étudiée est l'hydratation péri-procédurale. Une hydratation intensive avec du Ringer Lactate (3 ml/kg/h pendant l'intervention, un bolus de 20 ml/kg après l'intervention, puis 3 ml/kg/h pendant 8 heures après l'intervention) a été associée à une incidence plus faible de PA post-CPRE par rapport à une hydratation standard (1,5 ml/kg/h pendant et jusqu'à 8 heures après l'intervention) (47). Ces résultats étaient confirmés par d'autres essais – incluant des patients à risque moyen, sans administration d'AINS, ainsi que dans d'autres essais et méta-analyses (48-50). Il n'est pas utile de prolonger cette hyperhydratation prophylactique. D'après la méta-analyse de Bishay *et al.* le risque relatif en cas d'hyperhydratation était de 0,50 (IC95 % 0,33-0,75) (2). Cette attitude doit néanmoins être prudente, notamment en raison du risque de surcharge en cas de comorbidités cardiaques et/ou rénales, connues ou non. L'ESGE propose cette prophylaxie pour les patients qui ont une contre-indication aux AINS ou chez qui il n'est pas mis en place de stent pancréatique (4), alors que la société américaine propose de l'appliquer si possible (30)..

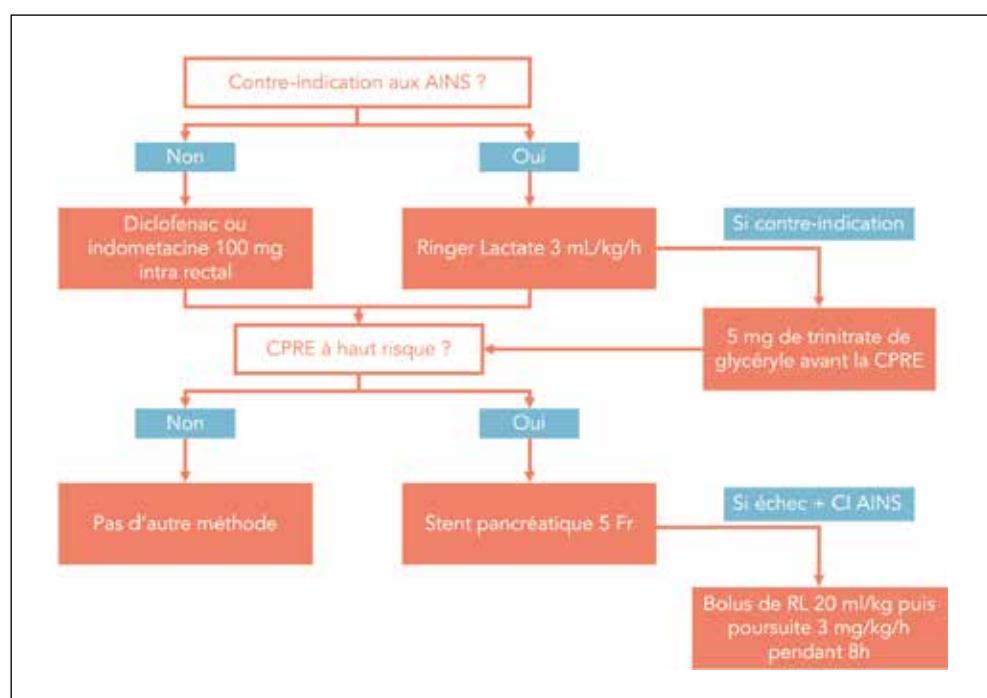
Plusieurs autres médicaments ont été étudiés pour diminuer l'incidence de la PA post-CPRE. Les nitrates ont démontré leur capacité à relâcher les sphincters biliaires et pancréatiques, pouvant théoriquement réduire l'obstruction pancréatique après la CPRE. Une méta-analyse regroupant 11 essais montrait un effet favorable versus placebo (RR 0,67 ; 95 % CI, 0,52-0,87) mais sans diminuer l'incidence des PA modérées à sévères (51). L'ESGE suggère, avec une recommandation faible et un niveau de preuve modéré), l'administration de 5 mg trinitrate de glycéryle avant la CPRE chez les patients présentant une contre-indication aux AINS ou à l'hydratation intensive (4). La somatostatine et l'octréotide ont été étudiés avec des résultats controversés, les méta-analyses étant en défaveur d'une efficacité (52, 53). L'ESGE ne recommande pas ces traitements. Enfin, le gabexate mesylate (inhibiteur de protéase), l'allopurinol, la prednisone, l'héparine de bas poids moléculaire, l'hémine ou l'injection topique dans la papille d'épinéphrine ont été évalués avec des résultats hétérogènes et insuffisants ne justifiant aucune recommandation (4, 54-58).

En synthèse, quelle prévention et pour qui ?

Plusieurs techniques sont donc efficaces pour diminuer le risque de pancréatite aiguë post-CPRE. Compte tenu de son faible coût, de sa facilité d'utilisation, de son efficacité et du faible nombre de contre-indication, le suppositoire d'AINS est le traitement, presque universel, à proposer en première intention. Il ne doit pas être réservé aux patients à haut risque, et doit être proposé même en cas de papille déjà sphinctérotomisée. Cette prévention doit également être proposée en cas d'ampulllectomie. Malgré l'absence de données à propos des biopsies de papille, le faible coût et la bonne tolérance du traitement permettent de considérer également l'administration d'un suppositoire d'AINS dans cette situation.

D'après une méta-analyse en réseau, la mise en place de stent pancréatique pourrait être plus efficace, mais présente un coût et des contraintes de retrait non négligeables (27). Il paraît plus logique de proposer non pas le suppositoire ou le stent pancréatique, mais le suppositoire ET le stent pancréatique pour certains patients, les différentes prophylaxies pouvant avoir un effet cumulatif (59). Très récemment, un large essai contrôlé randomisé multicentrique a comparé l'efficacité de l'indométabine rectale seule versus l'indométabine combinée à un stent pancréatique prophylactique chez des patients à haut risque (antécédent de PA post-CPRE, cathétérisme difficile, pré-coupe, sphinctérotomie pancréatique, dilatation au ballonnet pendant moins d'une minute d'un sphincter bilaire intact, suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi). Il s'agissait d'un essai de non infériorité, négatif, et l'analyse post-hoc montre que la stratégie combinée est plus efficace pour réduire l'incidence de la PA post-CPRE (11,3 % versus 14,9 %, p=0,011) (60). *A contrario*,

Figure 1 : Proposition d'algorithme de prévention (d'après Dumonceau *et al.*, Endoscopy 2021)



Fr : French, CI : contre-indication, AINS : anti inflammatoire non stéroïdien, RL : Ringer Lactate

l'adjonction d'une hydratation intensive au suppositoire d'AINS n'a pas démontré de supériorité face au suppositoire seul, mais cet essai incluait des patients à risque modéré et élevé, seuls les patients à faible risque (pancréatite chronique calcifiante, antécédent de sphinctérotomie, masse tumorale céphalique pancréatique ou changement de prothèse biliaire de routine) étaient exclus. Aucun sous-groupe étudié ne semblait bénéficier de la combinaison hydratation intensive + AINS, et cette combinaison ne réduisait pas la sévérité des PA post-CPRE (61). Il n'y a pas de données suffisantes pour évaluer l'efficacité de la combinaison hydratation agressive et stent pancréatique chez les patients à haut risque. Une proposition d'algorithme, adaptée des recommandations européennes est proposée page précédente (figure 1) (4).

Conclusion

Malgré d'importantes recherches sur les facteurs de risque et les méthodes préventives, la PA post-CPRE reste une préoccupation importante, et l'incidence semble stable au cours des vingt dernières années. La prévention repose principalement sur la bonne indication des CPRE, et sur l'utilisation large de suppositoires d'AINS, potentiellement associées aux stents pancréatiques.

Références

1. Kocher B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-149.e9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.06.045>.
2. Bishay K, Meng ZW, Khan R, Gupta M, Ruan Y, Vaska M, et al. Adverse Events Associated with Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2024;S0016-5085(24)05657-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.10.033>.
3. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:149-54. <https://doi.org/10.17219/acem/66773>.
4. Dumonceau J-M, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-49. <https://doi.org/10.1055/a-1075-4080>.
5. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71:446-54. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.027>.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
7. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
8. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon* 2015;13:218-29. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.11.005>.
9. Prouvot C, Boumaiza M, Maoui K, Peaucelle AS, Mohamed S, Boutallaka H, et al. Pancreatic steatosis is a strong risk factor for post-ERCP pancreatitis: An emerging concept. *Dig Liver Dis* 2024;S1590-8658(24)01048-X. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.10.005>.
10. Chung MJ, Park SW, Lee KJ, Park DH, Koh DH, Lee J, et al. Clinical impact of pancreatic steatosis measured by CT on the risk of post-ERCP pancreatitis: a multicenter prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2024;99:214-223.e4. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.08.005>.
11. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2006;101:139.
12. Tang Z, Yang Y, Yang Z, Meng W, Li X. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012213>.
13. Chen J, Wan JH, Wu DY, Shu WQ, Xia L, Lu NH. Assessing Quality of Precut Sphincterotomy in Patients With Difficult Biliary Access: An Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:573-8. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001077>.
14. Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Shimamoto N, Tomita Y, Abe T, et al. The milestone for preventing post-ERCP pancreatitis using novel simplified predictive scoring system: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2021;35:6696-707. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08173-4>.
15. Fukuda R, Hakuta R, Nakai Y, Hamada T, Takaoka S, Tokito Y, et al. Development and external validation of a nomogram for prediction of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology* 2023;23:789-96. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.08.008>.
16. Brenner T, Kuo A, Spera Weiland CJ, Kamal A, Elmunzer BJ, Luo H, et al. Development and Validation of a Machine Learning-based, Point-of-Care Risk Calculator for Post-ERCP Pancreatitis and Prophylaxis Selection. *Gastrointest Endosc* 2024;S0016-5107(24)03417-5. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.08.009>.
17. Xu Y, Dong Z, Huang L, Du H, Yang T, Luo C, et al. Multistep validation of a post-ERCP pancreatitis prediction system integrating multimodal data: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2024;100:464-472.e17. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.03.033>.
18. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48:657-83. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108641>.
19. Tse F, Liu J, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis - Tse, F - 2022 | Cochrane Library n.d.
20. Laquière A, Privat J, Jacques J, Legros R, Urena-Campos R, Belkhodja H, et al. Early double-guidewire versus repeated single-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022;54:120-7. <https://doi.org/10.1055/a-1395-7485>.
21. Kylänpää L, Koskensalo V, Saarela A, Ejstrud P, Udd M, Lindström O, et al. Transpancreatic biliary sphincterotomy versus double guidewire in difficult biliary cannulation: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2021;53:1011-9. <https://doi.org/10.1055/a-1327-2025>.
22. Su W-C, Wang C-C, Hsiao T-H, Chen H-D, Chen J-H. The impact of transpancreatic precut sphincterotomy on the quality of ERCP in a low-volume setting. *Gastrointest Endosc* 2024;99:747-55. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.11.049>.
23. Facciorusso A, Ramai D, Gkolfakis P, Khan SR, Papanikolaou IS, Triantafyllou K, et al. Comparative efficacy of different methods for difficult biliary cannulation in ERCP: systematic review and network meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2022;95:60-71.e12. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.09.010>.

24. Dumonceau J-M, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910–30. <https://doi.org/10.1055/a-0659-9864>.
25. Onnekink AM, Gorris M, Bekkali NL, Bos P, Didden P, Dominguez-Muñoz JE, et al. Endoscopic sphincterotomy to prevent post-ERCP pancreatitis after self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction (SPHINX): a multicentre, randomised controlled trial. *Gut* 2024;gutjnl-2024-332695. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332695>.
26. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:275–82. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.10.039>.
27. Dubravcsik Z, Hritz I, Keczer B, Novák P, Lovász BD, Madácsy L. Network meta-analysis of prophylactic pancreatic stents and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of moderate-to-severe post-ERCP pancreatitis. *Pancreatology* 2021;21:704–13. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.04.006>.
28. Das A, Singh P, Sivak MV, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;65:960–8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.07.031>.
29. Afghani E, Akshintala VS, Khashab MA, Law JK, Hutfless SM, Kim KJ, et al. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endoscopy* 2014;46:573–80. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365701>.
30. Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Desai M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2023;97:153–62. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.005>.
31. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003;124:1786–91.
32. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111103>.
33. Liu L, Li C, Huang Y, Jin H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3967-7>.
34. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018;18:106. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0837-4>.
35. El Kurdi B, Imam Z, Abonofal A, Babar S, Shah P, Pannala R, et al. NSAIDs do not reduce severity among post-ERCP pancreatitis patients. *Pancreatology* 2024;24:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.11.003>.
36. Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Ominami M, Fukunaga S, et al. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial. *Pancreas* 2017;46:880–6. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000852>.
37. Mohammad Alizadeh AH, Abbasinazari M, Hatami B, Abdi S, Ahmadpour F, Dabir S, et al. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:349–54. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000787>.
38. Mansour-Ghaneai F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2016;22:5114–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i21.5114>.
39. Fujita Y, Hasegawa S, Kato Y, Ishii K, Iwasaki A, Sato T, et al. Intravenous injection of low-dose flurbiprofen axetil for preventing post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: An interim analysis of the trial. *Endosc Int Open* 2016;4:E1078–82. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115172>.
40. de Quadros Onófrio F, Lima JCP, Watte G, Lehmen RL, Oba D, Camargo G, et al. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:2317–24. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5234-x>.
41. Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:170–6. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181eb600e>.
42. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai ÁV. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1144–1156.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.01.033>.
43. Serrano JPR, de Moura DTH, Bernardo WM, Ribeiro IB, Franzini TP, de Moura ETH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019;7:E477–86. <https://doi.org/10.1055/a-0862-0215>.
44. Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2293–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30310-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30310-5).
45. Janssens LP, Yamparala A, Martin J, O'Meara J, Harmsen WS, Sathi T, et al. Incidence of Post-ERCP Pancreatitis in Patients Receiving Rectal Indomethacin vs. Compounded Rectal Diclofenac Prophylaxis. *Dig Dis Sci* 2024;69:3970–8. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08604-5>.
46. Akshintala VS, Spera Weiland CJ, Bhullar FA, Kamal A, Kanthasamy K, Kuo A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:733–42. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00170-9).
47. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:303–307.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.026>.
48. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghojazadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2015;20:838–43. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.170597>.
49. Park C-H, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018;50:378–85. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122386>.
50. Wang R-C, Jiang Z-K, Xie Y-K, Chen J-S. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc* 2021;35:1126–37. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07477-9>.

51. Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e75645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075645>.
52. Qin X, Lei WS, Xing ZX, Shi F. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2015;21:372–8. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.167187>.
53. Bai Y, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008;37:241–6. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816c90a1>.
54. Budzyńska A, Marek T, Nowak A, Kaczor R, Nowakowska-Dulawa E. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 2001;33:766–72. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16520>.
55. Andriulli A, Leandro G, Federici T, Ippolito A, Forlano R, Iacobellis A, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007;65:624–32. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.10.030>.
56. Iqbal U, Siddique O, Khara HS, Khan MA, Haq KF, Siddiqui MA, et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention using topical epinephrine: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1061–7. <https://doi.org/10.1055/a-1190-3777>.
57. Rabenstein T, Fischer B, Wiessner V, Schmidt H, Radespiel-Tröger M, Hochberger J, et al. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:606–13. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)00159-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)00159-2).
58. Yared RA, Chen C-C, Vandorpé A, Arvanitakis M, Delhayé M, Viesca MFY, et al. Intravenous Hemin, a potential heme oxygenase-1 activator, does not protect from post-ERCP acute pancreatitis in humans: Results of a randomized multicentric multinational placebo-controlled trial. *Pancreatology* 2024;24:363–9. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2024.02.009>.
59. Choi JH, Lee SH, Kim JS, Park N, Lee MH, Lee MW, et al. Combinatorial Effect of Prophylactic Interventions for Post-ERCP Pancreatitis among Patients with Risk Factors: A Network Meta-Analysis. *Gut Liver* 2023;17:814–24. <https://doi.org/10.5009/gnl220268>.
60. Elmunzer BJ, Foster LD, Serrano J, Coté GA, Edmundowicz SA, Wani S, et al. Indomethacin with or without prophylactic pancreatic stent placement to prevent pancreatitis after ERCP: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2024;403:450–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02356-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02356-5).
61. Sperna Weiland CJ, Smeets XJNM, Kievit W, Verdonk RC, Poen AC, Bhalla A, et al. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:350–8. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00057-1).

5

Les cinq points forts

- La pancréatite aiguë (PA) post-CPRE est la complication la plus fréquente, survenant dans 3 à 10 % des cas. Bien qu'elle soit majoritairement légère ou modérée, cette PA peut entraîner un décès dans environ 2,6 % des cas.
- Les facteurs de risque incluent des éléments liés au patient (notamment sexe féminin, suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, antécédent de PA, absence de pancréatite chronique, taux de bilirubine normal, voie biliaire fine) et à la procédure (cathétérisme difficile, opacification pancréatique, pré-coupe).
- L'administration de suppositoires de diclofénac ou d'indométagacine est une mesure prophylactique simple, efficace et peu coûteuse, recommandée pour tous les patients ne présentant pas de contre-indication.
- Les stents plastiques pancréatiques 5 French sont particulièrement recommandés chez les patients à haut risque, pour réduire l'incidence et la gravité des PA post-CPRE.
- La meilleure prévention de la PA post-CPRE reste de réservé cette procédure aux indications thérapeutiques justifiées car la CPRE diagnostique n'est plus recommandée.



Résection à l'anse froide : jusqu'où peut-on aller ?

 Timothée WALLENHORST

 Maître de Conférences Associé des Universités-Praticien Hospitalier ; Service des Maladies de l'Appareil Digestif ; Hôpital Pontchaillou ; 35033 Rennes (France)
 timothee.wallenhorst@chu-rennes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les limites selon la localisation et la taille de la lésion
- Connaître les modalités techniques
- Connaître les critères anatomopathologiques attendus et les modalités de surveillance
- Connaître les risques spécifiques

LIEN D'INTÉRÊT

Aucun avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Anse froide ; polypectomie à froid ; mucosectomie en immersion

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction

La résection endoscopique à l'anse froide est une technique de référence, simple, peu coûteuse, avec un excellent profil de sécurité, devant être maîtrisée par tous les hépatogastroentérologues, mais elle nécessite un bon niveau de caractérisation pour ne pas méconnaître une lésion qui imposerait une résection monobloc.

Indications et limites selon la localisation et la taille de la lésion

Indications

Les dernières recommandations de l'ESGE (2024) sur la polypectomie colorectale ont placé la résection à l'anse froide comme la technique de référence pour toutes les polypectomies de polypes sessiles ou plans qu'ils soient diminutifs (≤ 5 mm) ou petits (6-9 mm) avec réalisation de marges généreuses (1-2 mm) pour assurer une résection complète (1). Elle est aussi recommandée pour la résection monobloc ou fragmentée (piecemeal) de lésions festonnées sessiles de 10-19 mm (1) mais également pour les lésions sessiles

festonnées de plus de 20 mm et ce, sans limite de taille en l'absence de signe de dysplasie.

Concernant les adénomes colorectaux de plus de 20 mm, à ce jour les données de la littérature montrent un risque de récidive adénomateuse très élevée (jusqu'à 23,7 %) avec la mucosectomie fragmentée « à froid », significativement supérieur à la mucosectomie fragmentée « à chaud » ne permettant pas de recommander cette technique (2-3). L'ESGE ouvre une « petite fenêtre de tir » en raison du profil de sécurité supérieur (moins de saignement et de perforation post résection) dans des cas très sélectionnés de LST granulaire homogène du côlon droit, chez des patients avec lourdes comorbidités, pour limiter le risque de lésion du plan musculaire. L'ESGE précise bien qu'il s'agit d'un niveau de recommandation faible avec faible niveau de preuve (1).

Limites

Pour les polypes colorectaux de moins de 10 mm, cette technique semble ne présenter que des avantages.

Concernant la résection piecemeal à l'anse froide des lésions sessiles festonnées de plus de 20 mm, le risque de récidive à 6 mois est estimé à 4,3 % et à 2,0 % à 18 mois (4). Il s'agit des meilleurs résultats publiés dans une étude récente mais dont il reste encore à évaluer la reproductibilité dans d'autres études. Il est important de prendre en compte que l'on ne peut s'attribuer dans notre pratique courante les résultats de

centres experts sans évaluer ses propres résultats en termes d'efficacité, de récidive et de complications. Le patient peut être référé à un centre expert avec des photos du polype (avis d'expert) en cas de besoin.

Modalités techniques de la résection à l'anse froide

La technique de résection à l'anse froide consiste à placer la lésion à 6 h sur l'écran, à déployer l'anse pour capturer jusqu'à 1-2 mm de muqueuse saine autour de la lésion (5). L'anse est fermée en aspirant air et eau pour permettre la montée de la muqueuse dans l'anse et réduire la tension sur la muqueuse (5). La gaine de l'anse est poussée pour aligner le centre de la lésion avec l'anse et éviter un basculement de la lésion (5). Si de la sous-muqueuse est capturée par l'anse, il est parfois nécessaire de guillotiner le spécimen pour pouvoir réséquer le polype (6). Cette procédure peut être réalisée en immersion complète permettant d'améliorer la stabilité de l'endoscope, et de diminuer virtuellement la taille de la lésion qui apparaît moins « étirée » qu'en cas d'insufflation forcée. L'injection sous muqueuse au préalable n'est pas indispensable dans la réalisation du piece-meal mais peut être considérée pour obtenir une meilleure visualisation des marges en pré et post procédure (1). La résection à l'anse froide ne nécessite pas de fermeture par clips (6).

Critères anatomopathologiques attendus et les modalités de surveillance

En cas de résection monobloc, on s'assurera après réception du compte rendu d'anatomopathologie du caractère complet de la résection avec marges saines et de la bonne concordance avec l'aspect macroscopique avant de confirmer le critère curatif de la résection. Les dossiers litigieux doivent être discutés en RCP régionale tumeurs superficielles digestives.

Concernant les modalités de surveillances après polypectomie, il faut se référer aux recommandations de la SFED (7) qui s'appliquent en fonction du risque de cancer colorectal.

Nous insistons sur le fait que chez les patients ayant eu une exérèse endoscopique macroscopiquement complète en plusieurs fragments d'un polype ≥ 20 mm non dégénéré, une coloscopie de contrôle est recommandée entre 3 à 6 mois (recommandation forte, niveau de preuve élevé), puis 12 mois après cette coloscopie pour détecter une récidive tardive (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Pour les polypes de moins de 20 mm, nous rappelons qu'une exérèse

endoscopique en plusieurs fragments doit être évitée dans la grande majorité des cas.

Risques spécifiques de la résection à l'anse froide

La résection à l'anse froide est une technique avec un excellent profil de sécurité. Le saignement per procédure (1 %) et post procédure (1 %) est rare (8). Le risque perforatif est quant à lui quasiment nul (8). Une méta-analyse récente sur plus de 2 000 petits polypes colorectaux nous confirme le peu d'utilité de réaliser une injection sous muqueuse pour la résection à froid. Avec des mêmes taux de résection en bloc, on augmente le temps de procédure sans amélioration du taux d'effet secondaire (8).

Remerciements au Dr Henri Colin pour sa participation à l'élabo ration de ce manuscrit.

Bibliographie

1. 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*. juill 2024;56(07):516-45.
2. Steinbrück I, Ebigbo A, Kuellmer A, Schmidt A, Kouladouros K, Brand M, et al. Cold Versus Hot Snare Endoscopic Resection of Large Nonpedunculated Colorectal Polyps: Randomized Controlled German CHRONICLE Trial. *Gastroenterology*. 2024 Sep;167(4):764-777.
3. 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*. 2024 Jul 4.
4. Van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, et al (2021). Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut*, 70(9), 1691-1697.
5. Ishibashi F, Suzuki S, Nagai M, Mochida K, Morishita T. Colorectal cold snare polypectomy: Current standard technique and future perspectives. *Digestive Endoscopy*. 2023;35(3):278-86.
6. Horiuchi A, Ikuse T, Tanaka N. Cold snare polypectomy: Indications, devices, techniques, outcomes and future. *Digestive Endoscopy*. 2019;31(4):372-7.
7. Robaszkiewicz M, Rahmi G, Lecomte T, Denis B, Vaillant E, Gronier O, et al. Modalités de surveillance après polypectomie colique. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive* 2021;28:805-816. doi: 10.1684/hpg.2021.2218
8. Arruda do Espírito Santo P, Meine GC, Baraldo S, Barbosa EC. Cold endoscopic mucosal resection versus cold snare polypectomy for colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*. juill 2024;56(07):503-11.

5

Les cinq points forts

- La polypectomie à froid est la technique de référence pour la résection endoscopique des polypes colorectaux diminutifs (<5 mm) ou des petits polypes (5 à 10 mm). Elle est également recommandée pour la résection des lésions sessiles festonnées <20 mm.
- Les complications hémorragiques immédiates et retardées sont rares (environ 1 %). Le risque de perforation est quasiment nul.
- La polypectomie fragmentée (piecemeal) à froid des polypes sessiles festonnés de plus de 20 mm, a également un bon profil de sécurité et d'efficacité, avec un risque de récidive jugé faible.
- La polypectomie fragmentée à froid des adénomes colorectaux de plus de 20 mm n'est pas recommandée, en raison de son taux élevé de récidive.
- Tous les patients ayant eu une résection macroscopiquement complète en plusieurs fragments d'un polype ≥ à 20 mm non dégénéré doivent avoir une coloscopie de contrôle entre 3 et 6 mois (M6), puis 12 mois après (M18) pour détecter une récidive tardive.



INNOVATION



INNOVATION



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ L'ADNtc, un outil performant dans la prévention et le traitement du cancer colorectal ?

Julien TAIEB (Paris)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

À propos de l'ADN tumoral :

- A. Peut-être indétectable chez les patients ayant certaines localisations métastatiques exclusives (poumon, péritoine).
- B. Doit au mieux être recherché par une technique dite agnostique de la tumeur pour évaluer la maladie résiduelle minimale.
- C. Sa détection est plus rapide et plus chère par une technique dite informée par la tumeur.
- D. Ne pourra jamais servir au dépistage du cancer colorectal au vu de ses performances limitées.

● Question 2

À propos du concept de maladie résiduelle minimale (MRM) :

- A. vL'ADNtc est le meilleur facteur pronostique à ce jour après chirurgie d'un cancer colique de stade III.
- B. La MRM pourrait nous aider dans le futur à mieux personnaliser les traitements adjuvants post-opératoires.
- C. Ce concept de MRM nous vient de l'hématologie.
- D. La clairance de l'ADNtc sous traitement adjuvant est le critère de jugement principal des essais thérapeutiques du cancer colique.

1 seule
réponse
fausse

● Question 3

Concernant le rechallenge des anticorps anti EGFR après échec d'une troisième ligne, chez un patient atteint de CCR métastatique RAS non muté :

- A. Refaire un profil mutationnel par ADNtc est indiqué.
- B. Les patients avec mutation RAS/BRAF sur l'ADNtc ont une meilleure réponse.
- C. Le taux de détection de l'ADNtc est faible en cas de carcinose péritonéale isolée.
- D. La technique la plus couramment utilisée pour juger de l'évolution clonale de la tumeur par ADNtc est le NGS (next generation sequencing).

1 seule
réponse
fausse

INNOVATION

→ Les nouveaux outils de prise en charge en proctologie

Nadia FATHALLAH (Paris)

1 seule réponse exacte

● Question 1

L'anuscopie haute résolution :

- A. Est l'examen de première intention pour le dépistage du carcinome épidermoïde de l'anus.
- B. A pour objectif de dépister les lésions condylomateuses planes.
- C. Nécessite l'application de colorations vitales.
- D. Est indiquée annuellement chez les HSH vivant avec le VIH.
- E. Est à refaire 3 mois après la destruction d'une lésion HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesions*).

● Question 2

Quelle population ne fait pas partie de la cible du dépistage du carcinome épidermoïde de l'anus dans cette liste ?

- A. HSH vivant avec le VIH et âgés de plus de 30 ans.
- B. Femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses de la vulve.
- C. Femmes ayant des antécédents de lésions cancéreuses de la vulve.
- D. Femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans.
- E. Femmes ayant des antécédents de conisation.

● Question 3

Le traitement des fistules anales par laser FiLaC :

1 seule réponse exacte

- A. Nécessite un drainage par séton.
- B. Nécessite une fermeture de l'orifice interne par des points de suture.
- C. A une efficacité similaire au traitement par radiofréquence.
- D. Est surtout efficace pour les trajets suprasphinctériens.
- E. A un taux d'efficacité entre 50 et 60 % dans des études ouvertes.

→ innovation en endoscopie : suture et bypass

Jean-Michel GONZALEZ (Marseille)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quel est l'objectif principal des dispositifs de suture endoscopique ?

- A. Faciliter les procédures de résection endoscopique.
- B. Prévenir les complications telles que les perforations, les fuites et les fistules.
- C. Remplacer les dispositifs de clips classiques dans toutes les indications.
- D. Faciliter l'utilisation des endoscopes dans les zones anatomiques normales..

● Question 2

Quel est l'avantage principal du dispositif de suture X-Tack® ?

1 seule réponse exacte

- A. Nécessite le retrait de l'endoscope pour une meilleure stabilité.
- B. Permet une application immédiate à travers le canal opérateur.
- C. Offre une suture continue pour les défauts muqueux larges.
- D. Est spécifiquement conçu pour les interventions chirurgicales.

● Question 3

Quel est l'état actuel du développement du bypass endoscopique ?

1 seule réponse exacte

- A. Appliqué couramment chez l'homme avec des résultats définitifs.
- B. N'est pas encore validé chez l'animal.
- C. Prometteur avec des résultats préliminaires chez l'animal et un passage à l'homme proche.
- D. Abandonné en raison d'un taux élevé de complications.

→ Thrombose porte chronique, pourquoi ne pas recanaliser ?

Louis d'ALTEROCHE (Tours)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Chez le patient cirrhotique :

- A. La mise en place d'un stent porto mésentérique favorise la transplantation hépatique ultérieure.
- B. Il n'y a pas de place à la recanalisation portale en prophylaxie secondaire de la rupture variqueuse chez le patient ayant une thrombose porte.
- C. La classification de Marot est habituellement recommandée pour décrire et classer les thromboses portes chez le patient cirrhotique.
- D. La majorité des thromboses portes du patient cirrhotique sont partielles.
- E. La recanalisation portale doit être envisagée précocement car elle n'est plus réalisable quand la thrombose est complète.

● Question 2

Dans la thrombose porte associée à une maladie veineuse porto-sinusoidale :

- A. La découverte en IRM d'une biliopathie portale est une indication à la recanalisation portale précoce.
- B. La recanalisation d'une thrombose complexe associée à un syndrome myéloprolifératif nécessite une prise en charge hématologique et un traitement anticoagulant optimisés.
- C. La recanalisation portale donne de meilleurs résultats en cas d'ascite que dans la prévention de la récidive hémorragique.
- D. La recanalisation seule est suffisante et ne nécessite jamais de pose de TIPS.
- E. La perméabilité à long terme après recanalisation est dans l'ensemble meilleure que chez le patient cirrhotique.

● Question 3

Sur un plan technique :

1 seule
réponse
fausse

- A. Le choix de la voie d'abord d'une recanalisation portale repose sur l'analyse de l'écho-doppler hépatique et de la tomodensitométrie injectée.
- B. La thrombose à recanaliser peut être abordée par le lit d'aval (transjugulaire ou transhépatique) ou d'amont (transsplénique ou transmésentérique).
- C. La classification des thromboses portes de Yerdel est recommandée pour apprécier les difficultés techniques interventionnelles.
- D. La recanalisation portale est une technique hautement spécialisée à n'envisager qu'en centre expert.
- E. La nécessité de poser un TIPS en plus de la recanalisation dépend essentiellement du gradient porto-sushépatique.

ADN tumoral circulant (ADNtc) : aujourd'hui, demain ?

 **Julien TAIEB**

 Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris (France)
 jtaieb75@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la nature et l'origine de l'ADNtc
- Connaître les différentes méthodes d'analyse de l'ADNtc
- Connaître l'intérêt théorique de l'ADNtc et la notion de maladie résiduelle minimale (MRD)
- Connaître l'impact potentiel dans le traitement et le suivi

LIENS D'INTÉRÊT

Honoraires personnel pour des activités de conseil ou des conférences pour le compte de : AMGEN, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer, BMS, Brenus Pharma, Blcara therapeutic, Oxford biotherapeutics, PROSKOPE, Merck KGaA, MSD, Novartis, ONO pharmaceuticals, Pierre Fabre, Natera, Sanofi, Servier and Takeda.

MOTS-CLÉS

Cancer colorectal, biomarqueurs, ADN circulant, pronostic, prediction

ABRÉVIATIONS

ADNtc : ADN tumoral circulant
 CCR : cancer colorectal
 MRM : maladie résiduelle minimale
 ADNlc : ADN libre circulant
 PCR : amplification en chaîne par polymérase
 NGS : séquençage à haut débit
 ACE : antigène carcino embryonnaire
 PCR : amplification en chaîne par polymérase
 NGS : séquençage à haut débit

Introduction

Une tumeur peut libérer des cellules cancéreuses, des vésicules extracellulaires, des protéines et des acides nucléiques dans la circulation sanguine. Ces substances présentent un potentiel considérable en tant que biomarqueurs diagnostiques ou théranostiques. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) a suscité un intérêt croissant ces dernières années, notamment dans la recherche sur le cancer colorectal (CCR). L'ADNtc pourrait avoir plusieurs applications cliniques dans un futur proche, telles que la détection précoce de la tumeur (dépistage et diagnostic), le profilage moléculaire (principalement à but pronostique et théranostique) ainsi que l'aide à la décision thérapeutique en situation adjuvante (recherche de maladie résiduelle minimale (MRM) et métastatique (mesure initiale

et dynamique de l'ADNtc pour prédire l'efficacité thérapeutique). Un des principaux avantages de l'ADNtc est d'avoir la capacité de décrire de manière fine et dynamique la masse et la composition tumorale, en comparaison à la biopsie tissulaire (biais d'échantillonnage) ou des marqueurs tumoraux classiques dont la sensibilité et la spécificité ne sont pas optimales. Ainsi, de récentes études scientifiques portant sur les performances de l'ADNtc dans ces différents domaines d'application clinique bouleversent les concepts de prise en charge du CCR.

Dans cette mise au point, nous discuterons de l'origine de l'ADNtc, des technologies permettant sa détection, du concept de la MRM et de l'intérêt de l'ADNtc en situation adjuvante. Enfin, nous résumerons les autres applications cliniques de l'ADNtc dans le dépistage et le traitement du CCR au stade métastatique.

Nature et origine de l'ADNtc

ADN libre circulant

Le terme d'ADN libre circulant (ADNlc) désigne tout ADN présent dans l'environnement extracellulaire, quelle que soit sa structure (qu'il soit associé à des complexes protéiques, à des vésicules extracellulaires ou non) il est aussi appelé « cell free DNA » par nos amis anglo-saxons (1). À ce jour, de nombreuses sources d'ADNlc ont été identifiées, qu'elles soient endogènes ou exogènes (ADN viral et bactérien). Tous les types cellulaires peuvent libérer de l'ADN dans la circulation sanguine, notamment lors de phénomènes de mort cellulaire comme l'apoptose ou la nécrose mais aussi à partir de cellules bien vivantes, par un phénomène de relargage appelé « shedding ». Une augmentation de l'ADNlc peut être observée lors de processus physiologiques et pathologiques, tels que l'exercice physique, l'inflammation, le diabète, la septicémie, l'infarctus du myocarde et le cancer (2). En 1977, Leon *et al.* ont caractérisé pour la première fois des niveaux importants d'ADNlc parmi des patients atteints de cancer en comparaison avec des sujets sains (3). En effet, la concentration d'ADNlc dans le sang des patients atteints de cancer varie de 0 à plus de 1000 ng/mL, tandis que chez les individus sains, elle se situe entre 0–100 ng/mL.

Origine de l'ADN tumoral circulant

Au même titre que les cellules normales, les cellules tumorales peuvent elles aussi re-larguer de l'ADN dans la circulation sanguine. Cet ADN sera alors nommé ADN tumoral circulant (ADNtc). Il correspond à une petite fraction de l'ADNlc. L'ADNtc se réfère spécifiquement aux fragments d'ADN issus des cellules cancéreuses et peut être sécrété par des cellules tumorales de la tumeur primitive ou de ses métastases, voire par des cellules tumorales circulantes. Il peut être libéré activement par « shedding » ou passivement par des cellules tumorales en cours d'apoptose ou de nécrose. Cependant, les mécanismes biologiques expliquant comment l'ADNtc entre et persiste dans la circulation sanguine ne sont pas encore entièrement élucidés.

Caractéristique de l'ADN tumoral circulant

En comparaison avec les autres types d'ADNlc, l'ADNtc présente des caractéristiques particulières qui vont permettre sa détection. Il est davantage fragmenté, avec des fragments souvent inférieurs à 100 pb (4), et présente les anomalies génétiques de la tumeur dont il provient. En effet, l'ADNtc, provenant des cellules tumorales malignes, contient des anomalies spécifiques à la tumeur qui ne sont pas présentes dans le reste de l'ADNlc provenant de cellules non cancéreuses. Ces anomalies incluent des mutations ponctuelles, des modifications épigénétiques, des réarrangements et des variations du nombre de copies (CNV). Ces caractéristiques moléculaires spécifiques peuvent être utilisées pour détecter et quantifier l'ADNtc afin de l'utiliser comme biomarqueur pour la détection et le traitement du cancer CCR.

Chez les patients atteints de cancers métastatiques, les fragments d'ADN sont trouvés en concentrations plus élevées que chez ceux atteints de cancers localisés (5). Sa concentration est souvent élevée aux stades avancés de la maladie, ce qui peut être attribué au volume tumoral mais aussi à une

augmentation des phénomènes de mort cellulaire spontanés dans les grosses lésions tumorales (2). Comme l'ADNtc peut provenir à la fois de la tumeur primitive et des métastases, son analyse offre une meilleure représentation de la diversité génomique tumorale par rapport à une biopsie réalisée sur un seul échantillon tumoral solide (biais d'échantillonnage). La demi-vie de l'ADNtc est très courte, allant de 15 minutes à quelques heures. Ainsi, l'ADNtc offre une photographie instantanée de l'état génomique de la tumeur à un instant donné.

Les méthodes de détection et d'analyse de l'ADN tumoral circulant

La biopsie liquide

Le terme « biopsie liquide » a été utilisé pour la première fois pour décrire des méthodologies permettant d'obtenir les mêmes informations diagnostiques à partir d'un échantillon sanguin, que celles habituellement acquises par une biopsie tissulaire. En oncologie, ce terme désigne les prélèvements et analyses réalisés à partir de divers fluides corporels (6). En plus d'être une alternative non invasive aux biopsies au cours d'une chirurgie ou guidées par un examen de radiologie, les biopsies liquides permettent des mesures répétées, rendant possible l'établissement de corrélations entre l'évolution de l'ADNtc et l'évolution de la charge tumorale, mais aussi de son profil mutationnel (évolution clonale de la tumeur).

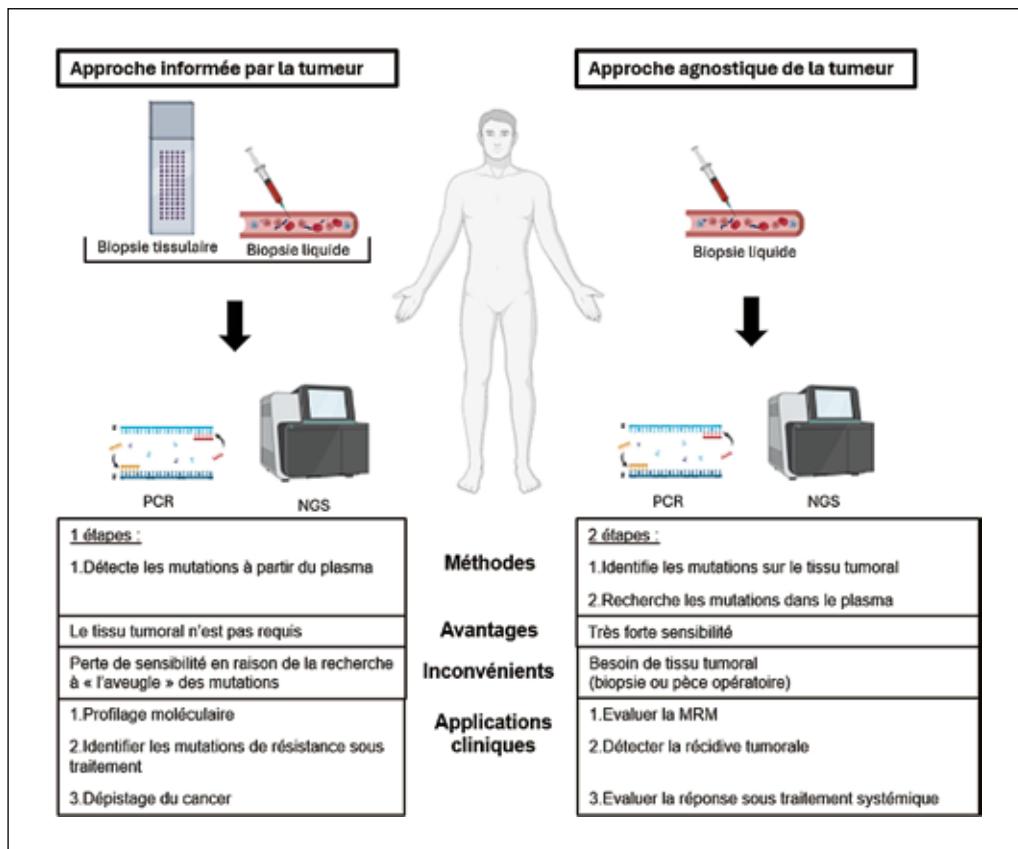
Test informé par la tumeur ou agnostique

Deux approches sont utilisées pour l'analyse de l'ADNtc : l'approche agnostique de la tumeur (Tumor-Agnostic) et l'approche informée par la tumeur (Tumor-Informed) (figure 1) (7).

L'approche informée par la tumeur nécessite de caractériser au préalable les altérations spécifiques du tissu tumoral, puis identifier ces altérations spécifiques par amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou plus souvent aujourd'hui séquençage à haut débit (NGS ou « next generation sequencing ») dans le plasma. Cette approche est principalement utilisée pour l'évaluation de la MRM, détecter la récidive tumorale et d'évaluer la réponse sous traitement systémique. Les principales limites de ce type de test, potentiellement plus personnalisé, sensible et spécifique, sont l'accès au tissu tumoral (site accessible à une biopsie), la nécessité d'un profilage génétique large de la tumeur [« whole exome sequencing » (WES) voire « whole genome sequencing » (WGS)] et donc un temps de rendu long (le plus souvent de 4 à 6 semaines) et un coût élevé.

L'approche agnostique de la tumeur s'effectue en détectant le plus souvent des mutations connues comme fréquentes dans la maladie en cause (par exemple TP53, APC, RAS, BRAF pour le CCR), des profils de méthylation spécifiques à cette maladie (comme celles de WIF et NPY pour le cancer CCR) voire de combiner ces 2 approches. Contrairement à la première méthode, aucun tissu tumoral préalable n'est nécessaire, le coût de telles approches est souvent modéré et le temps de rendu de quelques jours seulement. Les principales applications cliniques sont le profilage moléculaire initial de la maladie, l'identification des mutations acquises de résistance au cours du traitement mais aussi plus récemment, le dépistage de certains cancers.

Figure 1 : Les deux approches pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant : informé par la tumeur ou agnostique



Note : figure réalisée avec BioRender

Méthodes d'analyse de l'ADNtc

Les principaux défis de l'analyse de l'ADNtc résident dans l'identification de faibles niveaux d'ADNtc dans les échantillons sanguins où il représente des quantités variables de l'ADNtc (0.001 % à 50 %) et dans le choix adéquat du test employé pour chaque type de cancer et chaque situation clinique.

Il faut retenir que plus il y a de maladie, plus il y aura d'ADNtc, comme dit précédemment, mais que toutes les localisations tumorales ne sont pas équivalentes. Ainsi, si l'on prend l'exemple du CCR, la tumeur primitive et les métastases hépatiques relarguent de grosses quantités d'ADNtc, alors que les métastases péritonéales ou pulmonaires en relarguent peu. L'existence de ces sites métastatiques chez un patient opéré de son cancer primitif peut ainsi être à l'origine de faux négatifs. À l'inverse d'autres phénomènes biologiques comme certains types d'inflammation, un autre type de cancer que celui recherché ou l'hématopoïèse clonale peuvent être à l'origine de faux positifs.

Les techniques de dosage d'ADNtc sont le plus souvent basées sur la PCR ou le NGS. Parmi les approches basées sur la PCR figurent le BEAMing, le Safe-Seq, le TamSeq et la PCR digitale sur gouttelettes, qui permettent de détecter des mutations ponctuelles connues à partir de sondes qui sont complémentaires à la séquence mutée (8). Le NGS, en tant qu'approche non ciblée, permet l'identification de *novo* d'altérations moléculaires, telles que les variations du nombre de copies, les réarrangements structurels et les substitu-

tions nucléotidiques. Bien que le NGS permette en théorie de séquencer le génome entier, il est le plus souvent limité à un panel de gènes ou de hotspot spécifique du type de la tumeur étudiée (panel côlon, poumon, ovaire...). Un contrôle qualité rigoureux doit être maintenu à toutes les étapes des processus pré-analytiques et analytiques, les premiers étant la source d'erreurs la plus fréquente. Les facteurs pré-analytiques, tels que la méthodologie et les types de tubes utilisés pour les prélèvements sanguins, l'isolement du plasma, le transport et le stockage doivent tous être soigneusement documentés. Les tubes doivent être idéalement dédiés à l'analyse d'acide nucléique et pourvus d'un soluté les protégeant permettant un transport en toute sécurité. Si le sang est prélevé sur un tube EDTA standard, il doit être analysé rapidement (moins de 4 h) et être conservé à

4 °C en attendant. L'ADN extrait doit, au minimum, être évalué pour la concentration en ADN, la contamination par l'ADN génomique provenant des cellules immunitaires lysées, l'intégrité de l'ADN afin de garantir des performances optimales pour le séquençage.

Les « Mean Tumor Molecules » (MTM) et la fréquence allélique sont des métriques couramment utilisés pour quantifier les variantes spécifiques des tumeurs dans l'ADNtc (9). La majorité des plateformes de tests existantes utilisent l'une ou l'autre de ces approches pour estimer la quantité d'ADNtc. Les cinétiques de l'ADNtc, en termes de modifications du pourcentage de VAF et/ou de clairance du ctDNA, sont désormais des biomarqueurs intégrés dans plusieurs essais cliniques.

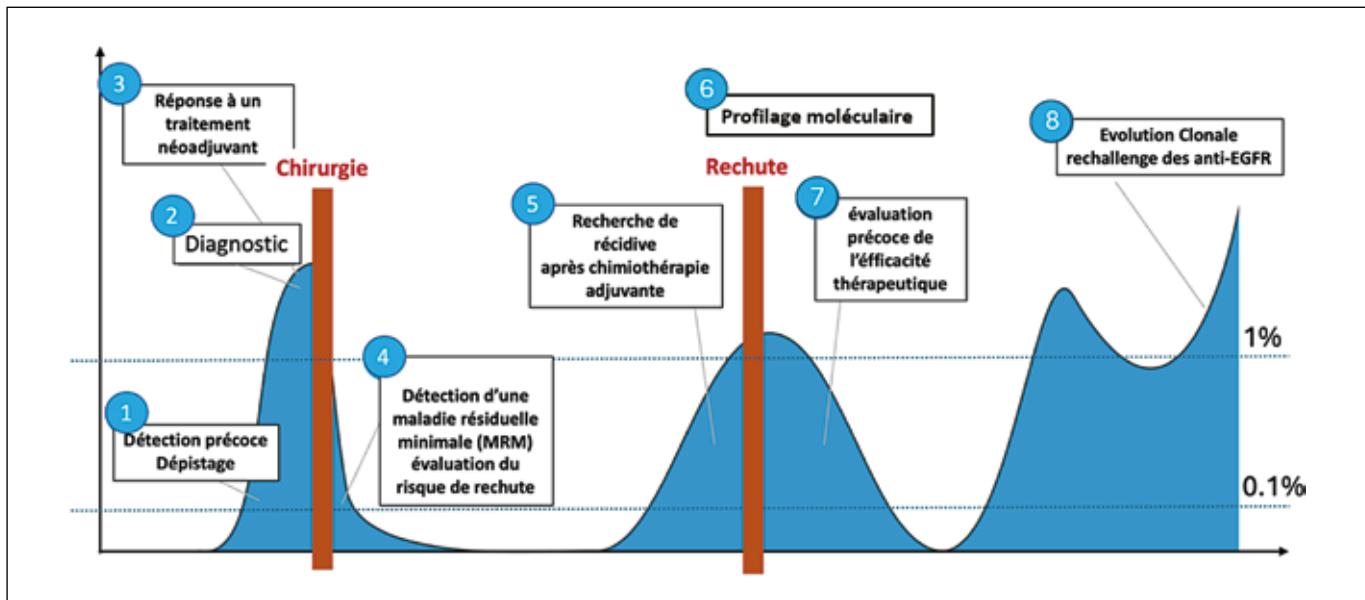
À ce jour, le seul test sanguin approuvé par la Food Drug Administration (FDA) pour le CCR est Shield™ (Guardant Health) utilisé en prévention primaire dans le CCR.

Application clinique de l'ADNtc dans la maladie résiduelle minimale

Cibler la maladie résiduelle minimale : quel rationnel ?

La MRM désigne les cellules néoplasiques présentes à des niveaux indétectables par les méthodes conventionnelles, qui

Figure 2 : Cinétique et application clinique de l'ADN tumoral circulant au cours de l'évolution de la maladie



persistent dans l'organisme après la fin d'un traitement curatif (le plus souvent chirurgical) et est responsable des récidives de la maladie (10, 11). Ce concept nous vient de l'hématologie où il est d'ores et déjà utilisé en pratique courante. Cibler la MRM avant une récidive clinique manifeste pourrait présenter plusieurs avantages théoriques, en particulier celui de traiter la maladie à un stade infraclinique où il y aurait moins d'hétérogénéité tumorale et de résistances aux traitements anticancéreux et un nombre total de cellules tumorales encore limité plus facile à éradiquer (13, 14). Enfin, les patients au stade asymptomatique de la MRM ont généralement un meilleur état général et une meilleure tolérance aux thérapies anticancéreuses qu'en cas de maladie plus avancée.

Depuis des décennies, les facteurs de risque clinicopathologiques ont été utilisés comme substituts de la MRM pour orienter la stratégie de sélection des patients recevant une chimiothérapie adjuvante dans le CCR après résection chirurgicale de leur tumeur primitive. Cependant, des données croissantes indiquent que la stratification des risques basée sur des critères clinicopathologiques est insuffisamment précise pour identifier les patients qui vont rechuter de leur cancer, entraînant des traitements inutiles ou insuffisants chez un nombre significatif de patients.

Par conséquent, un biomarqueur capable de détecter la MRM pourrait permettre de mieux identifier les patients chez qui un traitement adjuvant est nécessaire, ceux chez qui la chirurgie a pu éradiquer entièrement la maladie et qui n'ont pas besoin de traitement complémentaire et enfin ceux chez qui la maladie récidive malgré la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante et chez qui de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires (figure 2). Les tests informés par la tumeur semblent plus sensibles et spécifiques pour détecter la MRM, bien qu'ils soient plus longs à obtenir et plus coûteux.

ADNtc pour prédire le risque de récidive après chirurgie colorectal et pour orienter la chimiothérapie adjuvante

La présence d'ADNtc en post-opératoire, et avant tout traitement complémentaire, chez les patients atteints de CCR

opérés est associée au risque de récidive, à la survie sans progression et à la survie globale (12, 13). Deux méta-analyses récentes ont également confirmé cela avec des performances toujours bonnes, mais variables selon le stade de la maladie et le test utilisé (14, 15).

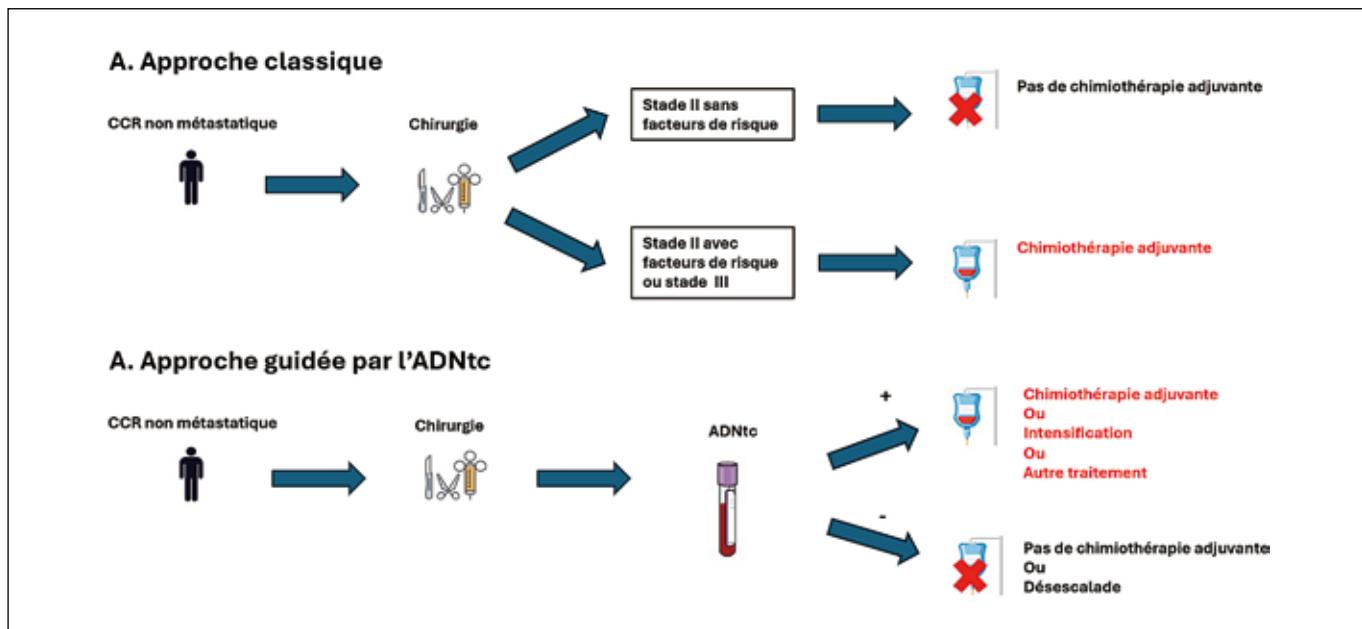
À partir de ces résultats prometteurs, deux stratégies de recherche clinique ont émergé pour identifier au mieux les patients opérés d'un cancer du côlon éligible à un traitement adjuvant à partir de l'ADNtc. D'une part, des essais « testant le test » ont été conçus pour tester une stratégie thérapeutique guidée par l'ADNtc par rapport à une prise en charge standard sans analyse de l'ADNtc. L'essai DYNAMIC II a inclus 455 patients atteints de cancer du côlon de stade II, randomisés 2:1 recevant soit un traitement guidé par l'ADNtc, ou une prise en charge standard (à partir des caractéristiques clinicopathologiques). Les résultats finaux ont montré que 15 % des patients dans le groupe guidé par l'ADNtc ont reçu une chimiothérapie adjuvante contre 28 % dans le groupe de prise en charge standard sans pour autant qu'il n'y ait plus de récidive ou de décès (16). Cette étude a montré qu'une approche guidée par l'ADNtc pouvait réduire l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante pour les patients atteints de cancer de stade II sans affecter les chiffres de survie sans maladie. D'autres études évaluant cette stratégie sont en cours (TRACC, MEDOCC-CrCREATE, SAGITTARIUS) (17, 18).

D'autres essais, tels que CIRCULATE stade 2-PRODIGE 70, en France, ont adopté une autre méthodologie consistant à tester l'ADNtc chez tous les patients atteints de cancer du côlon de stade II réséqué et à comparer différentes options de traitement chez les patients avec ADNtc positifs et ADNtc négatifs (figure 3). Ces études, aussi appelées « testant le traitement », sont actuellement en cours pour les cancers coliques de stade II et de stade III après chirurgie (19, 20).

ADNtc pour détecter la récidive précoce d'un cancer colorectal après traitement adjuvant

Après résection d'un CCR et un éventuel traitement adjuvant lorsqu'il est indiqué, la surveillance des patients repose aujourd'hui selon le TNCD sur l'examen clinique, le dosage de

Figure 3 : Approche guidée par l'ADN tumoral circulant pour détecter la maladie résiduelle minimale dans le cancer colorectal



Abréviations : CCR : cancer colorectal ; ADNtc : ADN tumoral circulant

l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), une imagerie et des coloscopies de surveillance qui sont effectuées périodiquement sur une période de 5 ans pour détecter une récidive du CCR à un stade précoce, où théoriquement plus de solutions thérapeutiques pourront être proposées au patient. Bien que la sensibilité de l'ACE soit limitée (< 70 %), il continue d'être utilisé comme marqueur tumoral pour détecter les récidives en pratique clinique. L'ADNtc pourrait être plus sensible et détectable plus précocement, il a démontré dans une étude sa capacité à prédire une récidive dans le CCR avec un délai de 8,7 mois avant l'évaluation radiologique (21). Ces performances de l'ADNtc à détecter précocement les rechutes de la maladie ont permis de lancer plusieurs études proposant de tester un traitement par chimio-biothérapie sans attendre la récidive radiologique. C'est le propos de l'essai CIRCULATE-PAC-PRODIGE-88 qui devrait ouvrir en France en 2025.

ADNtc et cancer du rectum

Bien qu'il existe moins de données concernant le cancer du rectum, dans une étude portant sur 159 patients, l'ADNtc était détectable dans 77 %, 8 % et 12 % des échantillons plasmatiques pré-traitement, post-chimioradiothérapie et postopératoires, respectivement (22) et la présence d'ADNtc postopératoire s'est révélée être un marqueur prédictif de récidive de la maladie.

La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante après traitement néoadjuvant et chirurgie du cancer du rectum est une question qui fait débat depuis plus de 20 ans. Ici encore la recherche de MRM, via le dosage de l'ADNtc post-opératoire, pourrait donc se révéler utile. Mais contrairement au cancer du côlon, il existe peu d'études ayant à ce jour étudié le rôle de l'ADNtc dans cette situation. Enfin, l'ADNtc pourrait jouer un rôle important dans la surveillance des patients, de manière similaire à la situation des patients atteints de cancer du côlon.

Les autres applications cliniques de l'ADNtc

Dépistage du cancer du rectal

Les performances de l'ADNtc en termes de sensibilité et de spécificité ne cessent de s'améliorer et il devient possible d'envisager que dans un futur proche elles atteignent des niveaux permettant des applications dans le domaine du dépistage du CCR. Récemment, deux études ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine* et soulignent les performances de l'ADNtc ou ADNlc dans le domaine du dépistage du cancer du côlon. La première étude évaluait les performances d'un test sanguin de dépistage reposant sur l'ADNlc (Shield™, Guardant Health) dans une population d'adulte à risque moyen de cancer du côlon (23). Le panel examinait notamment les altérations génomiques de l'ADNlc et le statut de méthylation aberrant. Les résultats étaient intégrés en mode binaire : « résultat anormal détecté » (test positif) ou « résultat normal détecté » (test négatif). La sensibilité pour le CCR était de 83 % et la spécificité pour les néoplasies avancées était de 90 %. Dans une population similaire, la deuxième étude utilisait un test ADN avec la technique NGS ciblée sur panel moléculaire à partir d'échantillons fécaux (24). La sensibilité du test pour le CCR était de 93,9 %, et la spécificité pour les néoplasies avancées de 90,6 %. Les résultats de la deuxième étude sont prometteurs puisqu'ils dépassent largement les performances du FIT. Alors que le premier test pourrait améliorer l'adhérence au dépistage du CCR, les performances du second permettraient d'éviter des coloscopies inutiles. Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par de nouvelles études et l'implémentation de tels tests est de toute façon aujourd'hui encore inenvisageable en raison des coûts élevés de ces approches incompatibles avec une stratégie de dépistage de masse.

En situation métastatique

L'ADNtc aussi été étudié chez les patients atteints de CCR métastatiques. Les différentes études ont porté sur 3 situations principales : définir le profil moléculaire de la maladie pour orienter le traitement initial, étudier la décroissance rapide de l'ADNtc pour prédire le devenir à long terme des patients et éventuellement changer précocement de stratégie thérapeutique, suivre l'évolution clonale de la maladie avant de proposer un « re-challenge » des anti-EGFR.

Profilage moléculaire : Bien que la biopsie tissulaire reste la référence pour le profilage moléculaire, certaines limites sont à souligner, notamment des prélèvements parfois insuffisants, un temps de rendu de résultats long, la difficulté dans la réalisation de la biopsie [sites tumoraux difficiles d'accès, complications procédurales dans 1° à 20 % des cas (25) et enfin le manque de représentativité de l'hétérogénéité intra-tumorale et de son évolution temporelle. Ces limites pourraient être dépassées avec l'ADNtc. Ce dernier peut remplacer le profilage moléculaire à partir du tissu initial dans le cadre du CCR pour identifier des biomarqueurs clés tels que les statuts RAS/BRAF/HER2, ainsi que pour détecter l'instabilité des microsatellites (MSI). La biopsie liquide offre l'avantage d'un délai de réponse rapide (5 à 10 jours, contre 3-5 semaines pour les analyses NGS basées sur les tissus en raison des retards inhérents à l'accès à l'échantillon tumoral). Dans une étude française RASANC, la concordance entre profil moléculaire RAS/BRAF obtenu à partir du tissu et du plasma était supérieure à 95 % (26). Dans une étude prospective menée au Japon, un délai d'accès aux échantillons significativement plus court (médiane de 4 jours contre 14 jours, $P < 0.05$) et un délai pour débuter le traitement réduit (médiane de 7 jours contre 19 jours, $P < 0.05$) ont entraîné une augmentation significative de la proportion de patients inclus dans un essai clinique (9,5 % contre 4,1 %, $P < 0.05$) (27).

Prédiction de la réponse au traitement systémique : L'utilité des marqueurs tumoraux classiques pour prédire la réponse au traitement systémique est limitée en raison d'une demi-vie prolongée et d'une sensibilité et spécificité réduites (28) ; cependant, ces marqueurs tumoraux sont couramment utilisés. De même l'imagerie en général, notamment les scanners thoraco-abdomino-pelvien, nécessite 2 mois de traitement pour pouvoir avoir une première estimation de l'efficacité d'un traitement. L'ADNtc émerge actuellement comme un outil complémentaire de l'imagerie pour prédire la réponse. En effet, il a été montré que l'ADNtc est corrélé à la charge tumorale et prédit la réponse (RECIST V1.1) au traitement systémique, la survie sans progression et la survie globale dans plusieurs études (29-31). Cependant les seuils de diminution critiques publiés diffèrent de même que les méthodes d'analyse de l'ADNtc et il faudra dans le futur arriver à une standardisation consensuelle pour pouvoir faire rentrer ces tests dans la pratique courante. L'ADNtc pourrait ainsi dans le futur devenir un outil d'évaluation précoce de l'efficacité des traitements anti-tumoraux, qu'ils s'agissent de la chimiothérapie, des thérapies ciblées, ou de l'immunothérapie. Des résultats prometteurs ont été rapportés à ce sujet dans l'étude INSPIRE, un essai prospectif de phase II qui a suivi 94 patients atteints de 25 types de tumeurs solides avancées traitées par pembrolizumab (32). Une augmentation de l'ADNtc à 6 semaines, étaient observées chez 42 % des patients et prédisaient l'absence de réponse à l'immu-

nothérapie. Une clairance de l'ADNtc a été observée chez 16 % des patients sous immunothérapie, et la survie globale à 2 ans de ce groupe était de 100 %. À l'inverse, 98 % des patients qui présentaient une augmentation de l'ADNtc au début du cycle 3 n'ont pas atteint une réponse objective. Ce sous-groupe de patients pourrait potentiellement éviter un traitement inefficace coûteux pour la société.

Suivi de l'évolution clonale de la maladie : Objectiver les résistances acquises à une thérapie ciblée en cours, caractérisées par l'émergence de sous-clones résistants dans différents sites métastatiques chez un patient, est difficile en pratique à partir de biopsies tumorales répétées. L'ADNtc a le potentiel d'identifier les altérations génétiques émergentes et de suivre l'évolution clonale des tumeurs, d'une manière non invasive (33, 34). Cela est particulièrement pertinent pour les patients atteints de CCR RAS non-muté exposés aux thérapies anti-EGFR. Des recherches approfondies ont montré que les mutations de résistance acquise développées lors des traitements par anticorps anti-EGFR diminuent avec l'arrêt de la thérapie ciblée (35, 36). Ces observations ont fait germer l'idée qu'un « rechallenge » avec des anticorps anti-EGFR pourrait donc être efficace, mais ne devrait être pertinent que chez ceux chez qui la tumeur est toujours RAS non-mutée au moment de ce « rechallenge ». L'essai CRICKET a démontré les bénéfices d'une approche de « rechallenge » anti-EGFR en utilisant des biopsies liquides (36). L'analyse de l'ADNtc a montré que les patients ne présentant pas d'altérations du gène RAS répondait au « rechallenge » contrairement à ceux chez qui une mutation RAS était observée par biopsie liquide avant le « rechallenge ». L'essai CHRONOS n'a lui inclus que des patients sélectionnés à partir de biopsies liquides montrant un statut RAS/BRAF sauvage et a montré des résultats d'efficacité supérieurs aux études antérieures réalisées dans des populations non sélectionnées (37). Le suivi guidé par l'ADNtc a donc permis une sélection moléculaire non invasive d'un sous-groupe de patients atteints d'un CCR métastatiques qui pourraient à nouveau répondre à une thérapie anti-EGFR.

ADNtc comme critère de jugement principal des essais thérapeutiques

La disparition de l'ADNtc sur plusieurs dosages successifs a montré qu'elle était associée à un taux de survie sans récidive très élevé chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante après chirurgie d'un cancer colique (38). À l'instar de ce qui a été approuvé dans le myélome multiple en 2024 aux États-Unis, cette « clairance » de l'ADNtc pourrait devenir dans le futur l'objectif principal des essais thérapeutiques adjutants dans le CCR.

De même, en situation métastatique, certains essais précoce ont d'ores et déjà décidé de prendre comme critère de jugement l'ADNtc qui a l'avantage encore une fois d'être précoce, non-invasif et peut être répété à souhait. Une étude récente a ainsi évalué les réductions de l'ADNtc comme substitut de la réponse et a démontré une réponse moléculaire de l'ADNtc chez 31 % des patients évaluables (39). Cependant, malgré les preuves scientifiques qui commencent à émerger, la standardisation du dosage de l'ADNtc ainsi que son accès dans les différents laboratoires français restent à ce jour un problème de taille qu'il faudra surmonter pour faire passer ces approches dans la pratique courante (40).

Conclusion

Depuis plusieurs dizaines d'années, la biopsie tissulaire est la référence pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des CCR. Néanmoins, l'ADNtc émerge comme un outil prometteur, avec différentes applications cliniques telles que la caractérisation moléculaire, la détection de la MRM, la surveillance des récidives précoces et la prédition de la réponse au traitement.

Il va prendre une place croissante dans nos décisions thérapeutiques au cours des années à venir et devrait permettre d'améliorer significativement nos pratiques pour la prise en charge du CCR aux stades précoce et tardif.

Même si l'on voit de nombreuses applications à ce nouvel outil biologique, il reste cependant encore du chemin à parcourir pour qu'il soit utilisé en routine dans l'ensemble des situations évoquées dans cette revue (41).

Remerciements : Dr Erwan Vo-Quang

Références

1. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif.* mars 2019;17:100087.
2. Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, Grinshpun A. Life and death of circulating cell-free DNA. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(8):1057-67.
3. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* mars 1977;37(3):646-50.
4. Mouliere F, Robert B, Arnau Peyrotte E, Del Rio M, Ychou M, Molina F, et al. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. *PLoS One.* 2011;6(9):e23418.
5. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 19 févr 2014;6(224):224ra24.
6. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet.* févr 2019;20(2):71-88.
7. Chan HT, Nagayama S, Otaki M, Chin YM, Fukunaga Y, Ueno M, et al. Tumor-informed or tumor-agnostic circulating tumor DNA as a biomarker for risk of recurrence in resected colorectal cancer patients. *Front Oncol.* 2022;12:1055968.
8. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. *Cancer Discov.* mai 2016;6(5):479-91.
9. Kalashnikova E, Aushev VN, Malashevich AK, Tin A, Krinshpun S, Salari R, et al. Correlation between variant allele frequency and mean tumor molecules with tumor burden in patients with solid tumors. *Mol Oncol.* nov 2024;18(11):2649-57.
10. Luskin MR, Murakami MA, Manalis SR, Weinstock DM. Targeting minimal residual disease: a path to cure? *Nat Rev Cancer.* avr 2018;18(4):255-63.
11. Badia-Ramentol J, Linares J, Gómez-Llonin A, Calon A. Minimal Residual Disease, Metastasis and Immunity. *Biomolecules.* 20 janv 2021;11(2):130.
12. Grancher A, Beaussire L, Manfredi S, Le Malicot K, Duthergue M, Verdier V, et al. Postoperative circulating tumor DNA detection is associated with the risk of recurrence in patients resected for a stage II colorectal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:973167.
13. Taieb J, Taly V, Henriques J, Bourreau C, Mineur L, Bennouna J, et al. Prognostic Value and Relation with Adjuvant Treatment Duration of ctDNA in Stage III Colon Cancer: a Post Hoc Analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France Trial. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2021;27(20):5638-46.
14. Fan X, Zhang J, Lu D. CtDNA's prognostic value in patients with early-stage colorectal cancer after surgery: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 10 févr 2023;102(6):e32939.
15. Faulkner LG, Howells LM, Pepper C, Shaw JA, Thomas AL. The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* janv 2023;128(2):297-309.
16. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med.* 16 juin 2022;386(24):2261-72.
17. Minimal residual disease (MRD) detection with circulating tumor DNA (ctDNA) from personalized assays in stage II-III colorectal cancer patients in a U.K. multicenter prospective study (TRACC). *J Journal of Clinical Oncology [Internet].* [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.102
18. Schraa SJ, van Rooijen KL, van der Krijnissen DEW, Rubio Alarcón C, Phallen J, Sausen M, et al. Circulating tumor DNA guided adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer (MEDOCC-CriCREATE): study protocol for a trial within a cohort study. *BMC Cancer.* 20 août 2020;20(1):790.
19. Folprecht G, Reinacher-Schick A, Weitz J, Lugnier C, Kraeft AL, Wisser S, et al. The CIRCULATE Trial: Circulating Tumor DNA Based Decision for Adjuvant Treatment in Colon Cancer Stage II Evaluation (AIO-KRK-0217). *Clin Colorectal Cancer.* juin 2022;21(2):170-4.
20. Taieb J, Benhaim L, Laurent Puig P, Le Malicot K, Emile JF, Geillon F, et al. Decision for adjuvant treatment in stage II colon cancer based on circulating tumor DNA: The CIRCULATE-PRODIGE 70 trial. *Dig Liver Dis.* juill 2020;52(7):730-3.
21. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 1 août 2019;5(8):1124-31.
22. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Li L, Christie M, Simons K, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut.* avr 2019;68(4):663-71.
23. Chung DC, Gray DM, 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.* 14 mars 2024;390(11):973-83.
24. Imperiale TF, Porter K, Zella J, Gagrat ZD, Olson MC, Statz S, et al. Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 14 mars 2024;390(11):984-93.
25. Overman MJ, Modak J, Kopetz S, Murthy R, Yao JC, Hicks ME, et al. Use of research biopsies in clinical trials: are risks and benefits adequately discussed? *J Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):17-22.
26. Bachet JB, Bouché O, Taieb J, Dubreuil O, Garcia ML, Meurisse A, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 1 mai 2018;29(5):1211-9.
27. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, Bando H, Kato K, Morizane C, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med.* déc 2020;26(12):1859-64.
28. Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 28 mars 2013;368(13):1199-209.

- 29.** Diaz LA, Williams RT, Wu J, Kinde I, Hecht JR, Berlin J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*. 28 juin 2012;486(7404):537-40.
- 30.** Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med*. juill 2015;21(7):795-801.
- 31.** Parikh AR, Mojtaheh A, Schneider JL, Kanter K, Van Seventer EE, Fetter IJ, et al. Serial ctDNA Monitoring to Predict Response to Systemic Therapy in Metastatic Gastrointestinal Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2020;26(8):1877-85.
- 32.** Bratman SV, Yang SYC, Iafolla MAJ, Liu Z, Hansen AR, Bedard PL, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab. *Nat Cancer*. sept 2020;1(9):873-81.
- 33.** Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, Liu X, Clifton KK, Napolitano S, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol*. 1 févr 2019;30(2):243-9.
- 34.** Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DWY, Gale D, Forshaw T, Piskorz AM, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature*. 2 mai 2013;497(7447):108-12.
- 35.** Morelli MP, Overman MJ, Dasari A, Kazmi SMA, Mazard T, Vilar E, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol*. avr 2015;26(4):731-6.
- 36.** Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 mars 2019;5(3):343-50.
- 37.** Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Crisafulli G, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med*. août 2022;28(8):1612-8.
- 38.** Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. nov 2024;30(11):3272-83.
- 39.** IDEAYA Announces IDE397 Clinical Program Update and ctDNA Molecular Responses Demonstrating Tumor Pharmacodynamic Modulation - Jul 27, 2022 [Internet]. [cité 6 déc 2024]. Disponible sur: <https://ir.ideayabio.com/2022-07-27-IDEAYA-Announces-IDE397-Clinical-Program-Update-and-ctDNA-Molecular-Responses-Demonstrating-Tumor-Pharmacodynamic-Modulation>
- 40.** Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. août 2022;33(8):750-68.
- 41.** Gouda MA, Janku F, Wahida A, Buschhorn L, Schneeweiss A, Abdel Karim N, et al. Liquid Biopsy Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (LB-RECIST). *Ann Oncol*. mars 2024;35(3):267-75.
- 42.** Chakrabarti S, Kasi AK, Parikh AR, Mahipal A. Finding Waldo: The Evolving Paradigm of Circulating Tumor DNA (ctDNA)-Guided Minimal Residual Disease (MRD) Assessment in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers (Basel)*. 23 juin 2022;14(13):3078.

5

Les cinq points forts

- Les technologies actuelles de biologie moléculaire permettent de détecter dans le sang des anomalies génétiques présentes dans la tumeur, et ainsi de détecter l'ADN tumoral circulant (ADNtc).
- L'ADNtc peut faire office de « biopsie liquide » pour établir le profil mutationnel d'une tumeur et suivre l'évolution tumorale au cours du temps.
- La maladie résiduelle minimale, définie par la détection d'ADNtc après traitement à visée curative, est associée à un risque élevé de récidive.
- Les variations quantitatives précoces de l'ADNtc prédisent la réponse à un traitement anti-cancéreux, et pourraient permettre d'adapter les stratégies thérapeutiques avant l'évaluation radiologique.
- De nombreux défis persistent avant une utilisation en routine de l'ADNtc.

Les nouveaux outils de prise en charge en proctologie

 Nadia FATHALLAH

 Service de Proctologie Médico-chirurgicale, GH Paris Saint-Joseph - 185, rue Raymond Losserand, 75014 Paris (France)
 drnadia.fathallah@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le principe, les indications et les limites de l'anuscopie haute résolution
- Connaître les indications, les bénéfices et les complications du laser
- Connaître les indications, les bénéfices et les complications de la radiofréquence

LIENS D'INTÉRÊT

Takeda, Abbvie, Amgen, Celltrion, Viatris, La Roche Posay, Avène, Legrand, Tulip Medical, Fcare Systems, THD, Biolitec

MOTS-CLÉS

Anuscopie haute résolution ; laser en proctologie ; radiofréquence en proctologie

ABRÉVIATIONS

AHR : anuscopie haute résolution ; AIN : lésions anales intra-épithéliales ; LSIL (h) : Low grade Squamous Intraepithelial Lesions (h = histologique) ; HSIL (h) : High grade Squamous Intraepithelial Lesions (h = histologique) ; ASC-US : Atypical Squamous Cell of indetermined Significance ; ASC-H : Atypical Squamous Cell which cannot exclude HSIL ; HPV : Human Papillomavirus ; LHP : Laser Hemorroïdoplastie ; FiLaC : Fistula Laser Closure ; SiLaT : Sinus laser Treatment

Introduction

Ces dernières années, la proctologie s'est enrichie de nouvelles techniques permettant d'améliorer nos moyens de dépistage et de proposer des traitements mini-invasifs aux patients. L'anuscopie haute résolution calquée sur le principe de la colposcopie en gynécologie permet de dépister et de traiter les lésions précancéreuses de l'anus chez une population à risque. Les traitements mini-invasifs par laser et radiofréquence ont plusieurs applications visant à améliorer la qualité de vie des patients et l'impact négatif des suites postopératoires souvent longues et douloureuses des techniques standards.

Nous proposons dans ce manuscrit de détailler l'ensemble de ces techniques avec leurs indications, bénéfices et complications potentielles.

technique de référence pour le diagnostic de lésions dysplasiques intra-épithéliales anales de haut grade (1-3).

La terminologie des lésions anales et génitales a été standardisée récemment (classification LAST [Lower Anogenital Squamous Terminology]), afin d'homogénéiser les critères d'évaluation et les pratiques de dépistage : on considère désormais que les lésions anales intra-épithéliales AIN1 et AIN2 p16 négatives correspondent à des lésions de bas grade (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesions), et les lésions d'AIN2 p16 positives et d'AIN3 à des lésions de haut grade (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesions) (tableau 1). Le marquage par immunohistochimie de la protéine p16 est utile pour différencier, en cas de doute

**Tableau 1 : Classification de LAST
(Lower Anogenital Squamous Terminology)
des lésions précancéreuses anales**

Dysplasie légère	AIN1	LSIL
	AIN2 p16-	
Dysplasie sévère	AIN2 p16+	HSIL
	AIN3	

AIN : lésions anales intra-épithéliales ; LSIL : Low grade Squamous Intraepithelial Lesions ; HSIL : High grade Squamous Intraepithelial Lesions

L'anuscopie haute résolution

Principe

L'anuscopie haute résolution a été décrite en 1991 par une équipe de l'université de San Francisco. Elle est aujourd'hui la

(lésions AIN2), les lésions de bas grade (p16 négatif) des lésions de haut grade (p16 positif, avec un marquage fort et diffus en bloc) (4).

La technique d'AHR, qui permet donc de dépister les HSIL, repose sur un examen de la marge anale et du canal anal, avec magnification de l'image (13 à 35 fois), avant puis après application d'une coloration vitale (qui pénètre à l'intérieur des cellules) à l'acide acétique 5 % puis au lugol (sur les zones d'intérêt uniquement). L'acide acétique va blanchir les lésions par coagulation des protéines nucléaires et des cytokératines (lésions acidophiles) (figure 1), tandis que la coloration au lugol (préparation iodée) dépend de la présence ou non de glycogène dans les cellules épithéliales. La muqueuse normale contient du glycogène et se colore en brun ou noir. Les lésions précancéreuses sont pauvres en glycogène, apparaissent plus claires (jaune safran) et sont dites iodonégatives (figure 2). Les lésions suspectes de HSIL sont systématiquement biopsierées lors de l'examen. Bien entendu, il n'y a pas d'indication dans le cadre de ce dépistage de faire des biopsies à l'aveugle ni des lésions typiques de LSIL.

La combinaison d'anomalies de surface des lésions, de la vasculari-

sation et de la coloration atteint une valeur prédictive positive de près de 70 % pour le diagnostic des HSIL (5). Le tableau 2 (6) aide à faire la différence sur des critères sémiologiques en AHR les lésions de HSIL qui nous intéressent, des lésions LSIL à faible risque.

Figure 1 :
Zone plane acidophile après coloration à l'acide acétique évocatrice d'une HSIL



Figure 2 :
Zone rapidement iodonégative évocatrice de HSIL



Figure 3 : Population cible du dépistage du cancer de l'anus selon la méta-analyse de Clifford

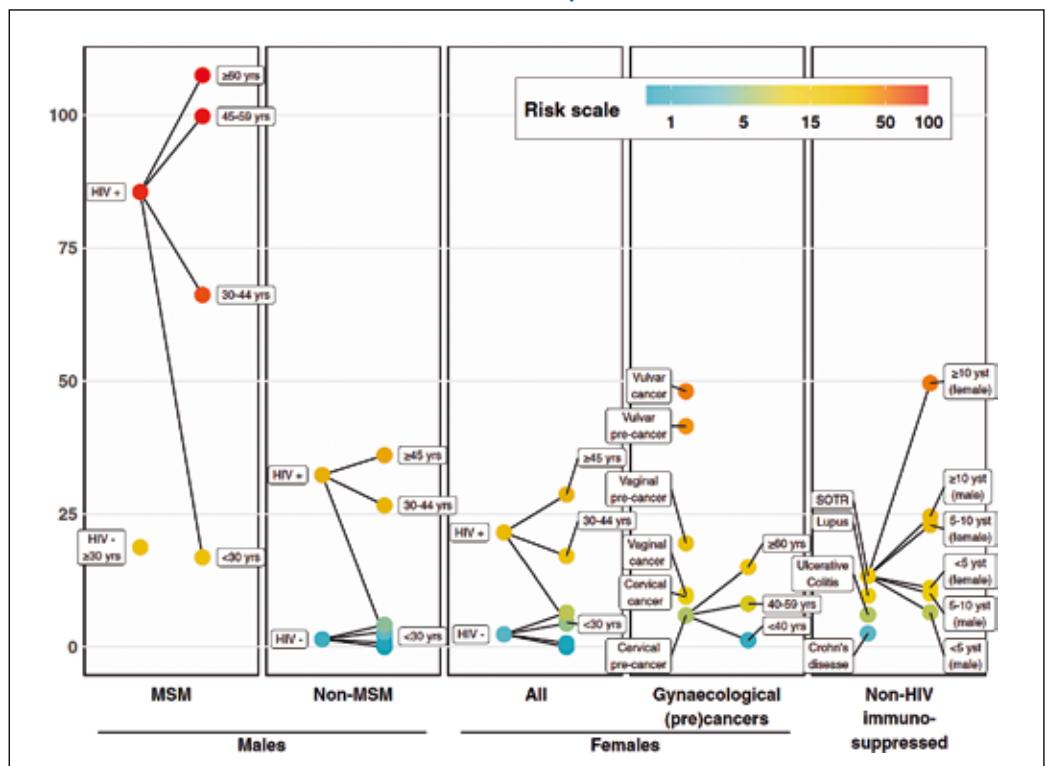


Tableau 2 : Caractéristiques des lésions anales squameuses intra-épithéliales (ASIL) vues en AHR (6)

LSIL	HSIL
Lésions mieux limitées, surélevées	Lésions planes, lisses
Réaction acidophile brève et peu intense	Réaction acidophile intense et rapide
Aspect régulier et peu désorganisé de l'épithélium	Prise de lugol très faible ou nulle
Ponctuations fines ou mosaïque fine	Ponctuations larges et/ou aspect de mosaïque large
	Vaisseaux anormaux

Tableau 3 : Classification de Bethesda des anomalies cytologiques anales

ASC-US	Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance [Atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée]
ASC-H	Atypical Squamous Cell which cannot exclude High grade intraepithelial lesions [Atypies cellulaires malpighiennes qui ne peuvent pas exclure des lésions de haut grade]
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesions [Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade]
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesions [Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade]

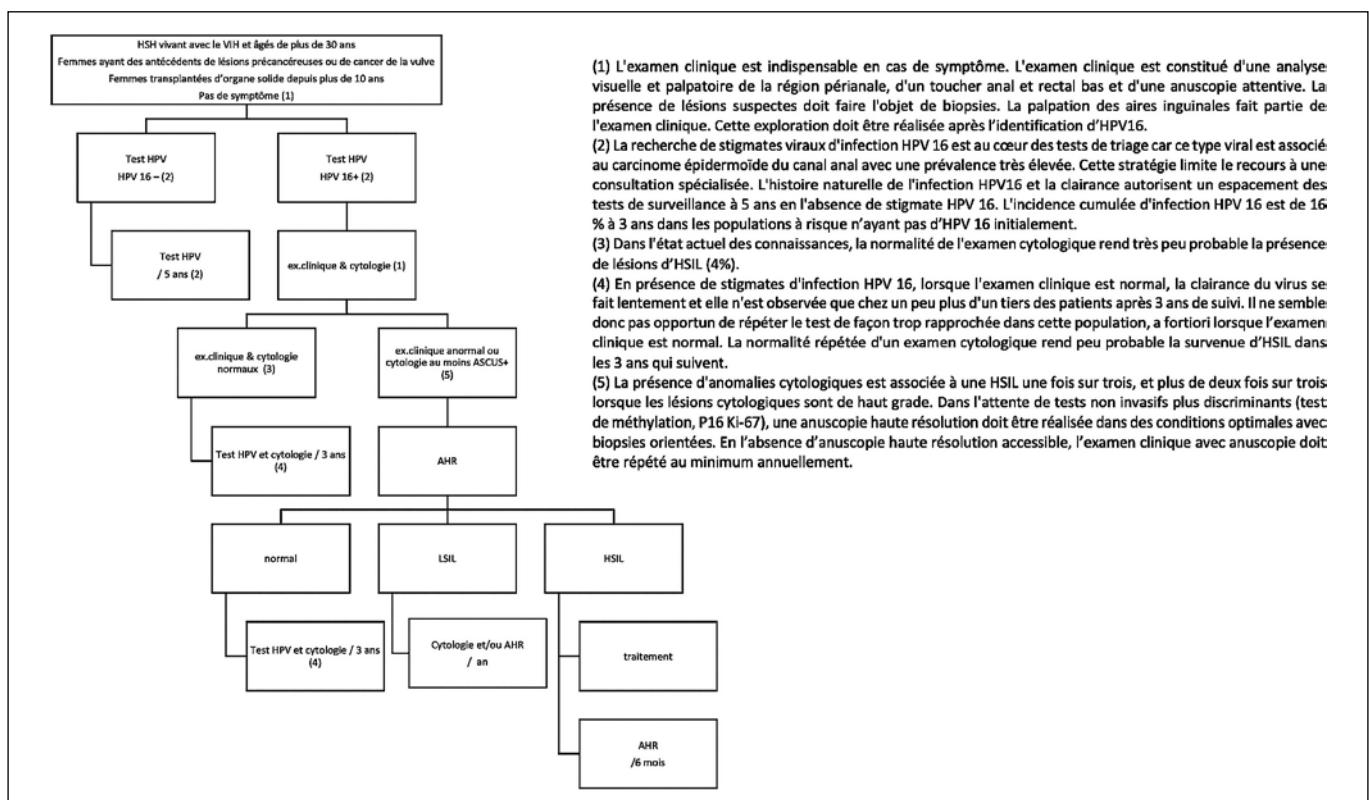
Indications

Les dernières recommandations françaises positionnent l'AHR comme l'examen de référence pour le diagnostic de lésions précancéreuses anales. Elle est indiquée en cas d'anomalies cytologiques au frottis anal et d'antécédents de HSIL (déttection des récidives infra-cliniques). C'est un examen de seconde ligne. Elle permet également dans le même temps la destruction ciblée des HSIL visualisées lors de l'examen (7).

Pour rappel, la population cible du dépistage du cancer de l'anus identifiée dans la méta-analyse de Clifford *et al.* correspond aux hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) vivant avec le VIH âgés de plus de 30 ans, les femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses ou de cancer de la vulve, les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans (figure 3) (8). La procédure de dépistage consiste à faire un test HPV (Human Papillomavirus) 16. S'il est positif, le patient doit subir un examen clinique et une cytologie anale. La classification de Bethesda a identifié les anomalies cytologiques du frottis anal (tableau 3).

La sensibilité de l'AHR varie dans la littérature entre 59 et 100 % et la spécificité entre 19 et 74 % [9]. Camus *et al.* ont montré que 65,7 % des HSILh (HSIL histologiques) détectées en AHR n'étaient pas visibles à l'œil nu (5). La présence d'anomalies cytologiques de haut grade est prédictive de HSILh (10). Ainsi, chez des patients ayant un frottis HSIL, 64 % avaient des lésions confirmées de HSILh en AHR (11). En revanche, une cytologie anale normale ou avec des LSIL ne permet pas d'exclure la présence de HSILh. Une étude longitudinale sur 368 patients HSH asymptomatiques ayant des AHR successives pendant 4 ans en moyenne retrouvait que 11 % des HSILh identifiées par AHR sur les biopsies coïncidaient avec des tests normaux lors du frottis (12). En France, l'étude APACHES a montré que parmi 524 HSH VIH+ ayant des HSILh diagnostiquées par AHR, 3,4 % avaient un frottis normal et 11,3 % un frottis ASC-US (Atypical Squamous Cell with Undetermined Significance) ou LSIL (8). Ces données confirment la mauvaise concordance entre le grade des anomalies histologiques et cytologiques.

Figure 4 : Algorithme de dépistage du cancer de l'anus chez la population à risque selon les recommandations françaises



Selon les nouvelles recommandations françaises, si l'examen et la cytologie sont normaux, le test HPV et la cytologie seront refaits tous les 3 ans. Si l'examen clinique est anormal ou s'il existe à la cytologie des lésions ASC-US, LSIL ou HSIL, il est alors recommandé de faire une AHR. Si cette dernière est normale, le suivi classique sera repris avec un test HPV et une cytologie tous les 3 ans. Si l'examen met en évidence des LSIL, il faudra refaire une cytologie et/ou une AHR un an plus tard. Enfin, si des lésions de HSIL ont été détectées, il convient de les traiter par application de photocoagulation infrarouge, électrodestruction au bistouri électrique voire exérèse chirurgicale qui doit être réservée aux cas suspects de micro-invasion. En cas de lésions multiples et récidivantes, l'application de topiques (de type imiquimod) est une alternative ayant moins de conséquences sur la qualité de vie et la sexualité. Un contrôle précoce par une nouvelle AHR doit être entrepris dans les 6 mois (figure 4) (7).

Limites

- Formation : des critères de qualité de l'AHR ont été définis. Il est recommandé de pratiquer au moins 50 AHR par an et d'obtenir un taux de détection de HSILh de 90 % parmi les patients ayant un frottis HSIL dans les 3 mois précédents. Le taux de détection des HSILh augmente avec le nombre d'AHR réalisées (13). La courbe d'apprentissage est longue (14). D'autre part, il existe une importante variabilité inter-opérateur concernant les performances diagnostiques de l'AHR. L'étude APACHES a montré des taux de détection des HSILh variant de 5,1 à 31,3 % selon les centres, renforçant la nécessité d'une formation rigoureuse à la pratique de l'AHR (8). Le développement d'outils de visualisation indépendants de l'observateur et reposant sur des algorithmes d'intelligence artificielle pourrait soutenir la performance diagnostique et favoriser l'apprentissage (15).
- Tolérance : l'examen est plutôt bien toléré, avec une échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur moyenne à 2/10 quand l'AHR est faite à visée diagnostique et à 3/10 lorsqu'elle inclut un geste thérapeutique, mais la douleur reste problématique (EVA > 7/10) chez 6 % des hommes et 14 % des femmes (16). La réalisation de l'AHR peut être difficile chez certains patients et les performances limitées dans certaines situations : anus cicatriciel, sténose, inflammation, antécédent de radiothérapie, pathologie hémorroïdaire significative, etc.
- Accessibilité : l'AHR souffre également d'une accessibilité limitée en France à ce jour (moins d'une vingtaine de médecins réalisent l'examen). En l'état actuel, il n'est pas possible de dépister d'emblée par AHR tous les patients à risque, d'où la nécessité de développer davantage d'outils de sélection des personnes à risque comme la recherche de l'ARNm des oncoprotéines E6 et E7, de la protéine p16 couplée au Ki67 et les marqueurs de la méthylation (ZNF582 et ASCL1) dans les frottis anaux.
- Impact sur l'incidence du risque de carcinome épidermoïde de l'anus : l'évolution des lésions précancéreuses anales n'est pas univoque et une régression spontanée est possible. Le taux de progression des HSIL vers des lésions invasives varie de 1 à 14 % à 5 ans. De plus, le risque de récidive après traitement est élevé (53 à 49 % à 1 an et 77 à 66 % à 3 ans chez les patients HSH, VIH+ ou non) et impose de répéter les examens

avec une altération de la qualité de vie et un potentiel impact sur la sexualité (17). Enfin, la littérature est encore pauvre quant à l'effet réel de l'impact de cette surveillance armée sur la diminution de l'incidence de carcinome épidermoïde de l'anus (18).

- Ciblage : l'AHR est actuellement réservée en seconde intention après premier screening avec un test HPV d'une population cible considérée à haut risque. Toutefois, le carcinome épidermoïde de l'anus reste dans la grande majorité celui de la femme ménopausée qui n'est pas concernée par toutes ces mesures de dépistage (19). En conséquence, l'impact positif de toutes ces mesures sur l'incidence globale du carcinome épidermoïde de l'anus est loin d'être évident.

Le laser

Le laser est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de nombreuses affections proctologiques comme les hémorroïdes, les fistules anales et le sinus pilonidal. Plusieurs types de laser ont été utilisés comme le laser CO₂, Nd-YAG et enfin les lasers à diode que nous utilisons actuellement en France. L'expérience que nous avons en France est celle du laser à diode Leonardo®, Biolitec Biomedical Technology GmbH, Jena, Allemagne (20).

Le traitement des hémorroïdes par laser (LHP= Laser Hemorrhoidoplasty)

Indication

La LHP est indiquée dans le traitement de la maladie hémorroïdaire interne se manifestant par des saignements et/ou un prolapsus modéré en échec du traitement médico-instrumental. Elle n'a pas d'indication dans le traitement du prolapsus hémorroïdaire de grade IV et de la maladie hémorroïdaire externe se manifestant par des thromboses récidivantes et des marisques hypertrophiques. Elle ne semble pas non plus être la technique idéale en cas de saignements abondants responsables d'une carence martiale voire d'une anémie. Ces derniers cas de figures sont plutôt une indication à l'hémorroïdectomie classique de type Milligan et Morgan. L'intervention est réalisée sous anesthésie en ambulatoire. Elle consiste en une incision marginale millimétrique en zone cutanée en regard de chaque paquet hémorroïdaire anatomique permettant de faire introduire la sonde laser dédiée. Celle-ci est introduite jusqu'à la partie haute du canal anal en dessous du tissu hémorroïdaire cible, en respectant le sphincter. Le laser est réglé en mode pulsé avec une puissance de 8 à 9 watts. L'énergie est délivrée progressivement par un mouvement lent de retrait en évitant de délivrer une grande quantité d'énergie dans la partie basse du canal anal (figure 5). La dose délivrée est d'environ 150 à 300 joules par paquet et dépendra de la taille de celui-ci. Après application, il convient de refroidir le paquet par un appui prolongé à l'aide d'une compresse imbibée d'eau froide pour limiter la diffusion de l'énergie. Cette procédure est répétée de manière circonféentielle sur l'ensemble des paquets pathologiques à traiter (21-22). En cas de prolapsus significatif, certaines équipes rajoutent un geste de mucopexie (technique appelée désormais HELPexx). Mais cette pratique, qui semble avoir du sens, reste encore peu diffusée et les données de la littérature limitées (23).

Figure 5 : Traitement hémorroïdaire par laser (LHP)



Figure 6 : Traitement d'une fistule anale par laser (FiLaC)



Bénéfices

Dans les études comparatives à l'hémorroïdectomie Milligan et Morgan, La LHP est associée à un temps opératoire plus court, des suites postopératoires moins douloureuses, moins contraignantes avec un retour plus rapide aux activités quotidiennes et moins de complications postopératoires (réention aiguë d'urines et sténose anale). Les résultats à court terme (à un an) semblent similaires (21 ; 24-25). La seule étude l'ayant comparé à une autre technique chirurgicale hémorroïdaire mini-invasive qui était en l'occurrence celle des mucopexies était en faveur de la LHP (25).

Complications

Les complications décrites avec cette technique varient entre 3 et 18 %. Elles sont mineures et sans séquelles à long terme. Les plus communes sont les crises de thromboses hémorroïdaires externes, les fissures anales, les suppurations, les saignements et les dyschésies. Elles peuvent être liées à un excès d'énergie délivrée voire à un mauvais positionnement de la sonde. Malgré la simplicité de la technique, il faut toutefois une certaine pratique pour améliorer les suites. Les résultats à long terme ne sont pas encore disponibles mais il est fort possible que le taux de récidive ne soit pas négligeable après un suivi prolongé (26-27).

Le traitement de la fistule anale par laser (FiLaC = Fistula Laser Closure)

Indication

Le FiLaC fait partie des techniques chirurgicales d'épargne sphinctérienne pour le traitement des fistules anales cryptoglandulaires avec un sur-risque d'incontinence anale en cas de réalisation d'une fistulotomie. La technique de fistulotomie semblerait être associée à un taux d'incontinence anale de 10 % en cas de fistule basse et jusqu'à 30 à 50 % en cas de fistule haute (28). Les situations à risque sur la continence anale sont bien connues et sont résumées dans le tableau 4.

L'utilisation du laser à diode a été décrit pour la première fois en 2011 (29). La technique consiste à détruire le trajet fistuleux ainsi que les tissus de granulation de manière radiale à 360° grâce à une énergie laser responsable. La réparation et l'oblitération du trajet fistuleux se fait par un appel de macrophages et de fibroblastes et une rétractation des tissus avoisinants (30). La procédure se fait toujours sous anesthésie en ambulatoire. Généralement, la fistule a été préalablement

Tableau 4 : Situations à risque sur la continence anale pour le traitement d'une fistule anale

Fistule haute prenant plus d'un tiers du sphincter externe

Fistule multibranchée

Fistule multiopérée

Age avancé

Hypo-continence ou incontinence anale préalable

Lésions sphinctériennes préalables post-chirurgicales ou post-obstétricales

Diarrhée chronique (syndrome de l'intestin irritable, grêle court, résection iléo-caecale, etc.)

Ano-rectite radique

Maladie de Crohn

drainée par un séton et la qualité du drainage a été déjà vérifiée par une imagerie. Toutefois, quelques auteurs ont rapporté leur expérience sans la phase de drainage en cas de trajet organisé sans collection à drainer (31).

La première étape est de cureter et de laver le trajet, puis d'insérer la sonde laser dans le trajet fistuleux soit directement soit guidée par un séton. Le réglage du générateur se fait selon le mode continu avec une puissance qui dépend des équipes et de la largeur du trajet fistuleux variant ainsi dans les études de 8 à 15 watts. L'énergie est délivrée avec une pédale selon un mouvement lent de retrait de la sonde à une vitesse approximative de 1 mm/seconde (figure 6). La fermeture de l'orifice interne par des points de sutures a été proposée par certaines équipes mais n'est pas systématique et dépend de sa largeur.

Bénéfices

Cette technique a comme avantage d'être facile, rapide et sans aucun impact sur la continence anale. Elle nécessite seulement un matériel spécifique, ce qui la rend plus onéreuse que les techniques chirurgicales pures comme le lambeau d'avancement rectal et la ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux.

La littérature repose sur des études rétrospectives non comparatives avec un faible recul. De plus, il y a une hétérogénéité quant au type de fistules traitées et la technique

incluant la longueur d'onde utilisée, la quantité d'énergie délivrée, le drainage préalable et la fermeture de l'orifice interne. La revue de la littérature d'Elfeki *et al.* (32) a rapporté une efficacité de 67,3 % et le retraitement a permis de gagner 42 % d'efficacité supplémentaire. Toutefois, l'intérêt de retraitrer les patients en échec n'a pas été prouvé dans la série de Wolick *et al.* (33). Les mêmes résultats en termes d'efficacité ont été rapportés dans la méta-analyse de Frountzas *et al.* (63 %) (34) et dans l'étude de Isik *et al.* (35) sur 100 patients suivis 48 mois (62 %). Giamundo *et al.* (36) ont trouvé que le drainage préalable par un séton améliorait significativement l'efficacité (70,4 % versus 51,5 %, $p < 0,03$). Plusieurs facteurs ont été associés à l'échec de cette technique comme un trajet suprasphinctérien, la présence de diverticules profonds non accessibles et non traitables à l'aveugle avec la sonde, l'excès ou le peu d'énergie délivrée, etc. (37). Certaines études ont constaté un abaissement du trajet fistuleux après échec du laser par modification de l'anatomie du trajet fistuleux permettant ainsi la pratique d'une fistulotomie en seconde intention (38). Cette technique a été également utilisée dans le traitement des fistules de Crohn avec un taux d'efficacité rapportée dans cette analyse de la littérature de 63,3 % (39). Bien entendu, il s'agit d'études de faible qualité, rétrospectives et de faible effectif.

Complications

À notre connaissance, en dehors de l'échec et de la récidive de la suppuration, aucune complication spécifique n'a été décrite avec cette technique. La méta-analyse d'Elfeki *et al.* (32) a été la seule à rapporter un taux moyen pondéré d'incontinence anale de 1 % sous forme de soiling. Mais ce résultat n'a pas été rapporté de manière objective avec des scores valides. Les dommages thermiques du sphincter pourraient être une explication mais qui n'a jamais été prouvée d'autant plus que la pénétrance de l'énergie ne devrait pas dépasser théoriquement les 2 à 3 mm. En raison de ce doute, il n'est pas conseillé de pratiquer un nouveau laser en cas d'échec d'un premier puisqu'on suppose un effet cumulatif des dommages thermiques combiné à l'absence de preuve d'un gain en termes d'efficacité.

Le traitement du sinus pilonidal par laser (SiLaT= Sinus Laser Treatment)

Indications

Le traitement du sinus pilonidal infecté est un sujet d'actualité car le traitement historique et classique, certes le plus efficace avec moins de 10 % de récidives, consiste en une exérèse à ciel ouvert jusqu'à l'aponévrose sacrée. Cette technique est associée à des suites postopératoires longues impliquant des soins postopératoires quotidiens voire bquotidiens pendant une durée moyenne de 12 semaines, impactant alors de manière significative la qualité de vie des patients. Des alternatives visant à réduire ce temps de cicatrisation moyennant des fermetures paramédianes ou des plasties se sont développées mais les complications ne sont pas rares, la déhiscence des plaies classiques et la récidive plus importante que la technique ouverte avec cicatrisation dirigée (40). De nouveaux concepts (41) visant à éviter la pratique de plaie mais juste la destruction de la cavité pilonidale ont vu récemment le jour comme le traitement endoscopique ou vidéo-assisté (EPSiT pour Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment ou VAAPS pour Video-Assisted Ablation of Pilonidal Sinus) (42) ou encore plus récemment le laser (SiLaT pour

Figure 7 : Traitement d'un sinus pilonidal infecté par laser (SiLaT)



Sinus Laser Therapy ou encore PiLaT pour Pilonidal disease Laser Treatment ou SiLaC pour Sinus Laser-assisted Closure) qui est une technique récente dont la première description date de 2014 (43). Le SiLaT est indiqué dans le traitement du sinus pilonidal infecté chronique non abcédé. Du fait de son efficacité et de ses suites simples, il est désormais indiqué en première intention dans les dernières recommandations italiennes en particulier chez ceux qui ont une infection localisée à la ligne médiane avec peu de fossettes et peu d'orifices externes (44). Il peut même être proposé après échec ou récidive d'une autre technique voire d'un précédent laser (44).

L'intervention se fait sous anesthésie en ambulatoire. La technique consiste à introduire une fibre laser dans la cavité principale et les trajets secondaires après curetage et ouverture des fossettes par punch-biopsies ou incision. L'énergie délivrée par le laser est transmise sous forme de chaleur avec pour objectif l'obturation de la cavité lors de la cicatrisation des lésions thermiques. Le réglage du laser est le même que celui du laser fistule, mode continu et puissance variable selon la taille de la cavité (entre 9 et 15 watts) avec une répartition possible de l'énergie entre deux longueurs d'onde 980 nm et 1470 nm en ciblant à chaque fois un chromophore : l'eau (davantage de pénétrance) ou le globule rouge (davantage d'effet de thermo-coagulation) (figure 7).

Bénéfices

Il s'agit d'une technique rapide. Son avantage principal concerne les suites qui sont simples et peu contraignantes pour le patient. Il n'y a pas de soins infirmiers voire très peu. La récupération est rapide avec peu ou une absence d'arrêt d'activités. Les suites ne sont pas douloureuses et la satisfaction importante (45). Cela répond bien au nouveau concept du traitement de cette pathologie : atteindre le maximum en faisant le minimum (41). En termes d'efficacité, nous disposons de beaucoup d'études ouvertes avec un nombre important de patients (46-48) et de revues de la littérature qui concluent à une efficacité variant entre 75 et 95 % (49-50). En cas d'échec, il est possible de refaire la même technique avec une efficacité supplémentaire de 30 %. Quelques facteurs étaient associés à davantage de récidive de cette technique comme le surpoids et la multiplicité des orifices externes fistuleux (45).

Complications

Les complications sont rares et mineures (< 10 %). Elles consistent principalement en des hématomes, saignements et nouveaux abcès [46-47].

La radiofréquence

Le terme de radiofréquence (RF) désigne une fréquence d'onde électromagnétique située entre 3 kHz et 300 GHz. Nous l'utilisons de façon quotidienne à travers la téléphonie mobile, dans la cuisine (four à micro-ondes), la radio ou la télévision. Cette technique est aussi utilisée dans de nombreux domaines en médecine. Le courant de RF est une onde délivrée par l'intermédiaire d'une électrode, de type sinusoïdal, à une fréquence de 400 à 500 kHz. Cette onde provoque au contact de l'électrode une agitation ionique et une friction des particules entre elles, grâce à la résistance naturellement élevée des tissus, avec pour conséquence leur échauffement. En pratique, l'électrode qui délivre l'onde de RF dans un tissu n'est pas chaude par elle-même, mais s'échauffe par rétrodiffusion de la chaleur produite dans les tissus à son contact. L'onde est produite par un générateur de RF sur lequel la sonde est branchée. La RF utilisée en médecine comme technique de destruction tissulaire par thermo-coagulation des tissus proches de l'électrode, en provoquant une altération cellulaire irréversible par exposition à une température supérieure à 60° C, maintenue pendant quelques secondes. Les dommages tissulaires vont directement dépendre de la température émise et de la durée de l'exposition (51). La RF a d'abord été utilisée pour réduire les arythmies cardiaques, traiter les varices des membres inférieurs ou les hémorragies intra-utérines. Son utilisation a ensuite été étendue à de nombreux autres domaines qui vont de la médecine esthétique à l'oncologie, incluant l'hépato-gastro-entérologie. En hépato-gastro-entérologie, la seule indication validée est le traitement de l'endobrachyœsophage compliqué de dysplasie ou d'adénocarcinome superficiel. En proctologie, la RF est désormais indiquée dans plusieurs pathologies : la maladie hémorroïdaire, les fistules anales, les néoplasies intra-épithéliales de haut grade, la rectite chronique radique hémorragique et l'incontinence anale. Le matériel utilisé en France est celui de FCare Systems (Rafaelo®).

Le traitement des hémorroïdes par radiofréquence

Indications

Les indications du traitement par RF sont les mêmes que le traitement par LHP. Il s'agit également d'un traitement par thermocoagulation sans exérèse du tissu hémorroïdaire. Ce traitement fait partie du panel des techniques chirurgicales mini-invasives du traitement de la maladie hémorroïdaire interne en échec du traitement médico-instrumental. Elle est indiquée pour le prolapsus de grade I à III. Le grade IV ainsi que les saignements importants sont plutôt une indication à l'hémorroïdectomie Milligan et Morgan. La procédure se fait toujours sous anesthésie en ambulatoire. Sur le plan technique, nous commençons par décoller les paquets hémorroïdaires à traiter par une injection de 2 à 3 ml de sérum physiologique afin de limiter la diffusion de la chaleur vers le sphincter anal. Contrairement au laser, il n'y a pas de préréglage à faire, avec un programme spécifique disponible directement sur le générateur. La sonde de RF est ensuite introduite directement dans le paquet hémorroïdaire et l'énergie est délivrée avec une pédale. La durée d'exposition au courant de RF varie de 10 à 30 secondes selon la taille du

Figure 8 : Traitement hémorroïdaire par radiofréquence



paquet hémorroïdaire à traiter, jusqu'à un blanchiment léger. Ceci correspond à une délivrance de 800 à 1500 joules par paquet (figure 8). À chaque traitement et de la même manière que le laser, le paquet est refroidi avec une compresse imbibée d'eau froide.

Bénéfices

La RF a prouvé son efficacité pour diminuer les saignements hémorroïdaires ainsi que, dans une moindre mesure, le prolapsus. Dans l'étude de Didelot *et al.* (52), portant sur 42 patients traités avec un suivi médian de 15 mois, cette intervention a permis de réduire les saignements de façon significative ($p < 0,0001$) avec une régression complète chez 62 % des patients. Elle a aussi permis une diminution du prolapsus qui passait, en moyenne, d'un grade 3 à un grade 2 ($p < 0,0001$) et une disparition complète du prolapsus chez 27 % des patients. Ces mêmes résultats positifs ont été rapportés dans de nombreuses autres études avec une amélioration significative de la qualité. Les suites sont également peu douloureuses sans nécessité de soins avec un retour rapide aux activités quotidiennes (53-56).

Complications

Le taux de complications est faible (< 20 %) représenté principalement par des saignements nécessitant rarement une reprise chirurgicale, des douleurs, des thromboses hémorroïdaires externes, des fissures, une dysurie et des suppurations (55-56). Le taux de récidive est bien entendu plus important que l'hémorroïdectomie jusqu'à 15 % avec un suivi encore court dans la grande majorité des études (54), mais seulement 5,4 % des patients ont dû être réopérés dans la série de Laurain *et al.* (56).

Le traitement des fistules anales par radiofréquence

Indications

Le traitement des fistules anales par RF s'inscrit de la même manière que celui du traitement par laser FiLaC, dans la liste des traitements d'épargne sphinctérienne. Il est habituellement proposé après un geste de drainage avec une fistule déjà appareillée par un séton. Une sonde souple Fistura® différente de celle utilisée pour les hémorroïdes sera introduite dans le trajet fistuleux via l'orifice externe et l'énergie sera délivrée progressivement en partant de l'orifice interne



Figure 9 :
Traitement
d'une fistule
anale par
radiofréquence
(Coll. Merlini
L'Héritier)

tout au long du trajet fistuleux (figure 9). Il y a sur le générateur un programme spécifique au traitement des fistules anales et il n'y a pas besoin de réglage comme pour le laser. Il est possible de rajouter un geste de fermeture par un point en X. Concernant la littérature, il n'y a pour l'instant que deux études sur le sujet (57-58). La première étude sur un faible nombre de patients ($n= 31$) comparative entre les résultats de la RF et la fermeture par un lambeau muqueux de l'orifice interne a trouvé une différence significative en faveur du lambeau (28 % vs. 71 %, $p < 0,04$). La seconde étude a évalué l'efficacité de la RF à 6 mois chez 50 patients ayant un mixte de fistules cryptoglandulaires et de maladie de Crohn a montré un taux de guérison clinique de 35 %. La littérature est donc pour l'instant limitée et les résultats ne sont pas à l'avantage de cette technique.

Bénéfices

Ce type de traitement vise à épargner le sphincter anal. Il s'agit donc d'un traitement sans impact sur la continence anale. Sa réalisation est simple et se fait sous anesthésie en ambulatoire. Les suites sont faciles pour le patient car non douloureuses, sans nécessité de faire des soins postopératoires et sans nécessité d'un arrêt de travail.

Complications

Le taux de complications était de 8,2 % (58) et de 16 % (57) dans les deux seules études menées. La principale complication était la survenue d'un abcès.

Le traitement des lésions anales intra-épithéliales (AIN) de haut grade par radiofréquence

Le traitement des lésions d'AIN de haut grade dues à certains papillomavirus humains oncogènes est préconisé pour éviter l'évolution vers un carcinome épidermoïde invasif, même si le niveau de preuve reste faible (59). Il existe divers traitements déjà utilisés en routine comme la méthode chimique (imiquimod, 5-FU, cidofovir, acide trichloroacétique) ou la méthode physique (excision chirurgicale, électrocoagulation, photocoagulation infrarouge ou photothérapie dynamique). La RF est une nouvelle alternative en cours d'évaluation dans cette indication. Dans la première étude publiée en 2016, la RF a été évaluée chez 21 patients séronégatifs pour la VIH ayant des lésions hémicyrconférentielles. Le taux de récidives des zones traitées à un an était de 14 % avec une nécessité de courbe d'appren-

tissage (60). La même équipe a mené cette fois une étude chez des patients VIH + avec des lésions circonférentielles. L'efficacité était moins bonne avec une persistance d'au moins une lésion chez 30 % des patients et apparition d'une nouvelle lésion chez un autre patient. Pour venir à terme de toutes les lésions, les patients ont dû avoir 4 séances sur l'année pour une éradication complète. La troisième étude réalisée sur 12 patients immunodéprimés a consisté en 5 impulsions de RF sur les lésions visibles puis une application circonférentielle. Le taux de réponse complète évaluée par une anuscopie haute résolution à 12 mois a montré une éradication chez 58 % des patients. Deux patients (17 %) n'ont pas été complètement traités et trois patients (25 %) ont récidivé. Ces cinq patients ont été traités par électrocoagulation et aucun n'a récidivé à six mois de ce deuxième traitement (61). Aucune étude comparative n'a été réalisée qui démontre d'un avantage significatif par rapport aux autres techniques physiques. De plus, il s'agit d'une méthode qui nécessite un matériel spécifique dont peu de centres sont équipés.

Indications

Il s'agit d'une alternative thérapeutique possible aux autres traitements des HSIL en cas de lésions étendues circonférentielles grâce à leurs sondes spécifiques. La profondeur de la destruction est probablement plus superficielle que celle de l'électrocoagulation au bistouri électrique faisant moins craindre le risque de complications sténosantes ou de fibrose séquellaire pouvant impacter la sexualité. Les suites sont habituellement simples. Une seule étude a démontré un impact positif sur la qualité de vie et la fonction sexuelle des patients traités (61). Dans cette même étude, une évaluation échographique et manométrique a été pratiquée à tous les patients sans aucun impact négatif démontré ni sur l'anatomie, ni sur la fonction sphinctérienne.

Complications

Le taux de complications était en moyenne de 10 % : fièvre, thromboses externes, fissure anale et abcès anal (62). Un cas de sténose a été décrit sur traitement multiple de lésions circonférentielles chez un patient VIH qui a nécessité une dilatation anale (62).

Le traitement de la rectite chronique radique hémorragique par radiofréquence

Indications

Le traitement de référence actuel des rectites radiques hémorragique est la coagulation endoscopique au plasma argon. Une application de formaline est parfois utilisée en complément en cas de lésions distales du canal anal inaccessibles en endoscopie. La RF a été proposée comme alternative dans cette indication mais également en cas d'échec des précédentes techniques. Elle consiste en une application d'un courant à l'aide d'une sonde sur une surface muqueuse allant jusqu'à 180° de la circonférence. Au-delà, il y a un risque non négligeable de sténose. Nous disposons de résultats de deux études multicentriques. La première publiée en 2014 chez 17 patients atteints d'une rectite radique réfractaire. En médiane, 2 séances de traitement ont été nécessaires. Un arrêt des saignements a été noté chez 94 % des patients, une amélioration de l'hémoglobine médiane de 8,3 g/dl à 11,3 g/dl et les transfusions n'étaient plus nécessaires dans 69 % des cas (63).

L'autre étude a mis en évidence des résultats similaires chez 39 patients avec un nombre médian de séances de 1,5. Après un suivi moyen de 28 mois, les saignements ont cessé chez tous les patients avec un passage d'une hémostase médiane de 11,8 g/dl à 13,5 g/dl et les transfusions n'ont plus été nécessaires chez 92 % des patients (64). Les patients inclus dans cette étude avaient probablement une rectite moins sévère que la première. Nous ne disposons pas encore d'études comparatives versus le traitement de référence qui est le plasma argon, et les patients pris en charge dans les deux études étaient plutôt ceux qui étaient réfractaires à ce traitement de première ligne. Par ailleurs, il faut disposer de ce matériel spécifique dont très peu de centres sont équipés.

Bénéfices

Il s'agit d'un traitement endoscopique simple avec des sondes adaptées à des lésions étendues au canal anal inaccessibles au traitement par plasma argon. Le taux d'efficacité semble bon chez des patients réfractaires avec un bon profil de tolérance et d'innocuité.

Complications

Il n'y a aucun effet indésirable grave lié à la technique qui a été décrite dans les deux études disponibles. Seuls deux patients dans la première étude ont eu des ulcérations rectales asymptomatiques (63).

Le traitement de l'incontinence anale par radiofréquence

Indications

La RF a été tentée comme traitement de l'incontinence anale modérée à sévère depuis 2002. L'objectif de la méthode est de créer une fibrose rétractile sous-muqueuse permettant une augmentation de la tension pariétale et du tonus sphinctérien. Elle consiste en une série d'impacts réalisés en sous-muqueux, dans les parties haute et moyenne du canal anal (65). Cependant, les résultats publiés se sont avérés décevants.

Dans une étude prospective portant sur 15 patients (66), le score de Wexner a baissé de manière significative de 14,1 avant traitement à 12,3 après ($p= 0,02$). Cependant, cette amélioration n'avait pas d'impact sur les scores de

qualité de vie à 6 et 12 mois du traitement. Dans une autre étude publiée en 2020 (67), il n'y a pas eu d'amélioration ni du score de Wexner (13,8 vs. 12,4 ; $p= 0,24$), ni de celui de la qualité de vie globale (1,66 vs. 1,86 ; $p= 0,43$) après traitement. Dans une étude contrôlée randomisée ayant comparé la RF à une chirurgie fictive (68), une amélioration significative du score de Vaizey a été notée dans le groupe RF ($p= 0,02$) mais l'impact clinique était négligeable. Enfin, dans une revue de la littérature ayant colligé dix articles publiés entre 2005 et 2012 (69), aucune étude n'a montré une modification manométrique ou échographique significative après traitement. En résumé, la RF s'est avérée décevante dans le traitement de l'incontinence anale. Dans un éditorial récent, l'équipe de Rouen pionnière dans la prise en charge de l'incontinence anale a déconseillé son utilisation dans cette indication (70).

Bénéfices

Il s'agit d'une technique simple et facile, et sans doute moins complexe qu'une réparation sphinctérienne, un anus artificiel ou la neuromodulation sacrée.

Complications

Les suites de la RF ne sont pas dénuées de risques. En effet, la technique était douloureuse chez 67 % des patients en post-opératoire (71) et pouvait se compliquer de saignement, d'ulcère et aussi d'abcès anaux nécessitant une prise en charge chirurgicale (72).

Conclusion (tableau 5)

L'anuscopie haute résolution est l'examen de choix pour le dépistage et le traitement des HSIL de l'anus après une procédure de tri consistant en une recherche de HPV16 au niveau anal chez une population cible à surrisque de carcinome épidermoïde de l'anus. L'impact de cette procédure de dépistage proactive n'a pas encore formellement démontré son intérêt dans la baisse de l'incidence du cancer de l'anus en augmentation constante ces dernières années. Cette technique est limitée par sa faible diffusion et l'absence de remboursement mettant l'accent sur la nécessité d'une

Tableau 5 : Indications de chacune des techniques

Technique	Indication
Anuscopie haute résolution	<ul style="list-style-type: none"> - Homosexuels hommes VIH + > 30 ans, patientes avec des antécédents de cancer ou de lésions précancéreuses de la vulve, patientes transplantées d'organes depuis plus de 10 ans avec présence de HPV 16 au niveau anal et anomalies cytologiques au frottis anal - Suivi des patients ayant des antécédents de lésions anales intra-épithéliales de haut grade (HSIL)
Laser	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorroïdes internes avec un prolapsus modéré - Fistules anales - Sinus pilonidal infecté
Radiofréquence	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorroïdes internes avec un prolapsus modéré - Fistules anales - Lésions anales intra-épithéliales - Rectite radique chronique hémorragique

sélection plus poussée des patients qui devraient bénéficier de cet examen.

Les nouvelles techniques de destruction thermique par laser et radiofréquence ont le vent en poupe. Elles ont plusieurs applications : traitement de la pathologie hémorroïdaire, du sinus pilonidal infecté, des fistules anales, etc. Elles ont l'avantage d'être aisées, rapides et assurent surtout des suites postopératoires beaucoup moins contraignantes pour les patients que les techniques classiques. La demande est en conséquence grandissante, et beaucoup d'équipe se sont équipées et participent à des workshops d'apprentissage de sélection des patients pouvant bénéficier de ces techniques mais surtout le maniement des générateurs et des fibres. La diffusion de ces techniques reste limitée par leur coût qui n'est pour l'instant pas encore couvert par l'assurance maladie. Des études de meilleure qualité sont nécessaires pour pouvoir déposer des dossiers de demande de remboursement.

Références

1. Pernot S, Boucheron P, Pérez H, Lucas ML, Veyer D, Fathallah N, et al. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer* 2018;119:381-6.
2. Binda GA, Gagliardi G, Dal Conte I, Verra M, Cassoni P, Cavazzoni E, et al. Practice parameters for the diagnosis and treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN) on behalf of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol* 2019;23:513-28.
3. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg* 2016;8:41-51.
4. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1266-97.
5. Camus M, Lesage AC, Fléjou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? Prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:156-60.
6. Spindler L, Fathallah N, Wyłomanski S, Draulette M, Roland D, Kassouri L, et al. Lésions précancéreuses anales. *EMC* 2023; 9-084-E-10.
7. Spindler L, Etienney I, Abramowitz L, de Parades V, Pigot F, Siproudhis L, et al. Screening for precancerous anal lesions linked to human papillomaviruses: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol* 2024;28:23.
8. Clifford GM, Siproudhis L, Piroth L, Poizot-Martin I, Radenne S, Reynes J, et al. ANRS EP57 APACHES Study group. Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. *AIDS* 2018;32:2363-71.
9. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo Jd, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011;48:136-45.
10. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS* 2010;24:373-9.
11. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer* 2022;151:1889-901.
12. Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, et al. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. *AIDS* 2014;28:861-7.
13. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, Van Eeden A, Schim van der Loeff MF, De Vries HJC, et al. Detection Rate of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions as a Quality Assurance Metric for High-Resolution Anoscopy in HIV-Positive Men. *Dis Colon Rectum* 2018;61:780-6.
14. Neukam K, Milanés Guisado Y, Fontillón M, Merino L, Sotomayor C, Espinosa N, et al. High-resolution anoscopy in HIV-infected men: Assessment of the learning curve and factors that improve the performance. *Papillomavirus Res* 2019;7:62-66.
15. Saraiva MM, Spindler L, Fathallah N, Beaussier H, Mamma C, Quesnè M, et al. Artificial intelligence and high-resolution anoscopy: automatic identification of anal squamous cell carcinoma precursors using a convolutional neural network. *Tech Coloproctol* 2022;26:893-900.
16. De-Masi A, Davis E, Cuming T, Chindawi N, Pesola F, Cappello C, et al. The acceptability of high resolution anoscopy examination in patients attending a tertiary referral centre. *BMC Cancer* 2018;18:554.
17. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57:316-23.
18. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2273-82.
19. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health* 2012;9:504-8.
20. Ambe PC. Laser interventions in coloproctology. A plea for standardized treatment protocols. *Tech Coloproctol* 2023;27:953-5.
21. Lie H, Caesarini EF, Purnama AA, Irawan A, Sudirman T, Jeo WS, et al. Laser hemorrhoidoplasty for hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2022;37:3621-30.
22. Barré A, Fathallah N, Lemarchand N, Aubert M, de Parades V. Quelle place du laser en chirurgie hémorroïdaire aujourd'hui ? *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*. 2020;27:462-69.
23. Giamundo P. Hemorrhoidal Laser Procedure (HeLP) and Hemorrhoidal Laser Procedure + Mucopexy (HeLPexx) and Other Emerging Technologies. *Rev Recent Clin Trials* 2021;16:17-21.
24. Maloku H, Gashi Z, Lazovic R, Islami H, Juniku-Shkololli A. Laser Hemorrhoidoplasty Procedure vs Open Surgical Hemorrhoidectomy: a Trial Comparing 2 Treatments for Hemorrhoids of Third and Fourth Degree. *Acta Inform Med* 2014;22:365-7.
25. Naderan M, Shoar S, Nazari M, Elsayed A, Mahmoodzadeh H, Khorgami Z. A Randomized Controlled Trial Comparing Laser Intra-Hemorrhoidal Coagulation and Milligan-Morgan Hemorrhoidectomy. *J Invest Surg* 2017;30:325-31.
26. 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;37:1759-71.
27. Jahanshahi A, Mashhadizadeh E, Sarmast MH. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir* 2012;84:329-32.
28. Reza L, Gottgens K, Kleijnen J, Breukink S, Ambe PC, Aigner F, et al. European Society of Coloproctology: Guidelines for diagnosis and treatment of cryptoglandular anal fistula. *Colorectal Dis* 2024;26:145-96.
29. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol* 2011;15:445-9.

30. Fathallah N, Aubert M, Pommaret E et al. Traitement des fistules anales par laser Filac™ (Fistula Laser Closure): un nouvel espoir... *Colon Rectum* 2016;10:63-9.
31. Oztürk E, Gülcü B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter-preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2014;57:360-4.
32. Elfeki H, Shalaby M, Emile SH, Sakr A, Mikael M, Lundby L. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of fistula laser closure. *Tech Coloproctol*. 2020;24:265-74.
33. Wolicki A, Jäger P, Deska T, Senkal M. Sphincter-saving therapy for fistula-in-ano: long-term follow-up after FiLaC®. *Tech Coloproctol* 2021;25:177-84.
34. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C, Bellos I, Schizas D, Linardoutsos D, et al. Could FiLaC™ be effective in the treatment of anal fistulas? A systematic review of observational studies and proportional meta-analysis. *Colorectal Dis* 2020;22:1874-1884.
35. Isik O, Gulcu B, Ozturk E. Long-term Outcomes of Laser Ablation of Fistula Tract for Fistula-in-Ano: A Considerable Option in Sphincter Preservation. *Dis Colon Rectum* 2020;63:831-6.
36. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol* 2015;19:449-53.
37. Marref I, Spindler L, Aubert M, Lemarchand N, Fathallah N, Pommaret E, et al. The optimal indication for FiLaC® is high trans-sphincteric fistula-in-ano: a prospective cohort of 69 consecutive patients. *Tech Coloproctol* 2019 Sep;23(9):893-897.
38. Kelley SR, Vierkant RA, Russell JM, Cummings KM, Berndt SR. Radially Emitting Diode Laser Closure of Transsphincteric Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum* 2024.
39. Cao D, Wang X, Qian K, et al. Long-term outcomes of fistula-tract laser closure for complex perianal fistulizing Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 28, 89 (2024).
40. Enriquez-Navascues JM, Emparanza JL, Alkorta M, Placer C. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing different techniques with primary closure for chronic pilonidal sinus. *Tech Coloproctol* 2014;18:863-72.
41. Garg P. Achieving the maximum by doing the minimum in the treatment of pilonidal sinus: where does evidence point? *Colorectal Dis* 2018;20:1047.
42. Meinero P, Mori L, Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P.Si.T.). *Tech Coloproctol* 2014;18:389-92.
43. Pappas AF, Christodoulou DK. A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: a prospective large series of patients. *Colorectal Dis* 2018;20:O207-O214.
44. Milone M, Basso L, Manigrasso M, Pietroletti R, Bondurri A, La Torre M, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease. *Tech Coloproctol* 2021;25:1269-80.
45. Spindler L, Alam A, Fathallah N, Rentien AL, Draullette M, Pommaret E, et al. Extensive suppuration and being overweight are factors associated with the failure of laser treatment for pilonidal disease: lessons from the first French retrospective cohort. *Tech Coloproctol* 2022;26:143-6.
46. Dessilly M, Dziubek M, Chahidi E, Simonelli V. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol* 2019;23:1133-40.
47. Draullette M, de Parades V, Alam AA, Fathallah N, Rentien AL, Benfredj P, et al. SiLaT: A paradigm shift in the treatment of pilonidal disease? *J Visc Surg* 2024;161:167-72.
48. Georgiou GK. Outpatient laser treatment of primary pilonidal disease: the PiLaT technique. *Tech Coloproctol* 2018;22:773-8.
49. Kalaiselvan R, Bathla S, Allen W, Liyanage A, Rajaganesan R. Minimally invasive techniques in the management of pilonidal disease. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:561-8.
50. Ganduboina R, Sreekumar A, Dutta P, Dhawan A, Adhnon A, Soni A, et al. Laser ablation: a unique and beneficial therapeutic option for pilonidal sinus? And the potential for further innovation-a review. *Lasers Med Sci* 2023;38:124.
51. Valdiguié L, Fathallah N, Benfredj P, de Parades Vincent. Place de la radiofréquence en proctologie. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive* 2022;29:379-85.
52. Didelot JM, Didelot R. Radiofrequency thermocoagulation of haemorrhoidal bundles, an alternative technique for the management of internal haemorrhoids. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:601-4.
53. Eddama MMR, Everson M, Renshaw S, Taj T, Boulton R, Crosbie J, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of haemorrhoidal disease: a minimally invasive and effective treatment modality. *Tech Coloproctol* 2019;23:769-74.
54. Hassan S, McGrath D, Barnes R, Middleton S. Radiofrequency ablation (Rafaelo Procedure) for the treatment of hemorrhoids: a case series in the United Kingdom. *Ann Coloproctol* 2023;39:164-7.
55. 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;158:385-9.
56. 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;27:873-83.
57. Merlini l'Héritier A, Siproudhis L, Bessi G, Le Balc'h E, Wallenhorst T, Bouguen G, et al. Sphincter-sparing surgery for complex anal fistulas: radiofrequency thermocoagulation of the tract is of no help. *Colorectal Dis* 2019;21:961-6.
58. Sauterau M, Bouchard D, Favreau-Weltzer C, et al. Étude prospective, multicentrique du traitement des fistules anales par radiofréquence. *JFHOD* 2021. Disponible sur : <https://www.snfge.org/resume-2021/000527:2>.
59. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, Kontovounisios C, Tekkis P, Mills SC. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:213-26.
60. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, Darragh TM, van Zante A, Goldstone SE. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:357-65.
61. Vergara-Fernandez O, Solórzano-Vicuña D, Coss-Adame E, Trejo-Avila M. Outcomes of radiofrequency ablation for anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Tech Coloproctol* 2021;25:701-7.
62. Goldstone RN, Hasan SR, Goldstone SE. Brief Report: Radiofrequency Ablation Therapy for Anal Intraepithelial Neoplasia: Results From a Single-Center Prospective Pilot Study in HIV+ Participants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:e93-e97.
63. Dray X, Battaglia G, Wengrower D, Gonzalez P, Carlino A, Camus M, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis. *Endoscopy* 2014;46:970-6.
64. Rustagi T, Corbett FS, Mashimo H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;81:428-36.
65. Siproudhis L. Les nouveaux traitements de l'incontinence fécale. *Post'U* 2006;177-82.
66. Lefebure B, Tuech JJ, Bridoux V, Gallas S, Leroi AM, Denis P, Michot F. Temperature-controlled radio frequency energy delivery (Secca procedure) for the treatment of fecal incontinence: results of a prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:993-7.
67. Vergara-Fernandez O, Arciniega-Hernández JA, Trejo-Avila M. Long-term outcomes of radiofrequency treatment for fecal incontinence: are the results maintainable? *Int J Colorectal Dis* 2020;35:173-6.
68. Visscher AP, Lam TJ, Meurs-Szajda MM, Felt-Bersma RJF. Temperature-Controlled Delivery of Radiofrequency Energy in Fecal Incontinence: A Randomized Sham-Controlled Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:860-5.

69. Frascio M, Mandolfino F, Imperatore M, Stabilini C, Fornaro R, Gianetta E, et al. The SECCA procedure for faecal incontinence: a review. *Colorectal Dis* 2014;16:167-72.
70. Bridoux V, Papet E, Pinson J, Tuech JJ. Radiofrequency in the treatment of fecal incontinence should no longer be recommended. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:625.
71. Felt-Bersma RJ, Szojda MM, Mulder CJ. Temperature-controlled radiofrequency energy (SECCA) to the anal canal for the treatment of faecal incontinence offers moderate improvement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:575-80.
72. Mandolfino F, Fornaro R, Stabilini C, Casaccia M, Testa T, Frascio M. SECCA procedure for anal incontinence and antibiotic treatment: a case report of anal abscess. *BMC Surg* 2018;18:53.

5

Les cinq points forts

- L'anuscopie haute résolution (AHR) est indiquée dans une population cible du dépistage du carcinome épidermoïde de l'anus (HSH VIH + âgés de plus de 30 ans, patientes ayant des antécédents de cancer ou de lésions précancéreuses de la vulve, patientes transplantées d'organes depuis plus de 10 ans) ayant un test HPV 16 positif avec des anomalies cytologiques au frottis anal et/ou dans le cadre du suivi d'antécédents de HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesions*).
- L'AHR permet de réaliser le traitement ciblé des HSIL puis la surveillance des récidives qui sont fréquentes.
- Le laser a plusieurs applications en proctologie : traitement mini-invasif de la pathologie hémorroïdaire interne, traitement d'épargne sphinctérienne des fistules anales et traitement mini-invasif du sinus pilonidal infecté.
- La radiofréquence a plusieurs applications en proctologie : traitement mini-invasif de la pathologie hémorroïdaire interne, traitement d'épargne sphinctérienne des fistules anales et traitement de la rectite radique hémorragique.
- Les traitements par laser et par radiofréquence permettent des suites postopératoires beaucoup moins contraignantes, moins dououreuses et une reprise plus rapide des activités que les techniques classiques, mais le taux de récidive est plus important.

Techniques innovantes en endoscopie : sutures, by pass

 Jean-Michel GONZALEZ

 Aix-Marseille Université, APHM, Hôpital Nord, chemin des Bourrelays, 13015, Marseille (France)
 jmgonza05@yahoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le matériel disponible
- Connaître les indications et les résultats
- Connaître les modalités de prise en charge
- Connaître les modalités de réalisation technique
- Connaître les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Suture ; bypass ; endoscopie

ABRÉVIATIONS

AGJ : Anastomose gastro-jéjunale
 DED : Dispositif d'exclusion duodénale
 EFTR : Endoscopic full-thickness resection
 ESD : Endoscopic submucosal dissection
 IMAS : Incisionless Magnetic Anastomotic System
 LAMS : prothèse d'apposition lumineuse
 NOTES: Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery
 OTSC: Over-the-scope
 POEM : Peroral endoscopic myotomy
 TTS: through-the-scope

Introduction

L'endoscopie digestive a connu une évolution remarquable ces 20 dernières années, passant d'un rôle principalement diagnostique à une approche de plus en plus interventionnelle, supplantant même la chirurgie pour certaines procédures. Ce changement de paradigme est illustré par l'émergence du concept de « troisième espace », qui consiste à franchir volontairement la paroi digestive pour réaliser des actes thérapeutiques. Cette avancée a permis l'avènement de nouvelles thérapies mini-invasives qui ont changé la prise en charge des patients. Il en a logiquement découlé la nécessité de développer de dispositifs de fermeture innovants, plus fiables que les clips classiques initialement utilisés pour les sutures endoscopiques.

En effet, la fermeture des défauts gastro-intestinaux, qu'ils soient issus de procédures telles que la dissection sous-muqueuse (ESD), les myotomies endoscopiques (POEM) ou la résection endoscopique transmurale (EFTR), ou bien liés à des situations telles que des perforations iatrogènes ou des fistules, constitue un défi clinique majeur (1, 2). La réduction des complications post-procédurales, telles que les saignements et les perforations, est ainsi cruciale et impose des techniques de fermeture efficaces et fiables (3, 4). Historiquement, les clips endoscopiques ont été la principale méthode de fermeture, mais leur efficacité est limitée pour les orifices plus larges ($> 2 \text{ cm}$) ou irréguliers (3). Les clips « Over-the-scope » représentent une amélioration en cas d'orifice plus large, mais ils nécessitent le retrait de l'endoscope et peuvent être difficiles à utiliser dans des zones anatomiques étroites ou difficiles d'accès ou encore fibreuses (4).

Tableau 1 : Principaux dispositifs de fermeture et de suture endoscopique : principales caractéristiques

Firme	TTS ou OTSC	Indications	Avantages	Inconvénients
Clips TTS	Multiple	TTS	Brèches jusqu'à 10-15 mm	- Disponibilité - Coût - Pas de learning-curve
Clips Ovesco	OVESCO	OTSC		- Force de préhension élevée
Clip Padlock	DUOMED	OTSC	Brèches jusqu'à 20mm, régulière, peu fibreuses	- Fermeture plus profonde - Fixation stents
Clip Mantis	Boston Scientific	TTS	Fermeture ESD larges, Rapprochement des berge	- TTS - Disponible - Préhension très forte grâce à ses ancre
X-tack	Boston Scientific	TTS	Fermeture POEM et ESD, Rapprochement des berge, orifices fistule ?	- Installation rapide - Défets larges - Toutes situations anatomiques
Overstitch	Boston Scientific	OTSC	Fermeture perforations larges et fistules, ESG, Réduction bypass (T0Re)	
Endomina	Endotools	OTSC	ESG, Réduction bypass (T0Re)	- Suture transmurale à points séparés - Pas de limite théorique de taille
EHS avec SutuArt	Olympus	OTSC	Fermeture ESD +++, Suture de perforations	

Pour surmonter ces limitations, l'arrivée des systèmes de suture (5-8) et des agrafes hélicoïdales (9, 10) est en passe de transformer l'approche de la fermeture des plus larges défauts offrant aussi une fermeture plus efficace et plus transmurale. En outre, leur apparition a déjà permis de faire émerger de nouvelles techniques chirurgicales mini-invasives, comme la sleeve gastroplastie endoscopique que nous aborderons brièvement (11). Leur principal problème actuellement reste l'absence de lignes directrices définitives sur la meilleure technique de fermeture, rendant la pratique actuelle fortement dépendante de l'expérience des endoscopistes et de la disponibilité des dispositifs.

Dans un autre domaine, plus expérimental, l'endoscopie trans-parietale a également conduit à l'émergence de techniques chirurgicales mini-invasives plus radicales. Parmi elles, le bypass exclusivement endoscopique, décrit pour la première fois par notre équipe et faisant suite au développement des anastomoses gastro-jéjunales endoscopiques (AGJ). Réalisée sur un modèle porcin, une étude pilote a démontré la faisabilité technique d'un bypass gastrique entièrement endoscopique, combinant une GJA avec une exclusion duodénale contrôlée (12). Cette technique, réalisée par voie naturelle (NOTES), a reposé sur le développement de nouveaux dispositifs en collaboration avec des équipes d'ingénieurs. Cette étude avait montré un succès technique de 100 % pour la création de l'anastomose et l'exclusion duodénale, mettant

en évidence le potentiel de cette approche, nous rapprochant d'une application clinique chez l'humain.

Dans cet article, nous analyserons les forces et les faiblesses des différentes techniques de suture, en exposant les résultats principaux d'une littérature pour le moment peu fournie, et en insistant sur la nécessité d'études comparatives rigoureuses pour établir des recommandations claires et guider le choix de la technique la plus appropriée dans chaque situation clinique spécifique. Dans une deuxième partie, nous décrirons plus en détail les étapes de développement de la procédure de bypass endoscopique et ses perspectives.

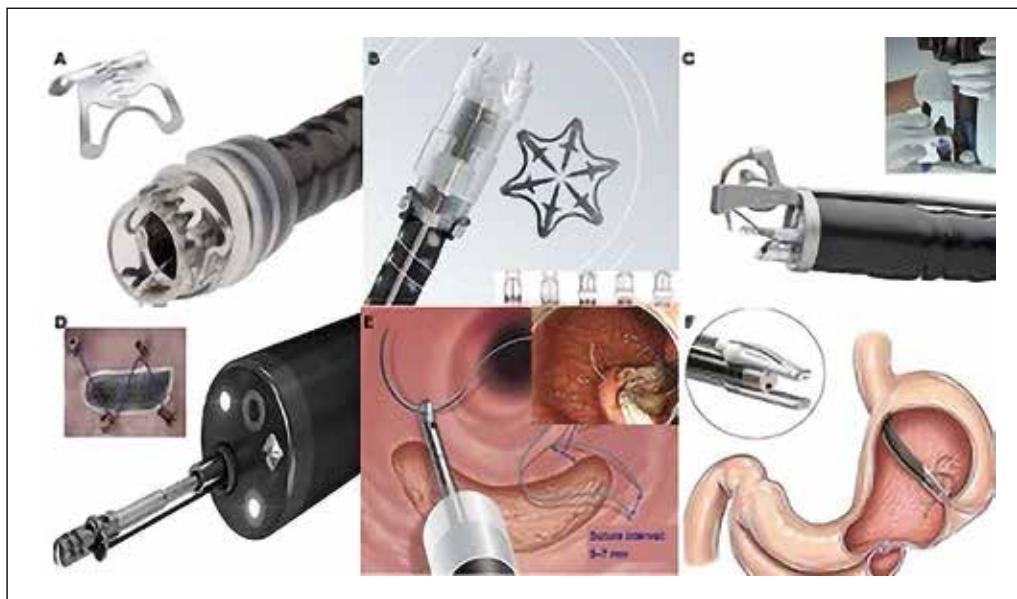
Suture endoscopique

Fermeture transmurale : dispositifs disponibles et indications

Indications principales et limites des clips TTS ou OTSC

La fermeture par suture endoscopique est indiquée pour la prévention et la gestion thérapeutique des complications telles que les perforations, les fuites et les fistules après des procédures endoscopiques complexes comme la résection

Figure 1 : Illustrations des différents systèmes de fermeture transmurale endoscopique, incluant les clips TOSC et les systèmes de suture :
A/ Clip OVESCO ; B/ clip PADLOCK, C/ Système Overstitch ; D/ X-tack ; E/ Système EHS ; F/ Système Endomina



sous-muqueuse endoscopique (ESD) ou la myotomie endoscopique perorale (POEM). L'objectif principal est d'empêcher la fuite des contenus gastro-intestinaux dans la cavité péritonéale, ce qui pourrait entraîner des complications sévères, notamment une péritonite nécessitant une intervention chirurgicale, voire une stomie. Les dispositifs de fermeture endoscopique les plus couramment utilisés incluent les clips «through-the-scope» (TTS) et les clips «over-the-scope» (OTSC), chacun ayant ses limites spécifiques (13-15).

Les clips TTS, qui sont souvent la première ligne de traitement pour les petites perforations, sont faciles à utiliser et relativement abordables, mais présentent des limites importantes, notamment lorsqu'il s'agit de fermer des brèches de grande taille ou des tissus inflammés ou nécrosés (15). Ils sont moins efficaces dans ces cas-là et peuvent se détacher spontanément, car ces clips ne peuvent saisir que la muqueuse, requérant une fermeture rigoureuse en fermeture éclair, et laissant un espace mort sous-muqueux susceptible de mener à une déhiscence après quelques jours. Les clips OTSC, conçus pour contourner certaines des limitations des TTS, permettent une fermeture complète des défauts en incorporant des couches plus profondes du tissu, comme la sous-muqueuse et la musculeuse. Il en existe deux principaux (figures 1A et 1B), les clips Ovesco® (Tubingen, Allemagne) ou les clips Padlock® (Aponos Medical Co., Kingston, USA). Leur efficacité démontrée est supérieure aux clips classiques, notamment en termes de succès clinique (13, 16). Cependant, leur utilisation nécessite le retrait et la réinsertion de l'endoscope, ce qui complique la procédure, en particulier dans des zones de l'intestin difficilement accessibles. Quant à l'application de plusieurs clips OTSC, elle reste un défi technique, tout comme leur pose dans une situation d'angulation ou de fibrose importantes. Ces limites montrent que, bien que les TTS et OTSC soient utiles dans de nombreuses situations, leur utilisation est parfois restreinte en fonction de la taille, de la localisation et de la morphologie des défauts à traiter.

Ainsi, plusieurs dispositifs de suture endoscopique ont été développés pour pallier ces limitations et offrir une fermeture plus efficace et sécurisée. Parmi eux, on trouve le système de suture OverStitch d'Apollo Endosurgery (figure 1C), le X-Tack (Boston Scientific, Malborough, USA) (figure 1D), ainsi que le dispositif Endoscopic Hand Suturing (EHS, Olympus, Tokyo Japon (9, 17, 18) (figure 1E). Nous allons aborder les différents dispositifs évoquant leurs résultats principaux, les avantages et inconvénients de chacun.

Dispositif de suture Overstitch

Le dispositif de suture endoscopique OverStitch, développé par Apollo

Endosurgery (Austin, USA) et commercialisé à présent par Boston Scientific (Malborough, USA), a été développé pour la réalisation de gastroplastie verticale dans la prise en charge de l'obésité, comme nous l'aborderons plus loin. Il est également utilisé par certaines équipes pour la fermeture des fistules, perforations et la fixation des stents. Le système OverStitch permet une suture flexible et utilise des endoscopes classiques à canal opérateur normal (2,8 mm). Dans une étude européenne multicentrique, un taux de succès technique de 99,3 % et un taux de succès clinique de 89 % ont été rapportés, démontrant l'efficacité de la fermeture des défauts muqueux et la réparation des perforations avec OverStitch. Une étude rétrospective réalisée sur 122 patients a également montré des résultats prometteurs : le taux de succès clinique à long terme était de 78,8 %, avec un taux de succès de 91,4 % pour la fixation des stents et de 93 % pour les perforations (6, 18, 19). Ces résultats témoignent de la polyvalence et de la sécurité du dispositif, bien que son efficacité pour la réparation des fuites anastomotiques reste incertaine avec un taux de succès plus limité. Sa limite principale reste cependant, à l'image des clips OTSC, qu'il faut retirer l'endoscope afin de monter le dispositif, et sa faible manœuvrabilité en cas de lumière rétrécie. En revanche, il offre l'avantage de réaliser une vraie suture transmurale, peu importe la taille du défaut.

Système X-Tack

Le dispositif de suture X-Tack (Boston Scientific, Malborough, USA), est une sorte de version simplifiée et surtout entièrement TTS du système Overstitch. Ce système innovant fonctionne en insérant des petites attaches hélicoïdales en acier à travers le canal opérateur de l'endoscope, permettant de rapprocher les tissus grâce à une suture en polypropylène. Son design permet une fermeture précise, même dans des zones difficiles d'accès, sans nécessité de retirer l'endoscope. Dans une méta-analyse de 512 patients, le taux de succès technique du dispositif était de 96 %, avec une réussite clinique primaire (fermeture sans intervention

supplémentaire) de 74,8 % et une réussite clinique globale de 95,4 %. Une autre revue systématique a révélé que l'ajout de clips au dispositif *X-Tack* améliorait le taux de fermeture complète des défauts à 95,2 %, contre 77,2 % pour *X-Tack* seul, avec un faible taux d'événements indésirables (5,4 %). En particulier, dans le contexte de la fermeture prophylactique après ESD colorectale, le taux de succès technique était de 92,7 %, le dispositif permettant de fermer efficacement les sites de résection, ce qui est souvent difficile avec des clips standards. Ces résultats soulignent la sécurité, l'efficacité et la polyvalence du *X-Tack*, bien qu'une optimisation de son utilisation et des études comparatives avec d'autres dispositifs soient encore nécessaires (9, 10, 20, 21). Son avantage majeur réside dans le fait qu'il passe dans le canal opérateur de l'endoscope, et donc permet une application immédiate, l'idée étant en général de placer le dispositif pour rapprocher les berges, puis de sécuriser la fermeture avec des clips classiques. Il peut ainsi être utilisé, peu importent la situation anatomique ou le calibre du tube digestif. En revanche, comme souvent, son efficacité reste plus faible pour les fistules en raison des berges souvent inflammatoire et/ou fibreuses, et il mérite d'être mieux évalué dans ces situations spécifiques.

Système de suture *Olympus*

Le système de suture *Olympus Endoscopic Hand-Suturing SutuArt* (EHS), fabriqué par Olympus (Tokyo, Japon), utilise un porte-aiguille flexible modifié permettant de réaliser des sutures continues pour la fermeture des sites de résection endoscopique large. Ce dispositif a été évalué dans plusieurs études pour sa faisabilité et sa sécurité, notamment après des ESD gastriques et colorectales. Une étude multicentrique pilote a montré un taux de fermeture complet de 97 % dans l'estomac, et une fermeture maintenue chez 83 % des patients au troisième jour postopératoire, ce qui a contribué à réduire les risques de saignement post-ESD même chez les patients sous traitement antithrombotique. Une autre étude portant sur la fermeture après ESD colorectale a rapporté un taux de fermeture complet de 90 % et une fermeture soutenue chez 85 % des patients, démontrant une efficacité prometteuse pour réduire les complications tardives, telles que les saignements ou perforations (8, 17). Ces résultats montrent que le système de suture *Olympus EHS* est une alternative efficace pour la fermeture de grands défauts muqueux, bien qu'il soit techniquement exigeant avec un temps de suture relativement long (après une procédure longue elle aussi), requiert le retrait de l'endoscope et impose une courbe d'apprentissage non négligeable pour le maîtriser.

Clips de suture *Mantis*

Le clip *Mantis*, récemment développé par Boston Scientific (Malborough, USA), est un clip TTS innovant conçu pour la fermeture après une résection endoscopique large ou transmurale. Ce clip de 11 mm d'ouverture, seulement, se distingue par ses griffes d'ancre profondes, qui permettent de saisir fermement les bords du défaut et de les rapprocher sans risque de dérapage y compris en réouvrant le clip. Ainsi, la technique de pose est un peu différente puisqu'on va pouvoir saisir une berge, fermer le clip, se rapprocher de la berge opposée, le rouvrir sans perdre le tissu qui sera ancré dans un des mors, et enfin fermer, rapprochant ainsi les deux berges. Pour l'instant, uniquement quelques *case-report* ont été publiés, mais sa capacité à saisir les tissus sans qu'ils glissent en fait une option très prometteuse, avec une force

de préhension robuste et une apposition efficace et probablement plus durable que des clips classiques (22-24).

Sleeve gastroplastie

En parallèle de la fermeture endoscopique pure, on se doit de rappeler que la principale application actuelle de la suture endoscopique reste à visée bariatrique. Ainsi, la sleeve gastroplastie endoscopique (ESG) est une technique bariatrique endoscopique mini-invasive, développée comme une alternative à la chirurgie bariatrique traditionnelle pour le traitement de l'obésité de classe I et II. Les deux dispositifs principaux utilisés pour réaliser cette procédure sont le système *OverStitch*® (Apollo Endosurgery, Austin ; Boston Scientific, Malborough, USA) et le système *Endomina*® (Endo Tools Therapeutics, Bruxelles, Belgique) (figure 1F). Ces dispositifs permettent une suture endoscopique à pleine épaisseur qui réduit la capacité gastrique, limitant ainsi la quantité de nourriture ingérée et augmentant la sensation de satiété. Nous allons aborder succinctement les principaux résultats en termes de perte de poids, et leur place dans la stratégie de prise en charge de l'obésité.

Deux études randomisées importantes ont évalué l'efficacité de cette approche. La première, menée par Huberty et al., a comparé l'ESG réalisée avec le système *Endomina*® en combinaison avec une modification du mode de vie, à une simple modification du mode de vie chez des patients obèses. À 6 mois, la perte d'excès de poids (EWL) était significativement plus élevée dans le groupe ESG (38,6 %) comparé au groupe témoin (13,4 %, $p < 0,001$). Point majeur, après un crossover réalisé à 6 mois, cette perte de poids était également retrouvée dans le groupe qui a bénéficié de la sleeve endoscopique dans un second temps. De plus, une amélioration significative de la qualité de vie a été observée dans le groupe ESG, sans événements indésirables graves liés à la procédure ou aux dispositifs (25). La deuxième étude (étude MERIT) était une étude multicentrique randomisée menée aux États-Unis, comparant l'ESG avec des modifications du mode de vie à des modifications du mode de vie seules. Les résultats à 52 semaines ont montré une perte moyenne d'EWL de 49,2 % dans le groupe ESG, contre seulement 3,2 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$). À 104 semaines, 68 % des participants du groupe ESG avaient maintenu une perte de poids d'au moins 25 % d'EWL. En outre, l'ESG a été associée à une amélioration des comorbidités métaboliques chez 80 % des participants, avec un taux d'événements indésirables graves faible (2 %) et sans mortalité (26).

Dans la littérature globale, les résultats de l'ESG sont cohérents avec les résultats des études randomisées. Une méta-analyse incluant 1 859 patients a montré une perte moyenne de poids total (TWL) de 14,86 % à 6 mois, de 16,43 % à 12 mois, et de 20,01 % à 24 mois. Le taux d'événements indésirables graves était faible, autour de 2,26 %, avec des effets indésirables tels que des saignements gastro-intestinaux et des collections de liquide péri-gastrique, mais aucun cas de mortalité n'a été rapporté. Ces données confirment que l'ESG est une option sûre et efficace pour les patients qui ne sont pas éligibles à la chirurgie bariatrique ou qui préfèrent une approche moins invasive (11, 27).

Très récemment, des recommandations communes aux sociétés américaines (ASGE) et européennes (ESGE) d'endoscopie ont précisé les indications de l'ESG, sa place dans

la thérapeutique de l'obésité, ainsi que les considérations liées à la formation des praticiens (28). Ainsi, elle est indiquée pour les patients obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², ou avec un IMC de 27 à 29,9 kg/m² accompagné d'au moins une comorbidité liée à l'obésité. Elle est recommandée en association avec une modification du mode de vie (alimentation, activité physique) pour des résultats optimaux. Elle représente aussi une option non invasive pour les patients qui ne peuvent ou ne souhaitent pas subir une chirurgie bariatrique. Sur le plan de la formation, l'ASGE et l'ESGE insistent sur l'importance d'une formation rigoureuse des endoscopistes, idéalement dans des centres de référence et sous la supervision de formateurs expérimentés, afin de garantir la sécurité et l'efficacité de la procédure. Il s'agit là d'une des applications les plus abouties et validées scientifiquement de la suture endoscopique en général.

Bypass endoscopique : où en est-on en 2025 ?

Procédures évaluées chez l'homme

Le développement d'un bypass entièrement réalisé par voie endoscopique, sans incision chirurgicale, représente un enjeu majeur dans la prise en charge de l'obésité, une pathologie chronique en constante augmentation à travers le monde. Cette approche vise à offrir une alternative moins invasive aux interventions bariatriques traditionnelles telles que le bypass Roux-en-Y, tout en préservant leur efficacité en termes de perte de poids et d'amélioration des comorbidités métaboliques, comme le diabète de type 2.

À ce jour, 3 techniques de bypass endoscopique, sans modification anatomique, ont déjà été proposées chez l'homme : le *Gastroduodenal Bypass - ValenTx, Inc. (Carpinteria, USA)*, *Duodenal-Jejunal Bypass - EndoBarrier (GI Dynamics™, Boston, USA)* et le *Incisionless Magnetic Anastomotic System (IMAS, GI Windows Inc., Bridgewater, USA)* (29). Elles ont démontré des résultats prometteurs dans des études préliminaires, en particulier en termes de réduction de poids et de contrôle glycémique. Cependant, des obstacles importants tels que la faisabilité technique, des complications parfois sévères (abcès hépatiques, détachement des dispositifs) et des effets secondaires (diarrhées fréquentes) doivent encore être surmontés avant une adoption clinique généralisée.

Parmi ces trois techniques de bypass endoscopique, deux sont en réalité des

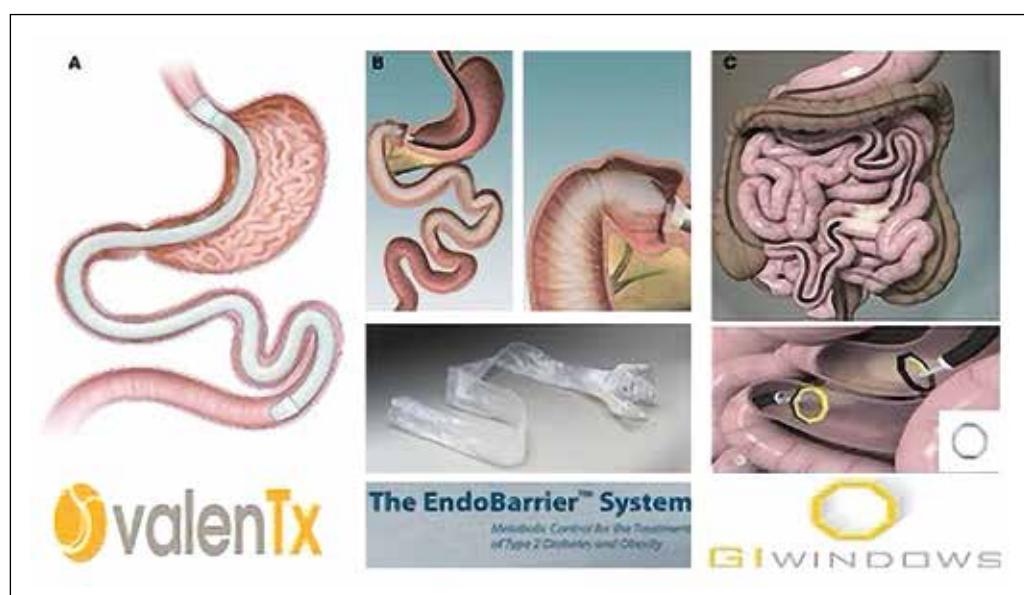
exclusions duodéno-jéjunales par couverture de la muqueuse, la 3^e étant une dérivation par anastomose magnétique jéuno-iléale. Le *Gastroduodenal Bypass* (figure 2A), utilisant le système *Valent-X*, consiste en un manchon fluoropolymère de 120 cm ancré au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, visant à détourner les aliments vers le jejunum. Une étude menée sur 13 patients a montré une perte d'excès de poids (EWL) moyenne de 35,9 % à un an (30). Cependant, des cas de détachement partiel du dispositif ont été observés, compromettant son efficacité. De plus, le dispositif n'est pas encore approuvé par la FDA ni marqué CE, ce qui limite son adoption clinique.

L'*EndoBarrier®* (figure 2B) est un tube souple de 60 cm recouvert de téflon, placé endoscopiquement et sous contrôle scopique, pour imiter un bypass duodéno-jéjunal. Bien que les résultats initiaux aient montré des améliorations significatives du poids et du contrôle glycémique, l'incidence élevée d'abcès hépatiques sur des patients aux États-Unis a conduit à la suspension de l'approbation de ce dispositif par la FDA et à la perte du marquage CE. Cette complication majeure reste un obstacle à l'intégration de l'*EndoBarrier®* dans la pratique clinique, bien que de nouveaux essais soient en cours pour évaluer la sécurité du dispositif, qui était tout de même très prometteur (31).

Enfin, l'*IMAS* (figure 2C) utilise deux aimants octogonaux pour créer une anastomose entre le jejunum proximal et l'iléon terminal sans incision chirurgicale. Une étude pilote a montré une perte de poids totale de 14,6 % à un an, avec une réduction de l'HbA1c chez les patients diabétiques (32). Toutefois, l'anastomose créée est irréversible, et plusieurs patients ont signalé des épisodes de diarrhée fréquente, soulevant des préoccupations quant aux effets indésirables à long terme, en particulier ceux liés à la malabsorption. De plus, la mise en place nécessite une double entéroscopie, dont le succès technique n'est pas garanti et qui n'est pas dénuée de risque.

Figure 2 : Illustrations des 3 dispositifs testés sur l'homme dans le but de réaliser un bypass duodéno-jéjunal :

A/ Sleeve oeso-gastro-duodénale, Valent-X ; B/ Jupe duodénojéjunale Endobarrier ; C/ Dispositif IMAS (aimants jéjuno-iléaux)



D'ailleurs, aucune étude n'a suivi cette étude préliminaire qui commence à dater.

Ces résultats montrent que, bien que ces techniques de bypass endoscopique aient le potentiel de devenir des alternatives aux chirurgies classiques, des problèmes de sécurité et de fiabilité doivent être résolus avant leur diffusion à grande échelle. La poursuite des recherches pour optimiser la sécurité et l'efficacité de ces dispositifs est essentielle pour faire de cette approche une alternative viable et accessible dans la lutte contre l'obésité.

Développement d'un bypass expérimental avec anastomose et exclusion duodénale

Le développement d'un bypass endoscopique complet avec les mêmes caractéristiques que celui réalisé en chirurgie reste donc un objectif en endoscopie interventionnelle. Ce processus a néanmoins été publié chez l'animal, après avoir suivi une série d'étapes cruciales et nécessité un abord par endoscopie transluminale par voie naturelle (NOTES). La première étape fut ainsi de créer une anastomose gastro-jéjunale (GJA) fiable de manière totalement endoscopique, en se passant des techniques chirurgicales classiques impliquant des incisions abdominales. Ainsi, la réalisation de GJA par voie échoendoscopique, décrit pour la première fois en 2013 (33, 34) sur l'homme, est maintenant devenue courante pour les obstructions digestives malignes et s'étend de plus en plus aux indications bénignes.

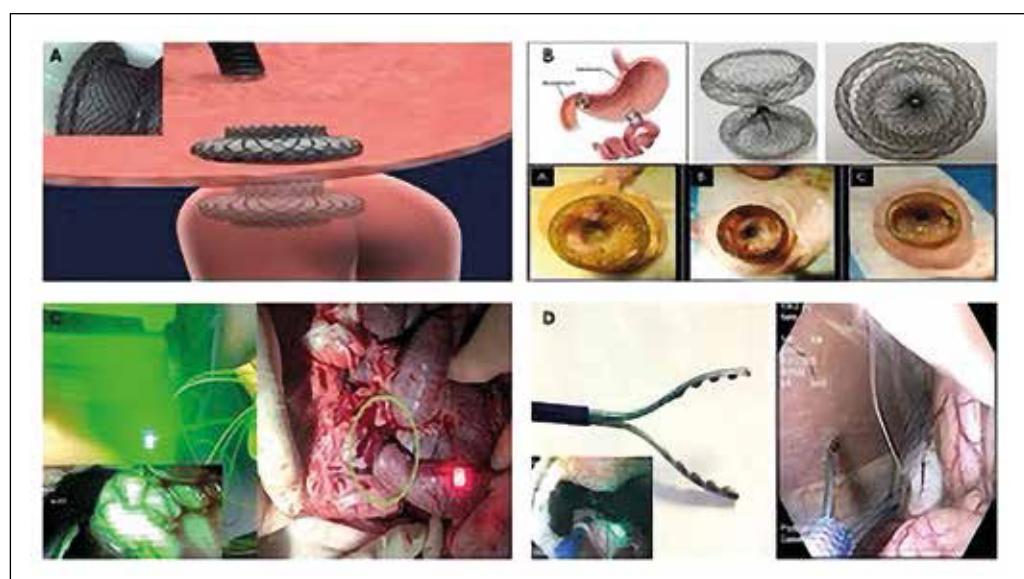
Ensuite, le concept de bypass endoscopique exclusif a pu être testé sur des modèles porcins, afin de déterminer la faisabilité et la sécurité de cette approche. Les étapes chronologiques suivantes du développement ont requis la création d'une prothèse d'apposition biconcave pour GJA (figure 3A) et le dispositif d'exclusion duodénale (DED) pour l'occlusion pylorique (figure 3B). Ce dernier a été conçu pour induire un effet de dérivation similaire à celui obtenu avec le bypass gastrique Roux-en-Y. Les dispositifs ont été progressivement améliorés pour assurer une meilleure fixation et réduire le risque de migration. Ensuite, un cathéter lumineux gradué a été développé pour mesurer la longueur de la dérivation jéjunale (figure 3C) ainsi qu'une pince dédiée atraumatique (figure 3D) pour la manipulation du jéjunum, ce qui a permis une précision accrue dans la réalisation de l'anastomose gastro-jéjunale et dans la mesure de l'anse bypassée. Au terme de ce développement, nous avons pu publier sur une première étude animale le premier bypass endoscopique complet, avec un succès technique de 100 % et une dérivation d'anse de 1 m50, à l'image de celle obtenue en chirurgie (12).

La procédure de bypass endoscopique se déroule en plusieurs étapes clés : d'abord, une incision pariétale gastrique est réalisée à l'aide d'un couteau, suivie de l'accès à la cavité péritonéale avec l'endoscope et du repérage et de la préhension de la boucle jéjunale à l'aide d'une pince dédiée. Ensuite, une LAMS est insérée pour créer l'AGJ, et une occlusion pylorique est effectuée à l'aide du dispositif DED pour empêcher le passage du contenu gastrique vers le duodénum. Ces étapes permettent de créer un court-circuit du flux alimentaire, favorisant la perte de poids et améliorant le métabolisme des patients (35).

Les études animales consécutivement menées sur des modèles porcins ont montré un succès technique de 100 % pour la création de l'AGJ et l'occlusion pylorique, démontrant la faisabilité et la sécurité de cette nouvelle approche. Les résultats ont aussi révélé des données prometteuses en matière de perte pondérale chez les modèles animaux. Ces études ont été menées sur des porcs obèses (Yucatan), et les résultats ont été évalués sur une période allant de 14 à 38 semaines après la procédure. Les animaux ayant reçu un bypass gastro-jéjunal endoscopique avec exclusion duodénale ont présenté une perte de poids significative par rapport aux groupes témoins. Dans une étude prospective de 14 semaines, les porcs ont perdu en moyenne 10,5 % de leur poids total initial, alors que les animaux témoins n'ont pas présenté de perte significative, gagnant même 1,6 % de leur poids initial. Une autre étude sur une période de suivi de 38 semaines a montré que les animaux ayant subi le bypass endoscopique présentaient un gain de poids bien inférieur au poids attendu en fonction de leur âge (35, 36). Les résultats ont également indiqué une perte de poids progressive et un contrôle efficace de la prise de poids par rapport aux animaux témoins, soulignant l'efficacité métabolique de la procédure. La faisabilité de la conversion du bypass endoscopique vers des techniques chirurgicales plus classiques telles que le bypass Roux-en-Y et la sleeve gastrectomie a été également

Figure 3 : Photos des 4 principaux dispositifs développés pour la création d'un modèle de bypass endoscopique exclusif avec mesure de la longueur de l'anse jéjunale et exclusion duodénale :

A/ Prothèse d'apposition lumineuse biconcave ; B/ Prothèse d'exclusion duodénale avec macropsie à 1 mois ; C/ Cathéter lumineux gradué repérable par voie péritonéale ; D/ Pince de préhension atraumatique



étudiée. Une étude pilote a été menée pour évaluer cette possibilité. Dans cette étude, quatre porcs ont été traités par une procédure de bypass endoscopique, puis ont été randomisés à la 8^e semaine pour subir soit un RYGB soit une sleeve gastrectomie. À la fin des 12 semaines de suivi, tous les animaux étaient en bonne santé et la conversion chirurgicale fut réalisée avec succès, sans complications majeures telles que des fuites anastomotiques, des fistules, ou des inflammations locales ou péritonéales (37). Ces résultats ouvrent la voie à une adoption plus large de cette technologie chez les patients, en offrant à la fois une approche initiale moins invasive et la possibilité d'une intervention chirurgicale plus radicale si les besoins cliniques l'exigent.

À noter que deux autres équipes ont tenté de développer des approches pour réaliser un bypass endoscopique, mais elles ont rencontré des limitations notables dans la conception et la réalisation de leurs procédures. La 1^{re} équipe a réalisé un bypass gastrique à une anastomose endoscopique par NOTES sur des modèles porcins. Cette étude a utilisé une LAMS pour créer une GJA et a fermé le pylore à l'aide du système *OverStitch*. Cependant, la longueur de l'anse jéjunale était limitée, avec une longueur moyenne de 98 cm, insuffisante pour obtenir un effet de malabsorption durable. En outre, la fermeture du pylore par suture a montré une efficacité incertaine à long terme, car aucune abrasion préalable n'a été réalisée, ce qui rend la durabilité de la fermeture moins fiable et potentiellement réversible de manière non intentionnelle (38). La 2^{re} équipe a développé un bypass avec une GJA réalisée sous échoendoscopie, également sur des modèles porcins. Cependant, la longueur de l'anse jéjunale contournée était relativement courte également (en moyenne 92,5 cm). De plus, la fermeture du pylore était réalisée avec une seule suture continue, pouvant compromettre la solidité de la fermeture (39).

Néanmoins, grâce aux résultats obtenus par notre équipe sur les modèles animaux, le passage à l'homme peut être désormais envisagé comme une prochaine étape imminente, une fois le matériel finalisé et manufacturé, visant à offrir une alternative moins invasive aux patients qui ne peuvent pas être opérés par les méthodes chirurgicales classiques.

Conclusions

En conclusion, l'innovation en endoscopie digestive a conduit à des avancées significatives dans le développement de dispositifs de suture et de fermeture transmurale. Les limites des clips classiques, comme les TTS et OTSC, ont été progressivement surmontées par l'introduction de systèmes de suture plus avancés, tels que l'*OverStitch*, le *X-Tack* et le *Olympus EHS*. Ces dispositifs offrent des solutions plus fiables et polyvalentes, adaptées à des situations anatomiques complexes, permettant une fermeture efficace et durable des défauts gastro-intestinaux. Cependant, la nécessité de recommandations claires et la dépendance à l'expérience des opérateurs soulignent l'importance de la formation des endoscopistes et d'une standardisation des pratiques. Ces nouvelles technologies, en association avec des approches mini-invasives comme la sleeve gastoplastie endoscopique, représentent un tournant dans la prise en charge des patients, ont permis aussi le développement de

procédures bariatriques endoscopiques. Dans cette trajectoire, le développement du bypass exclusivement endoscopique, bien que restant surtout animal, est particulièrement prometteur. Les résultats préliminaires montrent une faisabilité technique et une efficacité encourageante, rendant le passage à l'homme de plus en plus proche. Cette perspective ouvre la voie à des options thérapeutiques moins invasives pour les patients qui ne peuvent ou ne souhaitent pas subir une chirurgie bariatrique classique.

Références

1. Niu C, Zhang J, Farooq U, et al. Endoscopic suturing for mucosal defect closure following endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. Epub ahead of print 9 October 2024. DOI: 10.1055/a-2411-8724.
2. Siddharthan R, Marcello P. Assessment and Techniques for Endoscopic Closure. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2023; 37: 302–308.
3. Nomura T, Sugimoto S, Temma T, et al. Suturing techniques with endoscopic clips and special devices after endoscopic resection. *Digestive Endoscopy* 2023; 35: 287–301.
4. Papaefthymiou A, Norton B, Telesse A, et al. Endoscopic suturing and clipping devices for defects in the GI tract. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*; 70. Epub ahead of print 1 June 2024. DOI: 10.1016/j.bpg.2024.101915.
5. Successful closure of gastric wall defect after endoscopic full-thickness resection using novel anchor pronged clips: a case report. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1038/s41598.
6. Maselli R, Palma R, Traina M, et al. Endoscopic suturing for GI applications: initial results from a prospective multicenter European registry. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 780–786.
7. Sharaiha RZ, Kumta NA, DeFilippis EM, et al. A large multicenter experience with endoscopic suturing for management of gastrointestinal defects and stent anchorage in 122 patients: A retrospective review. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016; 50: 388–392.
8. Uozumi T, Abe S, Mizuguchi Y, et al. Endoscopic hand suturing using a modified through-the-scope needle holder for mucosal closure after colorectal endoscopic submucosal dissection: Prospective multicenter study (with video). *Digestive Endoscopy*. Epub ahead of print 1 November 2024. DOI: 10.1111/den.14808.
9. Canakis A, Deliwala SS, Frohlinger M, et al. Endoscopic outcomes using a novel through-the-scope tack and suture system for gastrointestinal defect closure: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1055/a-2284-7334.
10. Farha J, Ramberan H, Aihara H, et al. A novel through-the-scope helix tack-and-suture device for mucosal defect closure following colorectal endoscopic submucosal dissection: A multicenter study. *Endoscopy* 2022; 55: 571–577.
11. Dayyeh BKA, Stier C, Alqahtani A, et al. IFSO Bariatric Endoscopy Committee Evidence-Based Review and Position Statement on Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Obesity Management. *Obes Surg*. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1007/s11695-024-07510-z.
12. Gonzalez JM, Ouazzani S, Monino L, et al. First fully endoscopic metabolic procedure with NOTES gastrojejunostomy, controlled bypass length and duodenal exclusion: a 9-month porcine study. *Sci Rep*; 12. Epub ahead of print 1 December 2022. DOI: 10.1038/s41598-021-02921-9.
13. Bartell N, Bittner K, Kaul V, et al. Clinical efficacy of the over-the-scope clip device: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 3495–3516.

14. Chandrasekar VT, Desai M, Aziz M, et al. Efficacy and safety of over-the-scope clips for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 941–949.
15. Hustak R. How to close mucosal incisions? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 71. Epub ahead of print 1 August 2024. DOI: 10.1016/J.BPG.2024.101938.
16. Iabichino G, Eusebi LH, Palamara MA, et al. Performance of the over-the-scope clip system in the endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal perforations and post-surgical leaks and fistulas. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018; 64: 75–83.
17. Goto O, Oyama T, Ono H, et al. Endoscopic hand-suturing is feasible, safe, and may reduce bleeding risk after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1195–1202.
18. Sharaiha RZ, Kumta NA, DeFilippis EM, et al. A Large Multicenter Experience With Endoscopic Suturing for Management of Gastrointestinal Defects and Stent Anchorage in 122 Patients: A Retrospective Review. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 388–392.
19. Jin D, Xu M, Huang K, et al. The efficacy and long-term outcomes of endoscopic full-thickness suturing for chronic gastrointestinal fistulas with an Overstitch device: is it a durable closure? *Surg Endosc* 2022; 36: 1347–1354.
20. Aziz M, Haghbin H, Gangwani MK, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Through-the-Scope Suture System for Gastrointestinal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002019.
21. Zhang LY, Bejjani M, Ghandoor B, et al. Endoscopic through-the-scope suturing. *VideoGIE* 2022; 7: 46–51.
22. Mizutani H, Tsuji Y, Hisada H, et al. Successful closure of gastric wall defect after endoscopic full-thickness resection using novel anchor pronged clips: a case report. *Endoscopy* 2023; 55: E1234–E1235.
23. Okimoto K, Matsumura T, Matsusaka K, et al. Successful closure of large mucosal defect with novel anchor-pronged clip after gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2024; 56: E534–E535.
24. Shiomi D, Tanabe M, Uragami N, et al. Clinical utility of a novel anchor pronged clip for mucosal defect closure after colorectal endoscopic submucosal dissection (with video). *Endosc Int Open* 2024; 12: E1127–E1133.
25. Huberty V, Boskoski I, Bove V, et al. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: Short-term efficacy in a controlled randomised trial. *Gut* 2021; 70: 1479–1485.
26. Abu Dayyeh BK, Bazerbachi F, Vargas EJ, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty for treatment of class 1 and 2 obesity (MERIT): a prospective, multicentre, randomised trial. *The Lancet* 2022; 400: 441–451.
27. Singh S, Hourneaux de Moura DT, Khan A, et al. Safety and efficacy of endoscopic sleeve gastroplasty worldwide for treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2020; 16: 340–351.
28. Jirapinyo P, Hadefi A, Thompson CC, 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: 867–885.e64.
29. Mauro A, Lusetti F, Scalvini D, et al. A Comprehensive Review on Bariatric Endoscopy: Where We Are Now and Where We Are Going. *Medicina (Lithuania)*; 59. Epub ahead of print 1 March 2023. DOI: 10.3390/medicina59030636.
30. Sandler BJ, Rumbaut R, Swain CP, et al. One-year human experience with a novel endoluminal, endoscopic gastric bypass sleeve for morbid obesity. *Surg Endosc* 2015; 29: 3298–3303.
31. Chen W, Feng J, Dong S, et al. Efficacy and safety of duodenal-jejunal bypass liner for obesity and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*; 25. Epub ahead of print 1 November 2024. DOI: 10.1111/OBR.13812.
32. Machytka E, Bužga M, Zonca P, et al. Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim results in patients with obesity and diabetes. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 904–912.
33. Barthet M, Bimmoeller KF, Vanbiervliet G, et al. Natural orifice transluminal endoscopic surgery gastroenterostomy with a biflanged lumen-apposing stent: First clinical experience (with videos). *Gastrointest Endosc*; 81. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.039.
34. Vanbiervliet G, Gonzalez JM, Bonin EA, et al. Gastrojejunal anastomosis exclusively using the 'nOTES' technique in live pigs: A feasibility and reliability study. *Surg Innov* 2014; 21: 409–418.
35. Gonzalez JM, Ouazzani S, Berdah S, et al. Feasibility of a new bariatric fully endoscopic duodenal-jejunal bypass: a pilot study in adult obese pigs. *Sci Rep*; 12. Epub ahead of print 1 December 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-24614-7.
36. Ouazzani S, Monino L, Beyer-Berjot L, et al. Efficacy of endoscopic gastrojejunal bypass in obese Yucatan pigs: a comparative animal study. *BMC Gastroenterol*; 23. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/s12876-023-03000-1.
37. Gonzalez JM, Duconseil P, Ouazzani S, et al. Feasibility of Conversion of a New Bariatric Fully Endoscopic Bypass Procedure to Bariatric Surgery: a Porcine Pilot Study. *Obes Surg* 2022; 32: 2280–2288.
38. Lim CH, Lee ZJ, Yeung B, et al. Natural orifice transluminal endoscopic one-anastomosis gastric bypass: a feasibility study using porcine model. *Surg Endosc* 2021; 35: 5842–5851.
39. Kadkhodayan K, Viana A, Singh S, et al. Ultrasound Assisted Endoscopic Gastric Bypass (USA-EGB): a potential endoscopic alternative to surgical bypass, a pre-clinical proof of concept study. *Endosc Int Open* 2023; 11: E581–E587.

5

Les cinq points forts

- L'évolution interventionnelle de l'endoscopie avec la notion de « troisième espace » a induit le développement de systèmes de suture pour refermer la paroi digestive.
- Les clips TTS ou OTSC sont efficaces en 1^{re} ligne mais conservent des limites spécifiques, notamment pour les brèches de grande taille ou dans des zones difficiles d'accès.
- Les applications actuelles des dispositifs de suture endoscopique sont la sleeve gastroplastie et la fermeture des fistules ou de larges défauts après résection avec une efficacité supérieure aux clips.
- Le développement plus récent de dispositif de suture TTS va permettre une utilisation plus systématique pour prévenir les complications post résection telles que les hémorragies ou perforations.
- Le bypass endoscopique exclusif est de plus en plus abouti avec plusieurs études de validation expérimentale et s'approche d'une application chez l'homme.



Innovation en hépatologie : Thrombose portale chronique compliquée, pourquoi ne pas recanaliser ?

 **Louis d'ALTEROCHE**

 Service d'Hépato-Gastroentérologie - Hôpital Trousseau – CHRU de Tours - Avenue de la République – 37170 Chambray-lès-Tours (France)
 l.dalteroche@chu-tours.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications de la recanalisation
- Connaître l'évaluation pré-thérapeutique et les contre-indications
- Connaître les modalités pratiques
- Connaître les complications et la surveillance post-interventionnelle

LIENS D'INTÉRÊT

Gore, BD : orateur, essais cliniques

MOTS-CLÉS

Thrombose porte chronique ; cavernome ; recanalisation

ABRÉVIATIONS

HTP : hypertension portale

TP : thrombose porte

MVPS : maladie veineuse porto sinusoïdale

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

Introduction

Une thrombose porte (TP) est dite chronique quand elle est découverte soit à un stade où sont déjà présentes des collatérales (cavernome), soit quand on dispose d'une imagerie antérieure ou d'un événement clinique qui permette de la dater de plusieurs mois. Un délai de 6 mois est souvent requis pour parler de chronicité au décours d'une thrombose aiguë traitée par anticoagulant car il est illusoire d'espérer une reperméabilisation au-delà cette date (1).

La TP peut être observée dans 3 grands types de situations, parfois intriquées : 1) les cirrhoses, quelle qu'en soit l'étiologie, 2) des états thrombophiliques (syndrome myéloprolifératifs et anomalies de la coagulation), sans ou avec hépatopathie non cirrhotique comme les maladies veineuses porto sinusoïdales (MVPS) ou le syndrome de Budd-Chiari, 3) secondaires à des causes locales, infectieuses (sepsis abdominal de tout type), inflammatoires (pancréatite), post-opératoires ou néoplasiques (1).

Même si la TP chronique non tumorale (les TP tumorales ne relevant pas d'une recanalisation ne seront pas abordées dans ce chapitre) peut être définie aisément par l'obstruction

du tronc porte par un caillot cruorique, il en existe finalement d'assez nombreuses formes, souvent mélangées au sein des cohortes rapportées. Elles peuvent être partielles ou complètes, fixées ou avec une extension récente, avec ou sans cavernome, survenant sur foie sain ou sur foie d'hépatopathie chronique. Pour comparer ces TP, il existe plusieurs types de classifications, tantôt descriptives, tantôt plus fonctionnelles, proposées en fonctions du contexte thérapeutique. La classification de Yerdel (figure 1), plutôt utilisée par les chirurgiens transplantateurs hépatiques, tient compte du degré de thrombose et de son extension vers la veine mésentérique supérieure (2), alors que d'autres intègrent la nature de la maladie sous-jacente, cirrhotique ou non cirrhotique (classification de Sarin) (3), ou l'existence de collatérales qui complexifient les gestes de recanalisation (classification de Jamieson ou Charco) (4, 5). Enfin d'autres classifications sont dédiées aux thromboses sur foie non cirrhotique, se focalisant sur la rarefaction des voies portales intrahépatiques (6) (figure 2). Les TP chroniques sont de façon générale anatomiquement plus simples sur foie de cirrhose puisque partielles dans 70 % des cas (7), alors qu'en dehors de la cirrhose elles obstruent complètement le tronc porte et/ou ses branches dans plus de 80 % des cas (8). L'AASLD et Baveno VII ont recommandé d'utiliser la classification de Yerdel dans le cadre de la TH et celle de Marot pour la radiologie interventionnelle (9).

Figure 1 : Classification des thromboses portes chroniques selon Yerdel (2)

	Occlusion portale	Extension à la VMS
Grade 1	< 50%	Nulle ou limitée
Grade 2	50-100%	Nulle ou limitée
Grade 3	100%	Proximale
Grade 4	100%	Distale

VMS : veine mésentérique supérieure

Figure 2 : Classification des thromboses portes chroniques non cirrhotiques selon Marot (6)

Extension intrahépatique		
	Type 1	Tronc porte et éventuellement branches droites et gauches
	Type 2	Branches segmentaires
	Type 3	Branches distales

Ces TP peuvent être asymptomatiques, de découverte fortuite, ou se manifester par des signes d'hypertension portale (HTP) (saignements variqueux œsophagiens, gastriques ou ectopiques, biliopathie portale), ou d'hypersplénisme avec thrombopénie (1).

Modalités pratiques de la recanalisation portale

Il s'agit de procédures de radiologie interventionnelle souvent longues et complexes (2 heures en moyenne par voie transjugulaire exclusive + 1 à 2 heures si une autre voie d'abord est nécessaire). Il est donc important de se mettre dans des conditions techniques optimales réunissant une salle de radiologie interventionnelle moderne, une équipe expérimentée (anesthésiste, manipulateurs, radiologues ou hépatologues interventionnels), travaillant idéalement au sein d'un centre de transplantation. Dans les cas justifiant un abord mésentérique, la participation d'un chirurgien digestif est requise et la conformation de la salle de radiologie doit être compatible avec un abord chirurgical.

La procédure elle-même se déroule en 4 temps :

1) L'abord splanchnique, d'aval par voie transjugulaire ou transhépatique, ou d'amont par voie transsplénique ou transmésentérique.

L'abord transjugulaire est similaire à celui de tout TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) avec ponction jugulaire sous écho, mise en place d'un introducteur jugulaire, cathétérisme sous scopie de la veine sus hépatique droite, ponction du parenchyme hépatique à l'aiguille de Colapinto proche de l'ostium cave en visant sous échographie le résidu de branche porte droite.

L'abord transhépatique se fait par ponction échoguidée d'un vaisseau porte en général dans les segments V ou VIII.

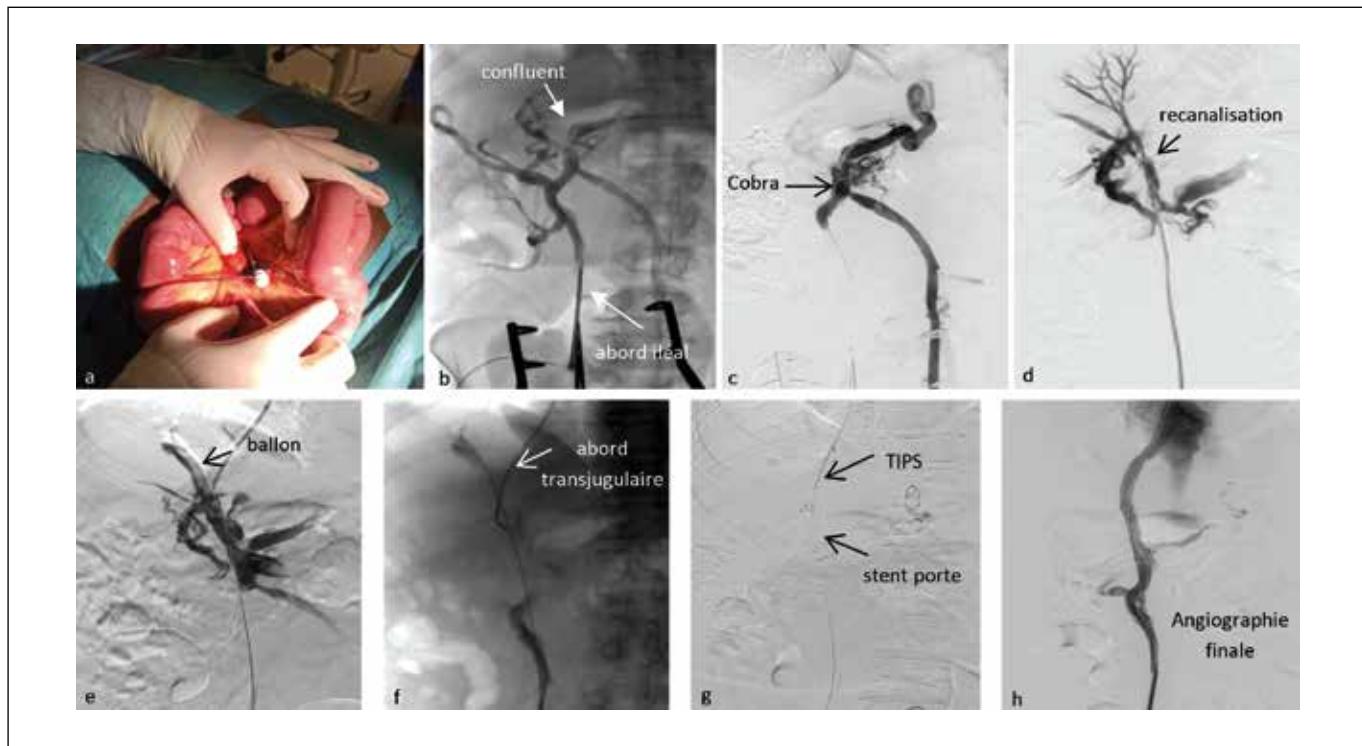
L'abord transsplénique se fait par ponction transpariétaire directe échoguidée d'une veine splénique intraparenchymateuse, angiographie de l'axe spléno portal puis mise en place prudente d'un introducteur sur fil-guide (10).

L'abord transmésentérique se fait au cours d'une mini laparotomie qui permet de retrouver une veine iléale et d'y insérer un introducteur de 9 fr. afin d'amener un cathéter jusqu'au pied de la thrombose mésentérique.

2) Le franchissement de la thrombose, en ayant l'obsession de retrouver un trajet au sein du vestige porte et non pas dans des collatérales. Cette phase fait appel à des sondes angulées, le plus souvent de type Cobra de 4 ou 5 fr, que l'on avance pas à pas au sein du vestige porte en alternant des sondages du trajet avec des guides souples de type Terumo® ou Advantage® et des injections de sérum hépariné et de produit de contraste. La sonde est donc avancée très progressivement et prudemment à travers la thrombose jusqu'à ce que l'on retrouve un flux de lavage, porte ou mésentérique selon le sens de la recanalisation.

3) La restauration d'un flux porte ou d'un diamètre porte satisfaisant (si possible supérieur à 5 ou 6 mm) avec des parois les plus parallèles possible et le moins possible de thrombi résiduels. Une dose de charge d'héparine est injectée par voie périphérique avant de réaliser des manœuvres de fragmentation du thrombus (en mobilisant une sonde angulée en tous sens au sein de la thrombose), d'écrasement (dilatation au ballonnet de 6 à 10 mm), et de thromboaspiration avec une gaine armée de 10 fr. Des machines de thromboaspiration mécanique et des thrombolyses chimiques sont utilisées à ce stade par quelques équipes (11).

Figure 3 : Exemple de recanalisation portale d'un cavernome par voie transmésentérique



- a) Mise en place d'un introducteur dans une veine iléale par abord mésentérique ;
- b) Opacification du réseau mésentérique depuis l'introducteur iléal qui permet de repérer le confluent splénomésaraïque ;
- c) Sonde Cobra amenée en regard du confluent splénomésaraïque ;
- d) Recanalisation du réseau porte jusqu'en intrahépatique ;
- e) Dilatation au ballon de la branche portale droite ;
- f) Ponction de la branche droite reperméabilisée depuis l'abord transjugulaire ;
- g) Insertion d'un stent porte en amont du TIPS ;
- h) Angiographie finale confirmant la reperméabilisation.

4) La pérennisation du flux, qui doit se faire par la mise en place d'un TIPS lorsqu'il existe un gradient porto-sus hépatique. Depuis l'abord jugulaire, l'aiguille à ponction visera soit le flux porte s'il est à nouveau identifiable en écho après recanalisation, soit directement le ballon sous scopie (12) ou une anse ouverte (13) dans la branche porte droite de façon à récupérer et positionner un fil guide depuis l'abord jugulaire jusqu'en amont de la sténose et placer ensuite correctement le TIPS. Si, sous l'effet de siphonage du TIPS, le flux porte semble satisfaisant, on acceptera de laisser en place quelques thrombi résiduels sans stenter le tronc porte, ou, si le stent est jugé indispensable, en essayant de préserver au moins 2 cm de tronc porte libre pour ne pas compliquer une anastomose porte ultérieure chez les candidats à la TH (10). À l'inverse, pour les TP de cause locale, la mise en place d'un TIPS n'est pas indispensable en l'absence de gradient porto sus hépatique et la mise en place d'un stent porte est souvent préférable du fait des forces de compression extrinsèque (fibrose post-op ou néoplasie pancréatique) (6, 14).

Il est également parfois réalisé, selon le choix de l'opérateur, des gestes complémentaires d'occlusion variqueuse qui visent (de façon non démontrée) à réduire le risque hémorragique et améliorer le flux porte (14, 15). En fin de procédure, et en cas d'abord transhépatique ou transsplénique, un traitement hémostatique du point de ponction (particules de Gelfoam ou coïls) peut être justifié (13).

Un exemple de recanalisation portale par voie transmésentérique est présenté sur la figure 3.

Les résultats immédiats, c'est-à-dire les chances que le tronc porte soit à nouveau perméable en fin de procédure, dépendent surtout de la complexité anatomique de cette thrombose (en particulier de la présence d'un cavernome ou de la raréfaction du réseau porte intrahépatique). Ainsi, un succès technique est obtenu dans plus de 90 % des thromboses simples (16-19) et dans seulement 65-75 % des cavernomes (12, 17, 20-22). Dans les recanalisations pour TP non cirrhotiques, les échecs techniques sont clairement influencés par l'extension distale intra hépatique de la thrombose, correspondant au type 3 de Marot (6). Les TP par compression extrinsèque néoplasique sont reperméabilisées avec des taux de succès comparables aux TP simples mais sont exposées à une perte plus rapide de la perméabilité par progression tumorale (23). La perméabilité à distance dépend, elle, surtout du terrain sous-jacent puisqu'elle est le plus souvent conservée jusqu'à la TH chez le patient cirrhotique (même si des recalibrages sont parfois nécessaires) (13), alors que chez le patient non cirrhotique, même après reprises, un peu plus de 20 % resteront définitivement thrombosés (6, 14, 15, 24). Une prise en charge optimale de la maladie sous-jacente, en particulier dans les syndromes myéloprolifératifs et dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, est probablement nécessaire pour tenter de réduire le risque de rethrombose (25, 26).

Indications de la recanalisation portale

Les techniques de recanalisation du tronc porte ne doivent être envisagées que chez des patients restants symptomatiques après traitement anticoagulant bien mené ou si une prise en charge chirurgicale indispensable s'avère contraindiquée du fait de la TP et/ou du cavernome. Cette dernière situation concerne essentiellement les patients nécessitant une transplantation hépatique (TH), impossible du fait d'une thrombose, et plus rarement ceux nécessitant une chirurgie abdominale sur le site d'un cavernome (27).

Dans le cas particulier des TP chez les candidats à la TH (la fréquence des TP étant corrélée à la sévérité de la cirrhose, cette condition est retrouvée chez environ ¼ des patients) (7), l'indication des recanalisations portales n'est pas standardisée car elle dépend des capacités de chaque équipe à réaliser d'un côté des anastomoses portes directes après thrombectomie chirurgicale et/ou reconstruction porte et de l'autre des recanalisations radiologiques interventionnelles.

Certaines équipes très spécialisées pratiquent des recanalisations radiologiques assez systématiques, en particulier dans les Yerdel II et III, c'est-à-dire sans obstruction distale de la veine mésentérique supérieure, avec ou sans cavernome, avec des taux de reperméabilisation supérieur à 90 % (13), permettant de façon quasi constante la réalisation d'une anastomose porte directe lors de la TH, sans re-thrombose post-TH et ramenant une survie post-TH comparable à celle des patients transplantés sans TP (10). Cette attitude se heurte néanmoins à l'absence d'essai comparatif, à la technicité de ces procédures et aux limites que se fixent les chirurgiens pour réaliser une anastomose porte directe non préparée.

Chez les patients cirrhotiques symptomatiques (avec ou sans projet de TH), la recanalisation doit être envisagée en complément d'un TIPS, dont elle ne fait que reprendre les indications validées : ascite et hydrothorax réfractaires, hémorragies liées à l'HTP (TIPS de sauvetage, TIPS préemptif, prophylaxie secondaire inefficace ou inadéquate). En plus de ces indications, notons que la présence d'une TP doit amener à considérer le TIPS (et donc une recanalisation si la thrombose est complexe) dès le premier épisode hémorragique (28). Enfin, la TP asymptomatique mais progressant malgré un traitement anticoagulant bien mené est retenue dans certains centres experts comme une indication à la recanalisation mais doit rester discutée au cas par cas, sans force de recommandation (1).

Les mêmes indications de la recanalisation (+ TIPS dès lors qu'il existe un gradient porto-sus hépatique) peuvent être retenues dans les hépatopathies non cirrhotiques tout en sachant que les résultats sont moins bons pour la prise en charge des ascites réfractaires que dans celle des hémorragies digestives (6). Dans cette population d'hépatopathies non cirrhotiques, les biliopathies portales (retentissement des voies de suppléance du cavernome sur l'arbre biliaire), particulièrement fréquentes quand elles sont recherchées en IRM, peuvent également être une indication à la recanalisation tout en se restreignant aux formes symptomatiques qui ne représentent qu'environ 10 % des cas (ictère, prurit, angiocholite, pancréatite) (29). Dans cette situation, la dilatation des voies biliaires peut être un obstacle à la recanalisation et

la séquence drainage biliaire après sphinctérotomie (même si elle expose au risque d'hémobilie) puis recanalisation portale est logique tout en exigeant une certaine expertise (1). La recanalisation a enfin été proposée dans les douleurs abdominales chroniques secondaires à l'ischémie mésentérique avec des résultats plus inconstants (14).

Dans les TP de cause locale, bien que la recanalisation sans TIPS puisse suffire (certaines équipes préfèrent laisser un TIPS pour préserver l'accès au système porte en cas de rethrombose précoce ou lorsqu'il n'est pas possible de s'assurer de l'absence de gradient en fin de procédure, la thrombose remontant jusqu'en intrahépatique) (15), elle doit également être réservée aux formes symptomatiques (biliopathie portale, hémorragies).

Enfin, il existe une place pour la recanalisation portale avec stent porte dans les compressions extrinsèques néoplasiques, chez les patients restant accessibles à un traitement palliatif potentiellement efficace mais entravé par des hémorragies digestives liées à l'HTP segmentaire (23).

Évaluation pré-thérapeutique et contre-indications

Comme pour toute procédure à risque, le patient doit être vu par l'opérateur et son hépatologue référent pour expliquer la motivation, la nature et les risques de la procédure. Les alternatives thérapeutiques à la recanalisation doivent être revues systématiquement afin d'en valider l'indication, et la prise en charge des éventuelles complications per et post-procédures doivent être anticipées, en se focalisant particulièrement sur l'accès ou non à la TH. Dans le cas des recanalisations avant TH, le bilan pré-TH doit être complet et l'indication de la TH validée, idéalement avec un patient inscrit, en contrindication temporaire du fait de la TP (10, 13).

Sur un plan technique, la faisabilité dépend surtout de l'état du lit splanchnique d'amont, en particulier mésentérique, la recanalisation ne pouvant être fonctionnelle que si elle débouche sur un réseau mésentérique, même assez distal, encore perméable. L'analyse du réseau mésentérique sur une imagerie injectée, préférentiellement par tomodensitométrie, est donc un temps fondamental pouvant amener à récuser le geste si le réseau mésentérique est fantomatique, en pratique les Yerdel IV (16).

Le choix de la voie d'abord, d'aval (transjugulaire ou transhépatique) ou d'amont (transsplénique ou transmésentérique) (figure 4) est davantage orienté par l'échographie, qui vient en complément de la tomodensitométrie. On recherchera un résidu de branche porte droite suffisant pour autoriser l'abord transjugulaire, sans risquer d'aborder directement des collatérales, ou une branche splénique intra-parenchymateuse en lien direct avec une veine splénique de qualité, non thrombosée permettant un éventuel abord splénique (13). L'abord transmésentérique est, lui, au mieux évalué sur le scanner en montrant un axe iléo-mésentérique nécessairement perméable au moins jusqu'à 1 ou 2 cm du confluent spléno-mésaraïque. On peut résumer les arguments amenant au choix de la voie d'abord dans le tableau 1.

Figure 4 : Les différentes voies d'abord de recanalisation portale

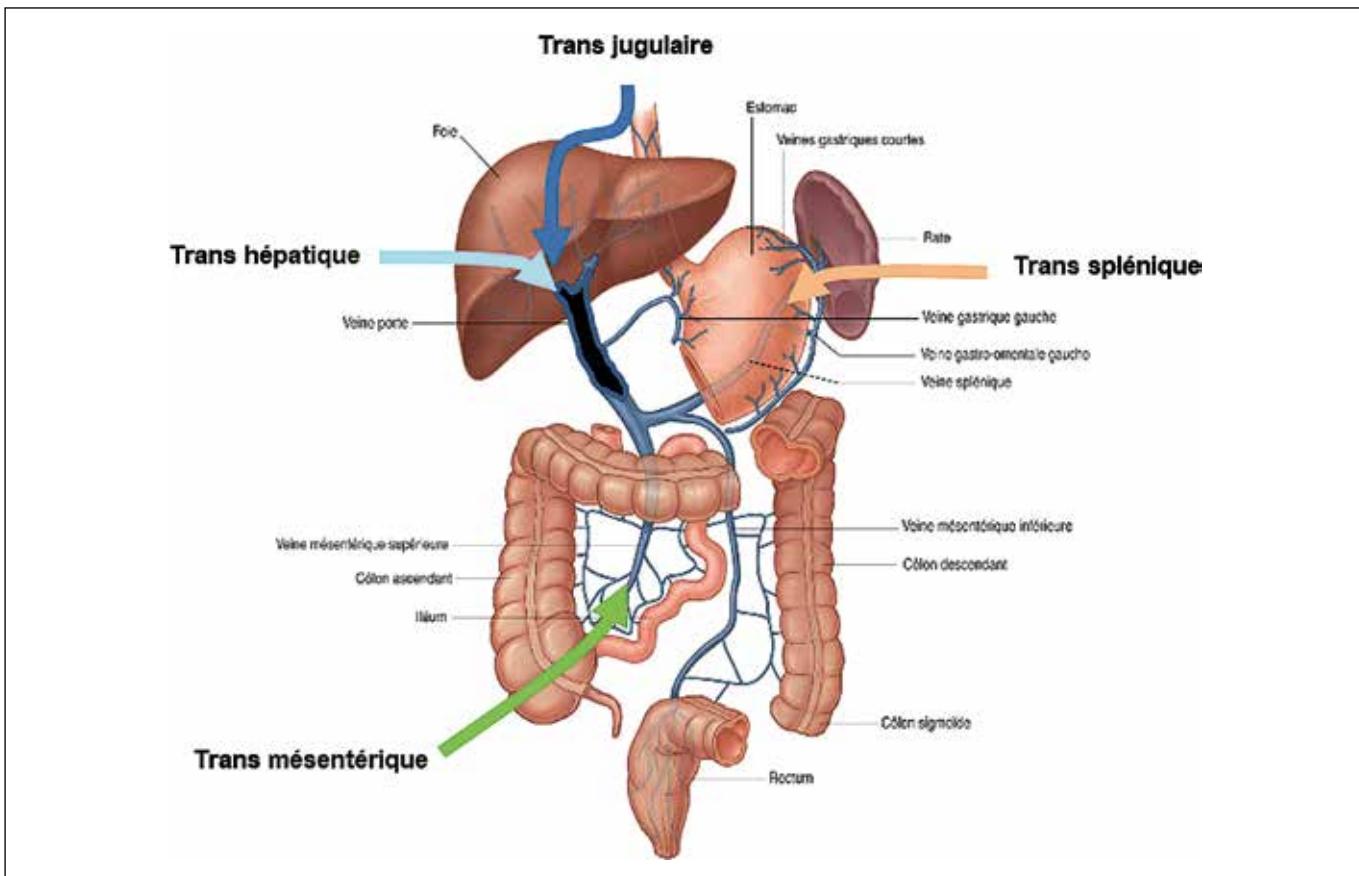


Tableau 1 : Choix de la voie d'abord

	+	-
Trans jugulaire	1 seul et même abord pour la recanalisation et le TIPS	Nécessite un résidu portal droit accessible : <ul style="list-style-type: none"> . thrombosé mais visible en écho et sans vrai cavernome → recanalisation simple de tronc porte . cavernome mais > 1-2 cm de branche droite perméable → recanalisation de cavernome
Trans splénique	<ul style="list-style-type: none"> . alternative à l'abord transjugulaire si impossible . abord stable et dans l'axe du tronc porte 	<ul style="list-style-type: none"> . impossible si thrombose de la veine splénique . nécessite un 2ème abord transjugulaire pour le TIPS . complications hémorragiques liées à l'abord splénique
Trans mésentérique	<ul style="list-style-type: none"> . alternative à l'abord transjugulaire si impossible . abord stable et dans l'axe du tronc porte 	<ul style="list-style-type: none"> . impossible si thrombose de la veine mésentérique supérieure . nécessite un 2ème abord transjugulaire pour le TIPS . abord chirurgical : - participation d'un chirurgien - complications de paroi

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

Enfin, l'évaluation de la faisabilité de la recanalisation doit être doublée de celle du TIPS. On s'assurera de l'absence de sepsis en cours, d'un foie polykystique, de dilatations diffuses des voies biliaires et d'une atrophie marquée du foie droit, qui n'est pas inhabituelle dans les thromboses anciennes. De même, on se projettera sur la tolérance du TIPS par le calcul du score de Meld, l'évaluation de la sarcopénie, des fonctions cardiaque et rénale, et la recherche d'antécédent d'encéphalopathie spontanée (28).

Complications et surveillance post interventionnelle

En per-procédures, les risques sont essentiellement d'ordre hémorragique qu'il s'agisse d'une brèche vasculaire créée par un fil-guide et/ou une sonde au sein du trajet thrombosé, d'une hémobilie, ou d'un saignement sur le site de la ponction hépatique ou splénique. Un hémoperitone et des hématomes

sous capsulaires sont ainsi rapportés dans 5 à 10 % des cas (13, 14). Dans la plupart des séries, on observe également quelques cas de septicémies, d'encéphalopathies précoces, de décompensations cardiaques et de fistules artério-portes mais qui ne dépassent pas 4 à 5 %. Au total, ces procédures exposent à un risque de complications précoces de l'ordre de 20 à 30 % avec dans la majorité des séries une mortalité très faible mais non nulle (13). La surveillance post-procédure a lieu habituellement en soins intensifs pendant 24 h dès lors qu'un abord transcapsulaire, hépatique ou splénique, a été réalisé (13), en milieu chirurgical après un abord transmésentérique et sinon en secteur d'hospitalisation conventionnel si la procédure a pu être réalisée entièrement par voie transjugulaire.

À distance du geste, il existe un risque de rethrombose exposant à la récidive des symptômes ayant amené à la recanalisation. En général, elle ne répond pas au traitement anticoagulant et nécessite une reprise, habituellement par voie jugulaire à travers le TIPS, pour thrombo-aspiration et/ou thrombolyse chimique. L'autre risque de complication à moyen ou long terme correspond à la survenue d'une encéphalopathie hépatique liée à la présence du TIPS, et survient préférentiellement chez le patient cirrhotique, âgé de plus de 70 ans, ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère, une insuffisance rénale et des antécédents d'encéphalopathie (28). Néanmoins, le fait de recanaliser un foie déjà déportalisé du fait de la TP ou de réaliser un TIPS chez un patient non cirrhotique ne préserve pas de l'encéphalopathie même si elle est moins fréquente (environ 10 %) que chez le cirrhotique (24). Le patient doit bien sûr en être informé et sa prise en charge fait appel aux moyens habituels de lutte contre l'encéphalopathie hépatique post-TIPS à savoir le lactulose, la rifaximine, la réduction voire l'occlusion de TIPS, l'indication de ces dernières devant être bien pesées dans le cas particulier des recanalisations pré-TH en raison du risque de rethrombose lié au rétablissement d'un gradient qui pourrait à nouveau occulter les possibilités de TH.

La surveillance à distance est tout à fait superposable à celle recommandée après un TIPS avec une évaluation clinique, biologique et échographique à J2 puis à 1, 3 et 6 mois en réalisant un scanner au moindre doute de thrombose ou de dysfonction (28). Même s'il n'existe pas de recommandations, la plupart des centres français laisse le patient sous anticoagulant jusqu'à la TH, lorsqu'elle est indiquée, ou à vie quand il existe un état thrombophilique. Dans le cas des TP de cause locale, le traitement anticoagulant n'est habituellement pas poursuivi au-delà de quelques semaines.

Conclusion

Les techniques de recanalisation portale sont des procédures complexes de radiologie interventionnelle utilisées principalement pour permettre la réalisation d'un TIPS, lorsqu'il est indiqué. Dans des cas plus rares, essentiellement lorsqu'une TH s'avère contrindiquée du fait d'une TP, c'est la recanalisation elle-même qui justifie la procédure (même si elle doit être complétée par un TIPS). Dans tous les cas, l'évaluation rigoureuse de l'état général, des fonctions hépatiques et de l'imagerie hépatique est indispensable pour minimiser les risques d'échecs et de complications.

Références

1. Elkrief L, Hernandez-Gea V, Senzolo M, et al. ERN RARE-LIVER and VALDIG, an EASL consortium. Portal vein thrombosis: diagnosis, management, and endpoints for future clinical studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(9): 859-83.
2. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: Risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-81.
3. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151(4): 574-7.
4. Jamieson NY. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1772-4.
5. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3904-5.
6. Marot A, Barbosa JV, Duran R, et al. Percutaneous portal vein recanalization using self-expandable nitinol stents in patients with non-cirrhotic non-tumoral portal vein occlusion. *Diagn Interv Imaging* 2019; 100(3): 147-56.
7. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75: 442-53.
8. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multi-center follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 210-8.
9. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-74.
10. Swersky A, Borja-Cacho D, Detch Z, et al. Portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt (PVR-TIPS) facilitates liver transplantation in cirrhotic patients with occlusive portal vein thrombosis. *Semin Intervent Radiol* 2023; 40: 38-43.
11. Mansour N, Ocal O, Gerwing M, et al. Interventional recanalization therapy in patients with non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis: comparison between transjugular versus transhepatic access. *Abdominal Radiology* 2022; 47: 1177-86.
12. Chen Y, Ye P, Li Y, et al. Percutaneous transhepatic balloon-assisted transjugular intrahepatic portosystemic shunt for chronic, totally occluded, portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension: procedure technique, safety, and clinical applications. *Eur Radiol* 2015; 25: 3431-7.
13. Thornburg B, Desai K, Hickey R, et al. Portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: technical considerations. *Tech Vasc Interventional Rad* 2016;19: 52-60.
14. Artru F, Vietti-Violi N, Sempoux C, et al. Portal vein recanalisation alone to treat severe portal hypertension in non-cirrhotic patients with chronic extrahepatic portal vein obstruction. *JHEP Rep* 2022; 4(8): 100511.
15. Knight GM, Clark J, Boike J, et al. TIPS for adults without cirrhosis with chronic mesenteric venous thrombosis and EHPVO refractory to standard-of-care therapy. *Hepatology* 2021 ;74: 2735-44.
16. Thornburg B, Desai K, Hickey R, et al. Pretransplantation portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: final analysis of a 61-patient cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 1714-21.
17. Perarnau JM, Bajaj A, d'alterioche L, et al. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ;22(9): 1093-8.
18. Talwar A, Varghese J, Knight GM, et al. Preoperative portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt for chronic obliterative portal vein thrombosis: Outcome following liver transplantation. *Hepatology communications* 2022; 6: 1803-12.

19. Habib A, Desai K, Hickey R, et al. Portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt using transsplenic approach to achieve transplant candidacy in patients with chronic portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 499-506.
20. Kobe A, Puippe GP, Müllhaupt B, et al. Recanalization of chronic noncirrhotic, nonmalignant splanchnic thromboses is feasible: A transsplenic assisted patient-tailored approach. *J Vasc Interv Radiol* 2021; 32: 1377-85.
21. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(6):767-75.
22. Klinger C, Riecken B, Schmidt A, et al. Transjugular portal vein recanalization with creation of intrahepatic portosystemic shunt (PVR-TIPS) in patients with chronic non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Z Gastroenterol* 2018; 56(3): 221-37.
23. Ferral H, Alonso M, Datri J, et al. Endovascular management of portal obstruction in hepatobiliary cancer patients. *J Surg Oncol* 2022; 125: 392-8.
24. Wei B, Huang Z, Wu H, et al. Portal vein recanalization for noncirrhotic portal vein cavernous transformation: transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation versus portal vein stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34: 187-94.
25. Hamulyak EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv* 2021; 5: 113-21.
26. Plessier A, Esposito-Farèse M, Baiges A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and vascular liver disease: eculizumab therapy decreases mortality and thrombotic complications. *Am J Hematol* 2022; 97: 431-9.
27. Elkrief L, Denechau-Girard C, Magaz M, et al. Abdominal surgery in patients with chronic noncirrhotic extrahepatic portal vein obstruction: A multicenter retrospective study. *Hepatology* 2024 Apr 29. doi: 10.1097/HEP.0000000000000901.
28. Larue H, Allaix M, Weil-Verhoeven D, et al. Groupe collaboratif AFEF. French guidelines on TIPS: Indications and modalities. *Liver Int* 2024; 44(9): 2125-43.
29. Llop E, de Juan C, Seijo S, et al. Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011; 60: 853-60.

5

Les cinq points forts

- La recanalisation portale radiologique est une procédure complexe, nécessitant une expertise clinique et technique hautement spécialisée.
- La recanalisation portale est à réserver aux patients ayant une hypertension portale (HTP) symptomatique secondaire à une thrombose porte (TP) ou ayant une TP contre-indiquant un projet de transplantation hépatique (TH).
- La recanalisation portale doit être intégrée dans un projet global et être associée à une prise en charge médicale optimale (anticoagulants, traitement de la maladie sous-jacente).
- L'étude préliminaire par imagerie associant le scanner et l'échographie doppler est indispensable pour confirmer la faisabilité et choisir la voie d'abord.
- La recanalisation portale doit être complétée par la pose d'un TIPS dès qu'il existe une augmentation du gradient porto sus hépatique ou pour garder un accès au réseau splanchnique en cas de doute sur la pérennité du résultat en fin de procédure.



ATELIERS



Douleur anale aiguë : déjouer les pièges pour bien traiter

 Mélanie DRAULLETTE

 Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 184 r Fbg St Antoine, 75012 Paris
 melanie.draullette@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer un diagnostic dès l'interrogatoire
- Savoir traiter une fissure anale aiguë
- Savoir traiter une thrombose hémorroïdaire selon la forme et le terrain
- Savoir identifier et traiter un abcès anal (même en consultation)
- Savoir évoquer une proctalgie fugace et connaître la prise en charge

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Douleurs anales aiguës ; Interrogatoire et examen clinique ; Soulager, prévenir l'aggravation, éviter la récidive

Abréviations

FA : fissure anale

THE : thrombose hémorroïdaire externe

AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens

Introduction

Les affections proctologiques sont un motif fréquent de consultation en gastroentérologie. La douleur anale aiguë constitue le principal motif de consultation en proctologie. L'éventail des étiologies en cause derrière ce symptôme non spécifique est varié, allant de causes bénignes à l'urgence chirurgicale. La prise en charge efficace découle du diagnostic étiologique précis avec un objectif triple : 1/ soulager le patient, 2/ prévenir les aggravations éventuelles, 3/ éviter les récidives.

Savoir évoquer un diagnostic dès l'interrogatoire

L'interrogatoire est la première étape dans la prise en charge d'un patient se présentant pour une douleur anale aiguë. Il a tout d'abord pour objectif de rassurer le patient algique souvent (très) anxieux afin de favoriser l'alliance thérapeutique indispensable à toute prise en charge. Il permet ensuite d'élaborer une (des) hypothèse(s) étiologique(s) et d'éliminer l'urgence chirurgicale.

L'interrogatoire

Il doit être orienté à l'aide de questions simples et adaptées à la compréhension du patient. La première étape est la caractérisation de la plainte : « ressentez-vous une gêne ? une brûlure ? une démangeaison ? une pesanteur ? une douleur ? ». En effet le praticien et le patient ne parlent pas toujours le même langage, s'assurer d'une bonne compréhension mutuelle est un prérequis indispensable. Vient ensuite l'enquête étiologique à proprement dit. Les caractéristiques de la douleur doivent être précisées : sa localisation (intra-canalaire, périanale, fessière), son mode d'installation (brutale ou progressive), son ancienneté, son intensité, ses facteurs favorisants (notamment le rapport avec la défécation) ou calmants et les éventuels signes associés (fièvre, dysurie, constipation réactionnelle, hématochésie...) sont autant d'éléments d'orientation à recueillir. La caractérisation du transit, de manière objective grâce à l'échelle de Bristol, est précisée lors de toute consultation de proctologie. En cas de constipation, le recours aux lavements doit être renseigné du fait des lésions traumatiques parfois secondaires à leur réalisation. La pratique d'une sexualité anale est une information essentielle à connaître aussi bien pour l'enquête étiologique que pour la prise en charge ultérieure. Il en est de même en ce qui concerne les antécédents médico-chirurgicaux. Le terrain (grossesse, allaitement, diabète, immunodépression...) ainsi que les traitements en cours ou passés (radiothérapie)

	Interrogatoire	Examen clinique	Traitement
Fissure anale	Douleur intense en 3 temps rythmée par la défécation avec rectorragie	Ulcération anale « en raquette », hypertonie sphinctérienne	Laxatifs Antalgiques Topiques cicatrisants Myorelaxants Chirurgie
Thrombose hémorroïdaire	Douleur d'intensité variable, d'apparition brutale à évolution continue, non rythmée par la défécation	Nodule bleuté dur et douloureux +/- congestif sous la peau de la marge anale = THE Volumineuse masse boursouflée par un œdème important circonférentiel avec caillots multiples +/- nécrose sans réintégration possible dans le canal anal = prolapsus hémorroïdaire interne thrombosé	Laxatifs Antalgiques AINS ou corticoïdes selon terrain Topiques +/- excision +/- hémorroïdectomie
Abcès anal	Douleur continue, pulsatile, insomniaque, rapidement progressive, non rythmée par la défécation	Tuméfaction inflammatoire ou simple déformation anatomique de la marge anale ou plus à distance Tuméfaction rectale douloureuse de façon exquise au toucher en cas d'abcès intra-mural	Drainage (en consultation ou au bloc) puis prise en charge adaptée à l'étiologie sous-jacente
Proctalgie fugace	Douleur brutale, d'emblée maximale, sans facteur déclenchant le plus souvent, décrite comme une crampe, un spasme ou un coup de poignard au niveau du canal anal et/ou du bas rectum sans irradiation et spontanément résolutive Durée et périodicité variable Patient totalement asymptomatique entre les crises	Examen proctologique normal	Réassurance <i>Salbutamol inhalé, inhibiteurs calciques, trinitrine, anxiolytique, anti-dépresseur, injection de toxine botulique</i>

doivent également être pris en compte pour adapter la prise en charge à chaque situation singulière. Le plus souvent dès cette étape une hypothèse étiologique se dégage (tableau 1).

L'examen clinique

L'examen clinique permet de confirmer l'hypothèse étiologique suspectée. Il doit être réalisé après accord du patient et être adapté à la douleur ressentie, à prendre en considération et à réévaluer à chaque étape. Il doit se limiter aux gestes indispensables à la prise en charge ultérieure, l'inspection et la palpation suffisent le plus souvent à ce stade. En effet, la priorité devant une douleur anale aiguë est de soulager le patient et d'éliminer une urgence chirurgicale et non la réalisation d'un examen proctologique exhaustif. Ainsi, il faut parfois savoir renoncer à un toucher anal et une anuscopie à la phase aiguë chez un patient douloureux et revoir le malade pour le compléter. Dans de rares cas, devant un malade hyperalgie intouchable sans diagnostic évident de maladie bénigne, un examen sous anesthésie générale est nécessaire.

Savoir traiter une fissure anale aiguë

La fissure anale (FA) idiopathique est une affection fréquente. Le classique « syndrome fissuraire » caractérisé par une douleur anale en 3 temps rythmée par la défécation permet d'évoquer le diagnostic dès l'interrogatoire. Des rectorragies

y sont fréquemment associées. L'examen clinique le confirme avec la visualisation d'une ulcération anale « en raquette », postérieure et médiane le plus souvent, antérieure plus rarement ou en cas de contexte favorisant (grossesse), ne dépassant pas la ligne pectinée (photo 1). Une contracture anale est classiquement retrouvée au toucher. Des bords surélevés fibreux associés à la présence d'une mariske ou encore d'une papille hypertrophique (photo 2) sont évocateurs de chronicité, la contracture sphinctérienne est moins fréquente à ce stade.

Le traitement d'une FA aiguë idiopathique non compliquée est médical en première intention. L'objectif est de soulager les symptômes et traiter le facteur déclenchant (une constipation le plus souvent) afin d'obtenir la cicatrisation et éviter la récidive. La régulation du transit est le prérequis indispensable. Pour ce

Photo 1 : Fissure anale aiguë



faire, les règles hygiéno-diététiques sont mises en place (régime riche en fibres) ainsi que des laxatifs (osmotiques ou mucilages) à dose efficace (plus rarement des ralentisseurs du transit), et pour une durée suffisante. Des antalgiques sont souvent nécessaires (les paliers 3 sont à éviter au risque de majorer une constipation sous-jacente). Des crèmes cicatrisantes sont souvent prescrites. Ce traitement permet de guérir près de 90 % des FA aigües. À ce traitement médical non spécifique peuvent être ajoutés, en première ou deuxième intention, des topiques avec effet myorelaxant sur le sphincter anal. En diminuant la contracture sphinctérienne, ils permettent une diminution de la douleur anale et améliorent la vascularisation locale favorisant ainsi la cicatrisation. Les topiques disponibles sont ceux à base de dérivés nitrés (trinitrate de glycéril, Rectogénic®) ou inhibiteurs calciques (lidocaïne chlorhydrate + nifédipine, Nifexine® ou à défaut préparation magistrale à base de diltiazem ou de nicardipine). Leur efficacité est proche mais la mauvaise tolérance des dérivés nitrés (céphalées) limite leur utilisation. L'injection locale de toxine botulique n'a pas l'AMM en France. Un délai de 6 à 8 semaines est retenu avant de conclure à un échec du traitement médical, après s'être assuré au préalable de son observance et de l'origine idiopathique de la fissure. Un traitement chirurgical est alors proposé. La prise en charge d'une FA aiguë idiopathique compliquée (surinfectée) constitue une urgence et est chirurgicale d'emblée. Le traitement de la FA idiopathique chronique est lui aussi chirurgical, la probabilité de guérison avec un traitement médical étant quasi nulle. Deux techniques sont validées : la fissurectomie avec ou sans anoplastie ou la sphinctérotomie latérale. Les fissures anales spécifiques (non idiopathiques) relèvent quant à elles d'une prise en charge spécifique à l'étiologie sous-jacente (maladie de Crohn, infection sexuellement transmissible, cancer, tuberculose, maladie de système...). (1, 2)

Savoir traiter une thrombose hémorroïdaire selon la forme et le terrain

Les hémorroïdes sont des formations vasculaires physiologiques de l'anus. Les symptômes rapportés en cas de

Photo 2 : Fissure anale chronique



Photo 3 : Thrombose hémorroïdaire externe



Photo 4 : Prolapsus hémorroïdaire interne thrombosé



« pathologie hémorroïdaire » sont nombreux. La douleur anale aiguë, en rapport avec la formation de thrombose(s), en fait partie. Aussi bien les hémorroïdes externes (le plus souvent) qu'internes (plus rarement) sont concernés.

Le diagnostic est clinique. La thrombose hémorroïdaire externe (THE) se manifeste sous la forme d'une tuméfaction bleutée, dure, douloureuse, située sous la peau, au niveau de la marge anale dont la taille, l'étendue en circonférence, le nombre et l'œdème sont variables (photo 3). Le prolapsus hémorroïdaire interne thrombosé (photo 4), plus rare, se présente sous la forme d'une volumineuse masse boursouflée par un œdème important, circonférentiel le plus souvent, avec caillots multiples, plus ou moins nécrosée sans réintégration possible dans le canal anal.

Les facteurs favorisants tels que les troubles du transit, la grossesse ou le post partum sont fréquemment retrouvés. La douleur est décrite comme d'apparition brutale, permanente et intense ce d'autant qu'il existe une poly-thrombose hémorroïdaire externe ou en cas de prolapsus hémorroïdaire interne thrombosé. L'évolution naturelle est la résorption spontanée.

Le traitement médical, toujours indiqué en première intention, a pour objectif de soulager des symptômes et prévenir la récidive. Il associe des antalgiques avec en premier lieu et en l'absence de contre-indication des AINS (contre indiqués au troisième trimestre de la grossesse, MICI, ...) ou à défaut les corticoïdes arrêtés dès que la douleur a disparu, des topiques associant dermocorticoïdes et anesthésiques locaux et des laxatifs. En cas d'échec du traitement médical bien conduit, une excision peut être proposée en cas de THE non œdémateuse, unique avec un caillot bien palpable. Ce traitement instrumental est contre indiqué en cas de THE multiples, d'œdème associé, de thrombose hémorroïdaire interne, chez la femme enceinte, les patients avec MICI non contrôlée notamment sur le plan ano-périnéal, en cas d'antécédent d'irradiation pelvienne et en cas de troubles de l'hémostase. Le traitement chirurgical est réservé aux THE récidivantes ou en cas de marques séquellaires invalidantes. Son indication à la phase aiguë est exceptionnelle. (3, 4)

Savoir identifier et traiter un abcès anal (même en consultation)

L'abcès ano-périnéal est l'urgence à éliminer devant une douleur anale aiguë. Il est suspecté à l'interrogatoire devant une douleur décrite comme continue, pulsatile, insomniaque, non rythmée par la défécation. Son intensité est rapidement progressive. Le diagnostic est clinique avec la mise en évidence d'une tuméfaction inflammatoire (rouge, chaude, luisante, rénitente) de la marge anale ou plus à distance (fesse, sillon inter-fessier). La clinique est parfois moins parlante, sans masse évidente, il faut alors savoir rechercher une simple déformation anatomique. Lorsque l'abcès se situe dans l'espace inter-sphinctérien, abcès intra-mural, la marge anale est indemne et c'est la palpation qui permet de confirmer le diagnostic avec la perception d'une induration asymétrique douloureuse. La fièvre est inconstante et les signes associés tels que la dysurie ou encore la constipation réactionnelle sont tardifs et signes de gravité. Le syndrome inflammatoire biologique est lui aussi inconstant, et il ne faut pas attendre de résultats biologiques avant d'initier la prise en charge. Les facteurs aggravants tels que la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien ou d'immunosuppresseurs doivent être recherchés et le terrain pris en considération.

Le traitement est une urgence thérapeutique afin de soulager le patient et éviter la diffusion de l'infection. Aucun examen complémentaire ne doit le retarder. La prise en charge immédiate, quelle que soit l'étiologie de la suppuration, est le drainage en consultation si possible (incision à l'aide d'une lame froide au sommet de la tuméfaction), à défaut au bloc opératoire (abcès intra-mural ou de collection profonde). La place des antibiotiques est très limitée. Ils ne sont prescrits que si les signes généraux sont présents et/ou en cas de terrain fragile (diabète, immunodépression, risque d'endocardite, maladie de Crohn) et toujours en complément du drainage. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont formellement contre indiqués en raison du risque d'évolution vers une cellulite nécrosante. La prise en charge ultérieure est dépendante de l'étiologie sous-jacente. Schématiquement, les suppurations dont le point de départ se situe au niveau de l'anus ou du rectum requièrent le plus souvent une prise en charge chirurgicale au bloc opératoire pour réaliser un drainage large et traiter une fistule sous-jacente afin de prévenir les aggravations et éviter les récidives. Les suppurations indépendantes du tube digestif bas (maladie de Verneuil, infection d'un kyste sébacé, furoncle, anthrax, sinus pilonidal infecté, ...) ont quant à elles une prise en charge étiologique spécifique. (5, 6)

Savoir évoquer le diagnostic de proctalgie fugace et connaître la prise en charge

La proctalgie fugace appartient au spectre des douleurs ano-rectales fonctionnelles. Son diagnostic est clinique et

repose sur les critères de Rome IV. Elle se caractérise par une douleur brutale et intense, d'emblée maximale, localisée à la région anorectale, sans irradiation. Les termes « spasmes », « crampes » ou « coup de poignard » sont les plus souvent utilisés par les patients pour la décrire. La douleur n'est pas liée à la défécation et dure en moyenne 15 minutes, avec des variations de quelques secondes à 90 minutes. Les patients sont asymptomatiques entre les crises, souvent nocturnes, dont la fréquence est très variable. La physiopathologie reste incomprise, des spasmes des muscles lisses de l'anus ou du bas rectum sont évoqués. Des facteurs tels que le stress, la position assise prolongée et les rapports sexuels peuvent favoriser les épisodes douloureux, mais la plupart des patients ne rapportent pas de facteurs déclenchants spécifiques. L'examen clinique est normal et vise à exclure tout autre pathologie ano-rectale. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire.

Le traitement repose en premier lieu sur la réassurance et l'évitement des facteurs déclenchants lorsque présents. Les bains de siège tièdes, les lavements à l'eau chaude et les manœuvres digitales peuvent être proposés pour obtenir un relâchement plus rapide du sphincter. Des traitements médicamenteux comme les inhibiteurs calciques (diltiazem), les pommades à la nitroglycérine, la trinitrine en patch ou en application locale ont montré une certaine efficacité dans de petites séries, cependant leurs effets secondaires limitent leur utilisation. Un essai randomisé de petit effectif a indiqué que le salbutamol inhalé pouvait réduire la durée de la douleur. L'injection de toxine botulique a également été rapportée comme efficace, bien que non validée par des essais randomisés. (7)

Références

1. Davids JS, Hawkins AT, Bhama AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum* 2023;66:190-9.
2. L.Spindler La fissure anale, une rupture douloureuse, *La Revue Coloproctologie*, mai 2024
3. Van Tol RR, J Kleijnen 2, A J M Watson et al European Society of ColoProctology (ESCP) Guideline for haemorrhoidal disease Colorectal Disease 2020
4. Fardet L, Nizard J, GégénreauT. Non-selective and selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, administration in pregnancy and breast feeding. *Presse Med* 2002
5. Gaertner WB, Burgess PL, Davids JS, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum* August 2022
6. Valentin Mocanu, Jerry T Dang, Farah Ladak, et al Antibiotic use in prevention of anal fistulas following incision and drainage of anorectal abscesses: A systematic review and meta-analysis, *Am J Surg*, 2019 May
7. Carrington EV, Popa SL, Chiarioni G. Proctalgia Syndromes: Update in Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Jun

4

Les quatre points forts

- La douleur anale aiguë, dont les étiologies sont multiples, est une cause très fréquente de consultation en proctologie et est parfois une urgence chirurgicale.
- Les examens complémentaires sont rarement utiles pour le diagnostic étiologique et le traitement.
- Un examen sous anesthésie générale est parfois nécessaire chez un patient hyperalgique.
- La prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens sans avoir éliminé au préalable une suppuration est une erreur à ne pas commettre en raison du risque de cellulite nécrosante.



Responsabilité médicale : cas pratiques

 Renaud DE LAUBIER¹ ; Germain DECROIX²

 1. Droit de la Santé - Racine Avocats 38, Rue Grignan 13001 Marseille (France)
 2. Juriste MACSF & Rédacteur en Chef de la revue Responsabilité - 10, Cours du Triangle de l'Arche - TSA 40100 - 92919 La Défense cedex (France)

 rdelaubier@racine.eu

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents types de procédures juridiques
- Connaître l'état des lieux de la sinistralité en hépato-gastroentérologie (HGE)
- Savoir informer avant une prescription médicamenteuse ou un geste technique en gastroentérologie
- Connaître la responsabilité dans la transmission d'informations (gestion des courriers, mails, appels téléphoniques, téléconsultations, plateformes en ligne)
- Savoir annoncer un dommage associé aux soins

LIEN D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la présentation.

MOTS-CLÉS

Responsabilité médicale
 Secret médical
 Risque en hépato-gastroentérologie
 Information des patients
 Annonce d'un dommage

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont décrites dans le corps de la présentation

Introduction

La responsabilité médicale est un sujet incontournable dans le cadre de la pratique professionnelle des soignants. Elle découle des obligations légales et déontologiques du médecin envers son patient et revêt plusieurs formes : civile ou administrative (sanction financière pour le privé ou le public), pénale (emprisonnement avec sursis et/ou amendes) ou disciplinaire (avertissement, blâme, interdiction d'exercer). La procédure en commission de conciliation et d'indemnisation (CCI) n'est pas une forme de responsabilité en soi mais une procédure d'indemnisation.

Parmi ces différentes responsabilités, la responsabilité indemnitaire, liée aux dommages causés au patient, est particulièrement centrale, notamment pour les médecins dans

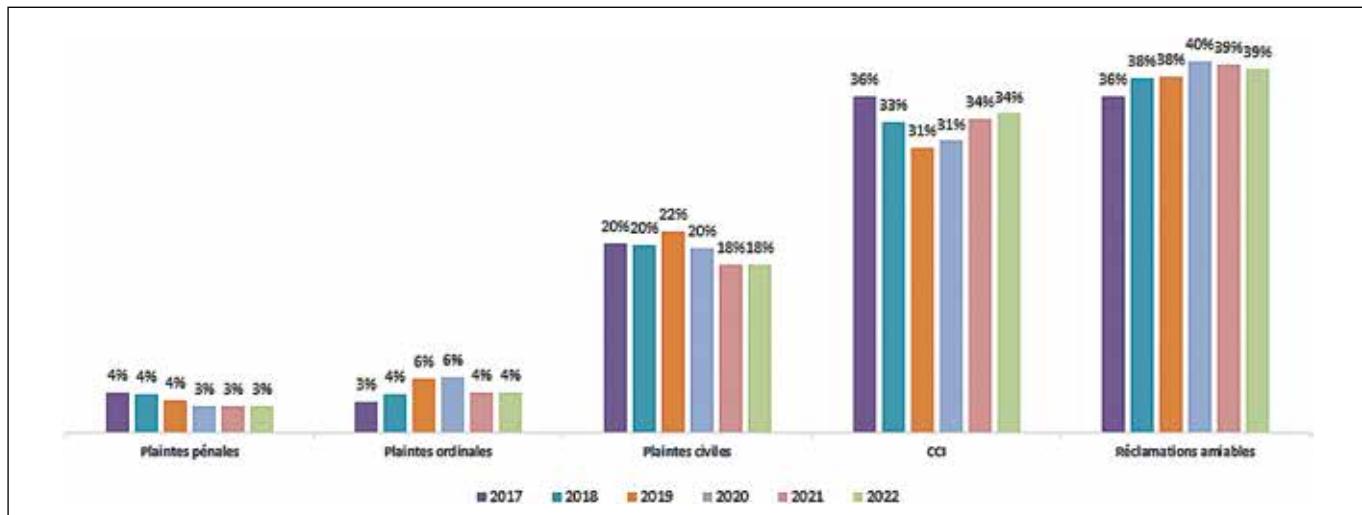
leur relation avec les assureurs mais également au quotidien, face aux enjeux de la communication des informations avec les patients.

L'objectif de cette présentation est de fournir des repères concrets à l'attention des professionnels de santé pour les aider à mieux appréhender ces questions et adopter des pratiques sécurisées qui limiteront les risques de mise en cause dans le cadre de leur activité professionnelle.

Quand le patient est victime d'un dommage associé aux soins, il peut avoir plusieurs attitudes selon sa personnalité, la gravité de son préjudice et la manière dont l'annonce de la complication lui a été faite.

Le seul élément dépendant du praticien est la réalisation de cette annonce et nous ne pouvons que conseiller la lecture du guide de la Haute Autorité de Santé (HAS) « annonce d'un dommage associé aux soins » (1).

Figure 1 : répartition des demandes d'indemnisation



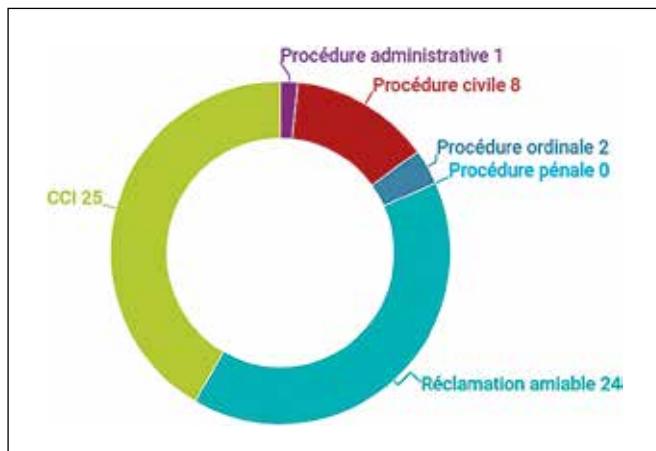
Le but poursuivi par le patient mécontent peut être :

- de comprendre ce qui s'est produit / obtenir des explications ;
- d'obtenir la réparation des différents éléments du dommage subi (amiable, civil, CCI) ;
- de faire condamner le praticien (pénal / ordinal).

Selon le rapport 2023 de la MACSF (2), la très grande majorité des victimes (+ de 90 %) souhaite une indemnisation et cette tendance se confirme année après année (figure 1).

Cette tendance se confirme également pour les gastroentérologues, les réclamations formulées contre eux en 2023 se répartissant ainsi (figure 2) (3) :

Figure 2 : répartition des déclarations en hépato-gastro-entérologie en 2023 (données MACSF)



Tous les hépato-gastroentérologues, quel que soit leur statut, peuvent être visés par des plaintes. En 2023, pour les sociétaires de la MACSF, le taux de sinistralité a été de 2,57 % tous statuts confondus et de 5,31 % pour les seuls libéraux.

Les problématiques les plus couramment rencontrées par les assureurs

La responsabilité indemnitaire en médecine se manifeste lorsqu'un patient subit un préjudice à la suite d'une erreur médicale, d'une négligence ou d'un manquement dans l'exécution des soins. Les assureurs, qui couvrent les risques de responsabilité civile des médecins, sont régulièrement confrontés à plusieurs types de réclamations.

Parmi les plus fréquentes, on retrouve :

Les erreurs de diagnostic

L'absence de détection d'une pathologie grave ou la méconnaissance de symptômes significatifs peut entraîner une mise en cause du médecin. La question de la rapidité et de la qualité du diagnostic est un enjeu majeur, avec une évaluation approfondie, une anamnèse détaillée et l'utilisation appropriée des tests diagnostiques.

Les erreurs de diagnostic résultent souvent de la complexité des symptômes, de la similitude entre deux pathologies ou de la difficulté d'interprétation de certains tests.

Les facteurs contribuant aux erreurs de diagnostic sont généralement identifiés :

- Symptomatologie non spécifique : de nombreuses pathologies gastro-intestinales partagent des symptômes communs, ce qui rend le diagnostic difficile.
- Tests insuffisants ou mal interprétés : les tests de laboratoire ou d'imagerie ne sont parfois pas utilisés de manière optimale ou les résultats sont interprétés de manière incorrecte.
- Comorbidités et présentation atypique : les patients peuvent avoir plusieurs affections concomitantes ou des formes atypiques des pathologies, ce qui rend le diagnostic plus complexe.
- Retards dans la prise en charge : les patients consultent souvent tardivement, ou leurs symptômes sont minimisés par les médecins, retardant ainsi les examens approfondis.

Parmi les erreurs de diagnostic les plus courantes en hépatogastroentérologie (HGE), on peut citer :

- Diagnostic erroné des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Syndrome de l'intestin irritable (SII)
- Maladies hépatiques chroniques
- Cancer colorectal
- Pancréatite aiguë et chronique
- Hernies abdominales (notamment inguinales et hia tales)
- Infections intestinales
- Calculs biliaires
- Malabsorption et intolérances alimentaires
- Achalasie œsophagienn e

L'erreur (ou le retard) de diagnostic n'engage pas systématiquement la responsabilité du praticien. Pour cela, elle doit être qualifiée de fautive. C'est le cas principalement quand le praticien n'a pas mis en œuvre les moyens diagnostiques recommandés face aux symptômes constatés ou quand il a mal interprété les données récoltées.

En HGE, de nombreuses procédures ont concerné des cancers coliques d'intervalle entre deux coloscopies. Il n'a pas été facile de faire comprendre aux demandeurs qu'il s'agit de cas bien documentés et inévitables, la fréquence des examens de contrôle étant fixée par les recommandations professionnelles.

À noter également en 2023, dans cinq dossiers ouverts par la MACSF, l'existence d'une mauvaise interprétation du scanner abdomino-pelvien ayant concouru au retard au diagnostic d'une pathologie digestive, pouvant poser de délicats problèmes de partage de responsabilité.

L'issue de la procédure va dépendre des conclusions de l'expert mais aussi des explications fournies par le praticien à la remise des résultats. La prudence s'impose donc, ce qui implique d'éviter les déclarations catégoriques sur l'absence de pathologie ou l'évolution prévisible.

Si une erreur de diagnostic fautive est finalement reconnue, il va falloir déterminer le préjudice en lien exclusivement avec elle. C'est en fait un exercice difficile tant les évolutions naturelles des pathologies sont différentes et le bénéfice des traitements aléatoire.

Les erreurs thérapeutiques

Qu'il s'agisse d'une prescription erronée, d'une mauvaise technique chirurgicale ou d'un défaut de surveillance pendant un traitement, ce type d'erreur peut entraîner un préjudice grave pour le patient.

Ces erreurs thérapeutiques peuvent avoir en gastroentérologie des conséquences graves, en particulier lorsque les traitements sont inappropriés, tardifs ou mal suivis.

Les erreurs thérapeutiques en HGE, comme dans toute autre spécialité médicale, peuvent résulter de plusieurs facteurs, tels qu'une mauvaise évaluation initiale, des décisions mal fondées sur les traitements, des choix inappropriés de médicaments, ou encore une surveillance insuffisante des patients.

Voici quelques catégories d'erreurs thérapeutiques les plus souvent rencontrées en HGE :

- Mauvaise gestion des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Traitement inapproprié des reflux gastro-œsophagiens (RGO)
- Mauvaise gestion de la cirrhose hépatique et de ses complications
- Erreurs dans la gestion du syndrome de l'intestin irritable (SII)
- Erreurs dans la gestion de la pancréatite aiguë
- Mauvais usage des antibiotiques dans les infections gastro-intestinales
- Erreurs dans la prise en charge des calculs biliaires
- Prise en charge inadéquate de l'intolérance au lactose et de la maladie cœliaque
- Traitement inapproprié des troubles fonctionnels gastro-intestinaux

Cependant, les erreurs thérapeutiques constituent une part de moins en moins importante des réclamations formulées contre les gastroentérologues, seulement 2 dossiers dans les déclarations enregistrées par la MACSF en 2023.

Les praticiens sont là aussi jugés sur la base des recommandations professionnelles mais aussi des mentions légales des produits utilisés et/ou prescrits qui précisent bien les indications, les précautions d'emploi, les surveillances à mettre en place et les effets indésirables connus.

À noter que les praticiens peuvent aussi être impliqués dans les dossiers de iatrogénie médicamenteuse concernant essentiellement les laboratoires pharmaceutiques. La responsabilité du prescripteur peut être invoquée par la victime ou le laboratoire sur la base d'une faute dans la prescription ou le suivi.

Les défauts de traçabilité

Il s'agit ici de l'insuffisance de documentation dans le dossier médical ou de la non-remise de certaines informations au patient. Cela peut rendre difficile la preuve que les soins ont été réalisés conformément aux attentes et aux standards médicaux.

La loi impose aux médecins d'informer les patients des risques liés à leur pathologie et aux traitements qu'ils proposent. Cette obligation d'information, inscrite dans le cadre de la loi Kouchner de 2002 (4), est essentielle non seulement pour garantir l'autonomie du patient, mais aussi pour se protéger contre les risques de mise en cause.

La traçabilité de la délivrance de cette information est primordiale. Il convient de conserver une preuve écrite de la consultation, des informations données et de la remise des documents d'information, afin de pouvoir démontrer, en cas de litige, que le patient a été correctement informé.

Différents réflexes doivent être acquis pour se prémunir des conséquences parfois insoupçonnées d'une mauvaise traçabilité.

Voici les défauts de traçabilité les plus fréquemment rencontrés dans ce domaine :

- Absence de documentation complète des antécédents médicaux (pas ou trop peu d'antécédents familiaux indiqués, dossiers patients non mis à jour)
- Insuffisance dans le suivi des résultats des tests diagnostiques (non-enregistrement ou perte des résultats d'examen)
- Mauvaise gestion de la prescription et du suivi des traitements (pas de traçabilité ou mauvaise traçabilité des prescriptions, mauvaise information sur effets indésirables graves ou des effets secondaires classiques)
- Absence de mise à jour des protocoles de soins et des plans de traitement (mauvaise coordination entre les médecins, changements de traitement non suivis)
- Inadéquation dans le suivi des complications (suivi insuffisant ou inexistant des complications post-opératoires, mauvaise gestion des signes d'aggravation des maladies chroniques)
- Problèmes liés à la communication des informations entre structures de soins (perte d'informations entre établissements, absence d'enregistrement des consultations)
- Manque de suivi de la prise en charge nutritionnelle (documentation insuffisante, absence de prise en compte des compléments alimentaires ou des régimes spécifiques)
- Absence de suivi des risques infectieux (non-enregistrement des infections nosocomiales, suivi insuffisant des traitements antibiotiques)

Le praticien est jugé sur les traces qu'il laisse de l'ensemble de son activité auprès de ses patients. Depuis le renversement de la charge de la preuve du défaut d'information en 1997 (dans une affaire de perforation au cours d'une coloscopie) (5), il est capital de constituer un dossier solide et bien documenté pour chaque patient afin d'être en mesure de répondre aux questions des experts et des magistrats et de prouver ses dires.

Il y a manifestement de grands progrès réalisés dans ce domaine, l'informatisation des dossiers imposant une rigueur bienvenue et facilitant la constitution et la conservation des preuves. Il reste à se mettre d'accord sur le niveau de précision à faire figurer dans les différents documents. Des discussions sont toujours en cours à ce propos.

Les problématiques liées à la préparation colique avant une coloscopie

L'un des aspects les plus courants dans la pratique médicale en HGE porte sur la préparation insuffisante ou incorrecte d'un patient avant une coloscopie, préparation indispensable pour « voir clair » et éviter ainsi certaines complications. La qualité de la préparation colique répond à des critères édités par différentes sociétés savantes (6,7).

Les erreurs liées à cette préparation peuvent entraîner des images insuffisantes, voire une impossibilité de réaliser

l'examen, obligeant à le recommencer, ou, dans des cas plus graves, à des complications comme des perforations.

Pour limiter les risques, les médecins doivent s'assurer de la bonne compréhension des instructions par le patient et de la stricte observance de celles-ci. La traçabilité de l'information relative à la préparation du patient et les instructions données avant l'examen est donc un élément clé pour prévenir des erreurs et des risques de mise en cause.

Il existe des moyens simples pour s'assurer d'une bonne préparation comme la reformulation par le patient de ce qu'il a lui-même fait ou la délégation de cette préparation à un tiers (infirmière, aidant) quand le patient n'est pas capable de suivre lui-même les consignes données.

Le plus important est de tirer les bonnes conséquences d'une préparation insuffisante en interrompant l'acte. Une incohérence entre une mauvaise préparation notée dans le compte-rendu et une coloscopie complète qui s'est finalement compliquée d'une perforation est aujourd'hui difficilement admissible.

L'impact de la loi Kouchner sur l'obligation d'information du patient

La loi du 4 mars 2002, dite « loi Kouchner » (4), a profondément modifié le cadre de l'obligation d'information des patients. Elle consacre le droit du patient à être informé sur les risques associés à son traitement, qu'ils soient fréquents ou exceptionnels, mais également sur les alternatives possibles, y compris les risques de ne pas traiter la pathologie.

Pour le médecin, cela implique une obligation renforcée de transparence, notamment en ce qui concerne la balance bénéfice/risque des traitements proposés. Une bonne gestion de l'information, y compris dans les risques exceptionnels mais graves, est essentielle pour limiter les risques juridiques. La non-remise de cette information constitue une faute, susceptible d'engager la responsabilité indemnitaire du médecin.

Sur le plan pratique la remise des documents d'information établis par la société savante est la meilleure solution et correspond à ce qui est habituellement fait par la profession. L'expert pourra confirmer ce point sans pouvoir remettre en cause le contenu de la fiche établie par un comité d'experts.

Attention néanmoins à utiliser des fiches actualisées, des mises à jour étant régulièrement réalisées par leurs auteurs, et à sélectionner celle correspondant exactement à l'acte envisagé, de nouvelles fiches étant régulièrement élaborées.

Il faut enfin veiller à disposer d'une preuve de la discussion avec le patient sur les risques de l'acte envisagé et de la remise de la fiche correspondante.

Réponses aux demandes incessantes des patients

Les demandes répétées ou excessives des patients, bien qu'elles puissent être perçues comme légitimes dans certains

cas, peuvent également représenter un piège potentiel pour le médecin. Les patients souhaitent souvent plus d'informations, plus de traitements ou des assurances supplémentaires concernant leur état de santé.

Dans ces situations, le médecin doit maintenir un équilibre délicat : répondre aux préoccupations du patient de manière claire et honnête, tout en respectant les limites de leur art médical et en évitant de donner des assurances excessives. Le médecin doit également se montrer ferme et cohérent dans ses réponses pour éviter les malentendus et minimiser les risques de mise en cause ultérieure. Certains réflexes peuvent éviter des complications inutiles.

L'utilisation de SMS / WhatsApp ou autre plate-forme d'échange soi-disant sécurisée est à éviter (où sont stockées les données ? comment sont-elles stockées ?).

Le praticien doit se montrer très prudent dans sa communication avec ses patients tant le risque d'erreur est important.

Dans un livre blanc de décembre 2011, le conseil national de l'Ordre des médecins recommande aux praticiens d'utiliser ces nouveaux outils de communication mais avec prudence et modération (8). La régulation des demandes incessantes de certains patients est nécessaire à un exercice serein et un rappel des plages de disponibilité du praticien peut être alors bien utile.

La prise en compte de la balance bénéfice/risque dans la communication avec les patients au sujet des risques exceptionnels graves

Les risques exceptionnels et graves, comme ceux associés à des traitements innovants ou des interventions complexes, doivent faire l'objet d'une information approfondie et compréhensible pour le patient. Le médecin doit évaluer la balance bénéfice/risque pour chaque traitement proposé et en expliquer clairement les implications au patient.

Cette approche doit inclure une discussion sur les conséquences des risques graves, de manière que le patient puisse prendre une décision éclairée. La mise en place d'un consentement éclairé, rédigé et signé par le patient, est une étape cruciale pour éviter tout litige ultérieur. Les médecins doivent aussi veiller à ce que le patient n'agisse pas sous l'effet de pressions, de malentendus ou de croyances erronées.

Les craintes des praticiens sur le fait qu'une information complète ferait renoncer à des soins pourtant pertinents se sont révélées infondées : il n'y a pas eu plus de refus d'actes qu'avant cette information étendue.

Les qualificatifs de l'information que l'on retrouve dans la réglementation ou la charte du patient peuvent être d'excellents guides : claire, loyale, appropriée, accessible...

La garantie du secret médical lors de la délivrance de l'information médicale au patient

Garantir la traçabilité de la délivrance de l'information médicale au patient est un aspect fondamental de la pratique médicale, permettant de s'assurer que le patient a bien été informé et que les informations nécessaires à sa prise en charge ont été transmises de manière claire et compréhensible.

Pour garantir la traçabilité de la délivrance de cette information médicale, il est fondamental de mettre en place des processus structurés, des outils technologiques adaptés et sécurisés et une documentation rigoureuse.

Chaque interaction avec le patient doit être enregistrée et tracée, qu'il s'agisse d'une explication verbale, de la remise de documents ou du recueil du consentement éclairé. La mise en place de ces pratiques assure non seulement la sécurité et la transparence dans la prise en charge du patient, mais également la conformité aux normes éthiques et légales.

Voici quelques réflexes et bonnes pratiques à adopter pour garantir cette traçabilité :

- Utilisation de supports écrits et électroniques (dossier médical informatique ou électronique DMI/DME), supports écrits à la délivrance des informations au patient)
- Consentement éclairé et signature (consentement écrit portant sur les bénéfices, risques et alternatives du traitement ou de l'intervention, avec signature du patient et enregistrement électronique du consentement)
- Vérification de la compréhension du patient : demander au patient de répéter et reformuler les infos reçues (« tech back ») ; rétroaction visuelle et interactive : utiliser des supports visuels, plaquettes, infographies, tutos)
- Suivi et rappel d'information (planifier les consultations de suivi, organiser des rappels personnalisés)
- Documentation des échanges de communication (consigner tous les échanges oraux et écrits dans le dossier médical)
- Utilisation des technologies de communication (portails de santé en ligne sécurisés, applications mobiles de santé sécurisées)
- Implication de l'équipe pluridisciplinaire (communication entre professionnels et RCP)
- Utilisation des messages et alertes dans les dossiers électroniques (alertes dans les DME de type « bris de glace » (dispositif permettant de contourner le contrôle d'accès normal en cas d'urgence ou de nécessité), traçabilité des échanges numériques avec le patient).

Communication avec les patients avec les nouveaux outils

Les patients sont en attente de contacts faciles et rapides avec leur praticien, en utilisant les outils du quotidien comme les SMS, les mails ou les réseaux sociaux (LinkedIn, WhatsApp).

S'il n'y a pas d'interdit formel, la prudence est de rigueur, quelques conseils de base devant être respectés :

- Quand on donne son adresse mail ou son numéro de mobile à un patient (ce qui doit être réfléchi en amont), il faut lui donner les règles d'usage ;
- Ne pas transmettre d'information médicale *via* ces outils mais juste des éléments administratifs comme l'orientation vers un confrère ou un établissement, la modification d'un rendez-vous... ;
- Mettre un message d'absence précisant que le médecin ne peut pas prendre connaissance pour l'instant du message et indiquant les secours à disposition en cas d'urgence ;
- Ne pas communiquer en tant que médecin sur les réseaux privés (Facebook, X, Tik Tok...) ;
- Demander une assistance en cas de dérapage, que l'on en soit l'auteur ou la victime.

Conclusion : les réflexes à acquérir dans la pratique quotidienne

En résumé, pour limiter les risques de mise en cause en responsabilité médicale, les médecins doivent adopter des pratiques rigoureuses tant sur le plan technique que relationnel :

- Assurer une bonne traçabilité de l'information donnée au patient, en particulier dans des situations à risque.
- Suivre scrupuleusement les protocoles médicaux, notamment dans des actes à risque comme les coloscopies, en s'assurant de la préparation adéquate des patients.
- Maintenir une communication transparente et honnête sur les risques associés aux traitements, en respectant l'obligation légale d'information prévue par la loi Kouchner.
- Gérer avec discernement les demandes des patients, en restant ferme tout en étant attentif à leurs préoccupations.
- Prendre en compte la balance bénéfice/risque dans la communication des risques graves ou exceptionnels.
- Mettre à jour ses connaissances et mettre en œuvre les dernières recommandations établies par la spécialité.
- En cas de réclamation d'un patient, ne pas reconnaître d'emblée sa responsabilité mais saisir sans délai son assureur couvrant sa responsabilité professionnelle.

Adopter ces réflexes permettra non seulement de réduire les risques juridiques mais également de renforcer la relation de confiance entre le médecin et le patient.

Références

1. Guide HAS Annonce d'un dommage associé aux soins : https://www.has-sante.fr/jcms/c_953138/fr/annonce-d-un-dommage-associe-aux-soins
2. Duret F. Le risque des professions de santé : rapport MACSF 2023 : <https://www.macsf.fr/le-risque-des-professionnels-de-sante-en-2023/risque-des-professions-de-sante>
3. Frattini B, Michel X, Gerson C. Gastro-entérologues et hépatologues : les motifs de réclamations des patients en 2023 <https://www.macsf.fr/le-risque-des-professionnels-de-sante-en-2023/risque-des-professions-de-sante/g/gastro-enterologie-hepatologie>
4. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé
5. Sur le renversement de la charge de la preuve du défaut d'information : Cass. civ. 1^e, 25 février 1997 Hédreul c/ Cousin et autres (pourvoi no P 94-19.685 ; arrêt no 426 P + B + R)
6. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M, et al. Critères de qualité de la coloscopie. Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ;26 :15-28
7. Pienkowski P. Les critères de qualité de la coloscopie et de la préparation colique (SFED-CNP-ESGE 2019). Post'U 2020. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/les-criteres-de-la-qualite-de-la-coloscopie-et-de-la-preparation-colique-sfed-cnp-esge-2019/>
8. Déontologie médicale sur le web : livre blanc du CNOM décembre 2011 : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/livre blanc/f5xqk8/livre blanc-deontoweb2012.pdf> Loi du n° 2005-370 du 22 avril 2005 sur les droits des malades et à la fin de vie

Addendum : pour en savoir plus

- Code de la santé publique
- Legifrance (legifrance.gouv.fr) : Textes juridiques français officiels
- Haute Autorité de Santé (HAS) ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr)) : Recommandations et rapports sur l'information des patients (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1715928/fr/droits-des-usagers-information-et-orientation)
- Ordre des Médecins (<https://www.conseil-national.medecin.fr>) : Guides et avis sur le secret médical
- Bazin, H., *Le secret médical face aux nouvelles technologies*, Revue générale de droit médical, n° 58, 2021
- Blanchard, S., *Consentement et information du patient : obligations et limites*, Journal de droit de la santé, vol. 12, 2020
- Lévy, M., *Le droit à l'information médicale : évolution et enjeux*, Actualité juridique de droit médical, n° 45, 2022

5

Les cinq points forts

- Il est nécessaire de connaître les différents types de procédures juridiques auxquelles tout gastroentérologue peut être confronté.
- L'information claire, adaptée et loyale des patients avant tout acte diagnostique ou thérapeutique est une obligation légale et la preuve de sa remise doit être scrupuleusement tracée dans le dossier médical.
- La bonne tenue du dossier médical est un élément fondamental en cas d'instruction d'une plainte déposée par un patient.
- L'annonce par le praticien d'un dommage lié aux soins est parfaitement résumée dans le guide HAS « annonce d'un dommage associé aux soins ».
- Afin de respecter le secret médical, il ne faut transmettre aucun élément médical par les nouveaux moyens de communication non sécurisés (SMS, WhatsApp, mails...) mais uniquement des renseignements administratifs.



Pathologies fonctionnelles œsophagiennes : quelles explorations envisager ?

 Célia GOUYNOU

 Polyclinique Lyon Nord, 65 rue des Contamines, 69140 Rillieux-la-Pape (France)
 c.gouynou@gelmad.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition du reflux résistant aux IPP
- Savoir quand proposer une nouvelle endoscopie haute
- Connaître la démarche diagnostique en cas de symptômes évocateurs de reflux persistants sous IPP
- Connaître la démarche diagnostique en cas de suspicion de troubles moteurs

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Reflux gastro œsophagien ; pHimpédancemétrie ; Manométrie œsophagienne

ABRÉVIATIONS

RGO : Reflux gastro œsophagien
 TMO : Troubles moteurs œsophagiens
 IS : Index Symptomatique
 PAS : Probabilité d'Association Symptomatique
 IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
 JOG : Jonction œsogastrique
 TOGD : Transit œso-gastro-duodénal

Introduction

Les pathologies fonctionnelles œsophagiennes sont un motif fréquent de consultation en gastro entérologie et sont représentées par deux entités proches mais distinctes : le Reflux Gastro œsophagien (RGO) et les Troubles Moteurs de l'œsophage (TMO). En dehors de la dysphagie, principal symptôme associé aux TMO, ces derniers peuvent générer des symptômes semblables à ceux du RGO, tels que la douleur thoracique ou les régurgitations, qui sont peu spécifiques. Il est ainsi parfois difficile de savoir quel examen proposer au patient. Cet atelier a ainsi pour but de mettre en lumière les différentes démarches diagnostiques possibles en fonction des plaintes fonctionnelles des patients en tenant compte des dernières publications puisque ces entités ont évolué depuis ces dernières années avec la révision du consensus de Lyon 2.0 pour le RGO et la classification de Chicago 4.0 pour les TMO.

Le RGO

Définition

Au fil des années, le diagnostic de RGO s'est peu à peu modifié. Initialement, ce dernier était défini comme la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage occasionnant des symptômes spécifiques comme le pyrosis et les régurgitations. Cette entité a été actualisée avec le consensus de Lyon 2.0 le définissant alors comme la présence de symptômes gênants associés à un reflux **prouvé** par l'endoscopie ou par les explorations fonctionnelles digestives (1). La place de ces explorations doit donc être parfaitement connue afin de proposer une prise en charge adéquate.

Les symptômes sont regroupés en deux groupes :

- **Les symptômes typiques** comprenant le pyrosis, les régurgitations, et la douleur thoracique. Ces derniers,

en l'absence de signes d'alarme, peuvent être traités par un test thérapeutique aux IPP en 1^{re} intention sans examen complémentaire.

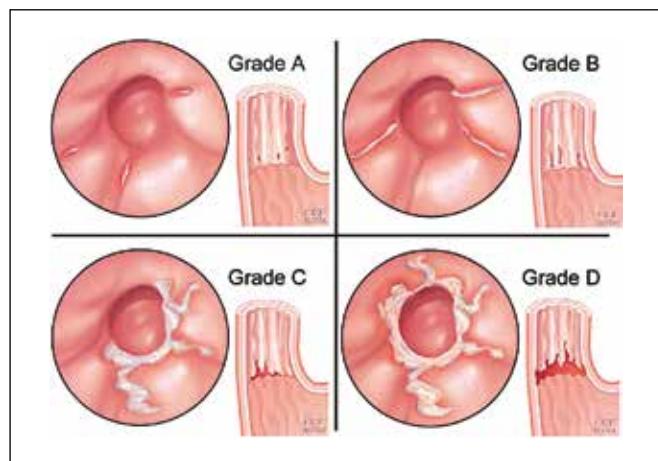
- **Les symptômes atypiques** dont l'imputabilité du RGO est incertaine regroupant les éructations, la toux chronique, l'asthme et les signes ORL et nécessitant des explorations œsophagiennes complémentaires.

Démarche diagnostique en cas de suspicion de RGO

La gastroscopie

Pour prouver le RGO, l'examen de référence reste l'endoscopie œsogastroduodénale à réaliser de préférence 2 à 4 semaines après l'arrêt des IPP afin d'améliorer le rendement diagnostique (2). De nouvelles études ont renforcé le poids diagnostique de la classification de Los Angeles sur le RGO, et désormais, toute œsophagite supérieure ou égale au grade B confirme le RGO (1) (Nouveauté du consensus 2.0) (Figure 1).

Figure 1 : Classification de Los Angeles



Stade	Description
0	Aucune lésion (« mucosal break ») visible
A	Une ou plusieurs lésions muqueuses, inférieures ou égales à 5 mm
B	Au moins une lésion muqueuse de plus de 5 mm mais sans aucune confluence entre les sommets de 2 plis
C	Au moins une érosion continue entre les sommets de 2 plis ou plus, mais non circonférentielle
D	Lésion muqueuse circonférentielle

Nayar D et al, Classifications of esophagitis: Who needs them? Gastrointestinal Endoscopy 2004 ; 60 : 253-7

Enfin, le RGO est également prouvé dans deux cas supplémentaires :

- La présence d'une **muqueuse de Barrett** supérieure ou égale à 1 cm qui doit être confirmée par la présence d'une métaplasie intestinale en anatomopathologie.
- La présence d'une **sténose peptique**.

En l'absence de ces signes, le RGO n'est ainsi pas prouvé ni certain, justifiant la réalisation des explorations fonctionnelles œsophagiennes.

La pHmétrie sans traitement

L'enregistrement du reflux se fait en ambulatoire par la pHmétrie filaire durant 24 h ou par une pHmétrie non filaire (système Bravo®) durant 48 à 96 h, enregistrant ainsi uniquement les reflux acides en calculant le pourcentage d'exposition acide œsophagienne et en quantifiant le nombre de reflux. Selon le consensus de Lyon 2.0, la pHmétrie non filaire (système Bravo®), **sans traitement**, est la technique de choix pour le diagnostic de RGO en raison d'une meilleure acceptabilité du patient, d'une meilleure tolérance et d'une durée d'enregistrement supérieure (4). Ce dispositif est peu disponible en France, du fait de son coût et de l'absence de cotation spécifique par la CCAM.

La pHimpédancemétrie sans traitement

La pHimpédancemétrie détecte, quant à elle, les reflux sur la base des variations de l'impédance intra-luminale, et les caractérise selon le pH (acide si pH<4, peu acide si pH entre 4 et 7, et peu alcalin si pH≥7). Elle est également utile pour caractériser les reflux gazeux (éruptions gastriques ou supragastriques). Celle-ci est réalisée sur 24 h, à l'aide d'un système filaire.

Le RGO (pathologique) est prouvé avec ces différents examens (sans traitement) si l'exposition œsophagienne à l'acide est **supérieure à 6 % du temps d'enregistrement**.

Il est toutefois difficile de conclure dans certains cas quand, par exemple, l'exposition à l'acide est située en zone grise (entre 4 et 6 %) ou si le nombre total de reflux est entre 40 et 80. Nous pouvons alors nous aider d'outils diagnostiques supplémentaires comme l'impédance basale nocturne ou l'association symptôme-reflux. Pour cette dernière, nous demandons au patient de signaler les symptômes ressentis nous permettant ainsi de calculer deux critères importants : l'*Index Symptomatique* (IS) [le pourcentage de symptômes associés au reflux (Nombre de symptômes précédés d'un épisode de reflux/nombre total de symptômes rapportés) x 100 et est positif s'il est supérieur à 50 %] et la *Probabilité d'Association Symptomatique* (PAS) [score statistique qui étudie les périodes de 2 minutes de l'enregistrement avec ou sans reflux, et avec ou sans symptôme, et est positif s'il est supérieur à 95 %]. L'analyse est considérée comme pertinente si le patient décrit au moins 3 symptômes.

Si l'exposition à l'acide est **inférieure à 4 %**, le RGO pathologique est **infirmé**.

Ainsi, avec ces premiers résultats, la démarche diagnostique que l'on peut proposer est celle présentée sur la figure 2.

Si le RGO est prouvé, il faut s'assurer avant toute chose du respect des mesures hygiéno diététiques habituelles (*perte de poids, diminuer les repas riches en graisses ou hydrates de carbone, surélévation de la tête de lit, décubitus latéral gauche à favoriser*) et optimiser le traitement médical par IPP en vérifiant l'observance, en augmentant la posologie deux fois par jour, ou en changeant de molécules anti sécrétaires (6).

L'objectif est désormais différent et il convient de comprendre alors pourquoi le patient est en échec de traitement. Pour ce faire, les examens suivants doivent être réalisés sous traitement médical optimisé (double dose d'IPP).

Figure 2 : Démarche diagnostique devant une suspicion de RGO

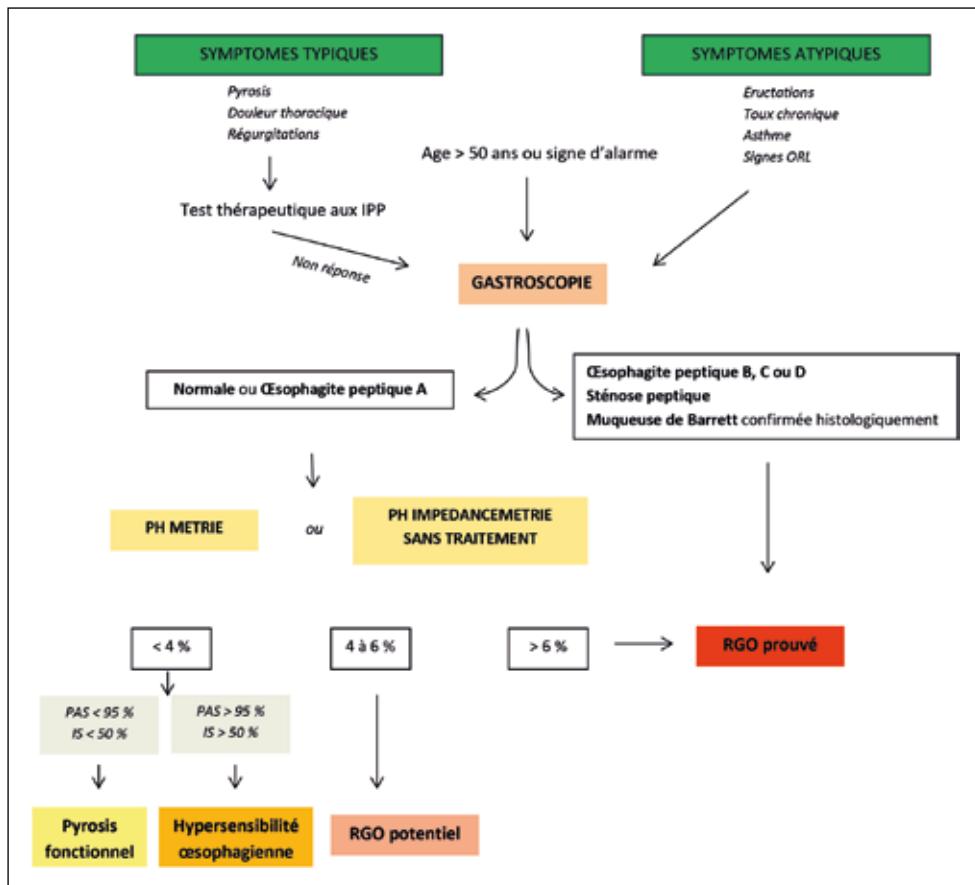
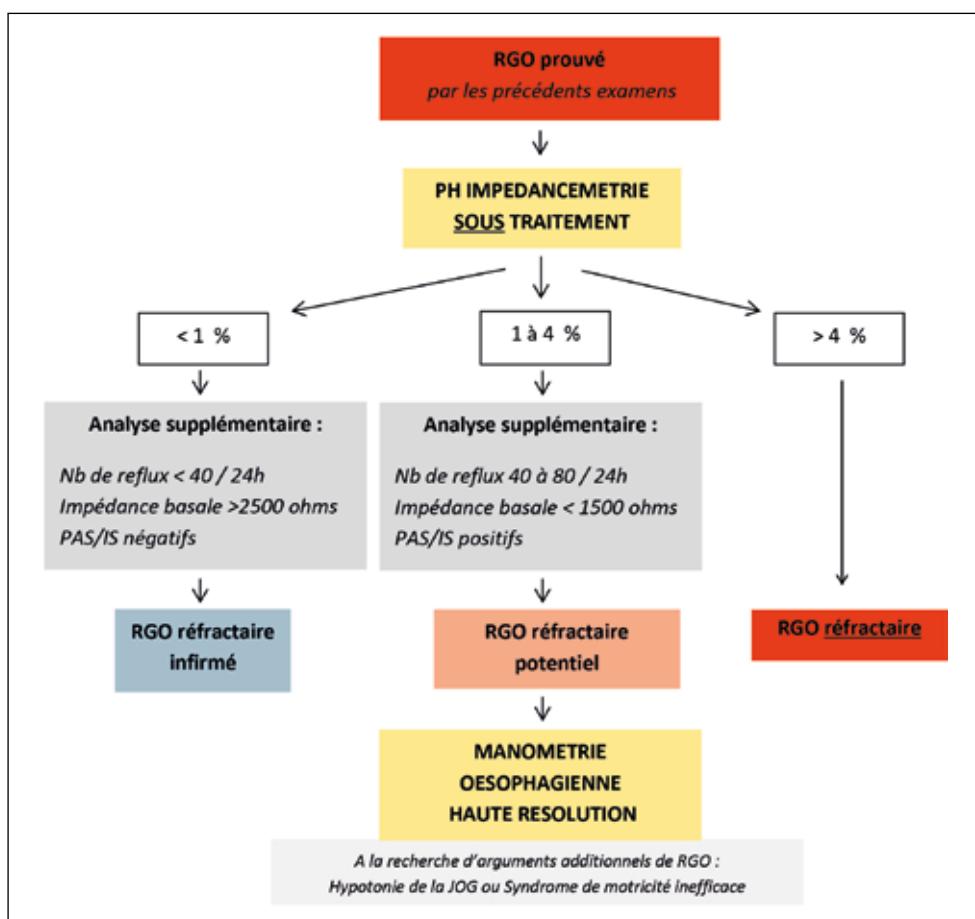


Figure 3 : Conduite à tenir devant un RGO résistant aux IPP



Le RGO réfractaire

En cas de RGO prouvé (Cf. premier paragraphe), la pH impédancemétrie **sous** traitement est à proposer en première intention permettant ainsi de définir le **RGO réfractaire** si l'exposition acide œsophagiennne est **supérieure à 4 %** ou si le nombre total de reflux/24 h est supérieur à 80.

Il est **potentiel** si l'exposition est entre 1 et 4 % et **peu probable** si celle-ci est inférieure à 1 % sur 24 h (5).

Ces seuils ont été modifiés avec la révision du consensus de Lyon 2.0 qui différencie ainsi les seuils d'exposition en fonction de la présence ou non d'IPP durant l'enregistrement (1) (figure 3).

À l'issue de ces résultats, le diagnostic de RGO réfractaire peut donc être confirmé ou infirmé. Dans ce dernier cas, il faut toujours penser aux diagnostics différentiels représentés majoritairement par les troubles moteurs de l'œsophage.

Les troubles moteurs œsophagiens (TMO)

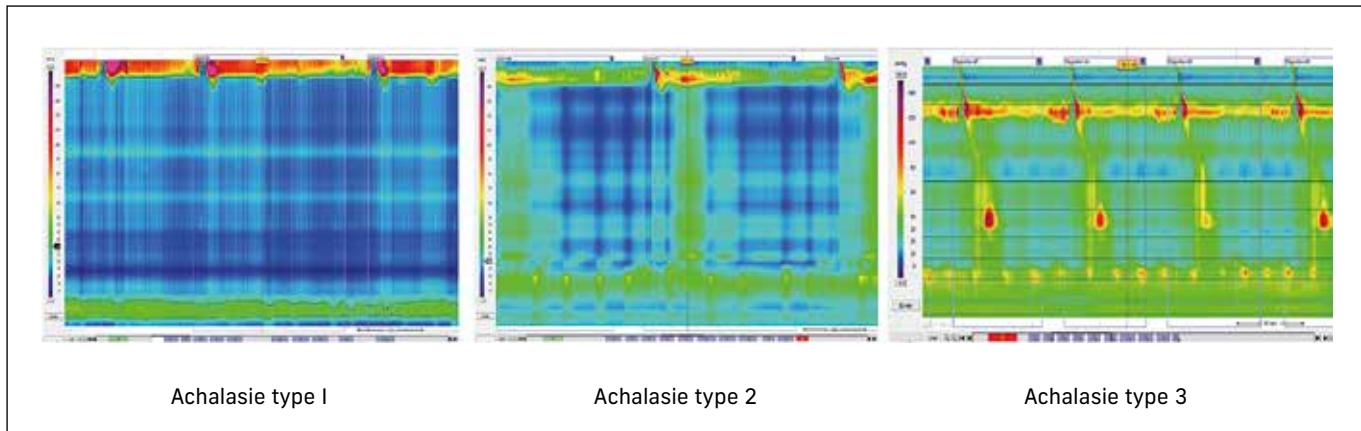
Comme énoncé dans le paragraphe précédent, les signes cliniques des pathologies œsophagiennes fonctionnelles sont peu spécifiques et notamment pour les TMO. Il faut y penser devant toute dysphagie avec bilan endoscopique normal (avec biopsies œsophagiennes étagées normales), toute douleur thoracique avec bilan cardiologique normal et tout pyrosis ou régurgitations persistants.

Démarche diagnostique devant la suspicion de TMO

La manométrie œsophagiennne

Une fois la gastroscopie réalisée, réalisés, le gold standard pour diagnostiquer les TMO est la **manométrie œsophagiennne**

Figure 4 : Les 3 types d'achalasie selon la classification de Chicago



haute résolution. Il s'agit d'une sonde nasogastrique munie de nombreux capteurs électroniques, introduite par voie nasale avec ou sans anesthésie locale, et positionnée en intra-gastrique, chez un patient à jeun d'au moins 4 heures. L'analyse du tracé ainsi enregistré repose sur la Classification de Chicago revisitée en 2021 (7). Celle-ci diffère de la précédente par un descriptif précis du déroulé de l'examen et la classification des TMO en 2 groupes distincts ; **les troubles de la relaxation de la jonction œsogastrique (JOG) et les désordres péristaltiques.** Il est ainsi recommandé de réaliser 10 déglutitions en position allongée et au moins 5 en position assise. S'y ajoute l'étude de déglutitions répétées (5 déglutitions consécutives de 2 mL en position couchée, et un test de déglutition rapide de 200 mL à boire en moins de 30 secondes en position assise).

Les **troubles de relaxation de la JOG** (pression de relaxation intégrée (PRI) médiane augmentée) regroupent ainsi (figure 4) :

- Achalasie type I (pas de contraction)
- Achalasie type II (au moins 20 % de pressurisation pan-œsophagienne)
- Achalasie type III (au moins 20 % de contractions prématuées)
- Défaut de relaxation de la JOG [élévation de la pression intra bolus avec résultat abnormal du TOGD minuté ou de la planimétrie par impédance (EndoFlip)]

Les **désordres péristaltiques** (PRI normale) sont représentés par :

- Contractions absentes (100 % de contractions absentes)
- Spasmes œsophagiens (au moins 20 % de contractions prématuées)
- Œsophage hypercontractile (au moins 20 % de contractions hypercontractiles)
- Syndrome de motricité inefficace (au moins 70 % de contractions inefficaces ou 50 % absentes)

Par rapport à la version précédente, les principales modifications concernent les définitions de l'achalasie de type III, du défaut de relaxation de la JOG et du syndrome de motricité inefficace (8).

Au-delà du fait que la MHR soit indispensable pour diagnostiquer les TMO, elle est aussi une aide précieuse pour apporter des arguments additionnels au diagnostic de RGO et essentielle avant toute prise en charge chirurgicale d'une hernie hiatale. L'hypotonie de la JOG ou le syndrome de motricité inefficace (mauvaise clairance) favorisent le RGO. De même il est essentiel d'éliminer des TMO avant de confirmer un pyrosis fonctionnel selon les critères de Rome IV.

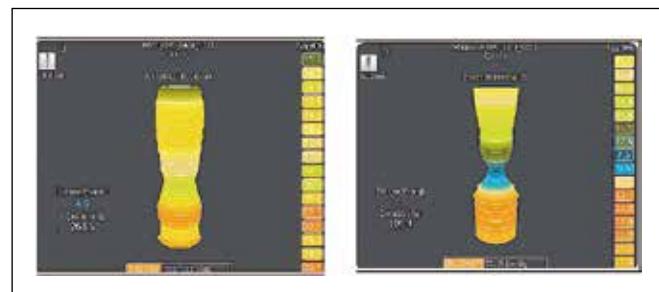
Autres examens complémentaires

La classification de Chicago 4.0 a mis également en lumière deux examens complémentaires qui n'étaient pas cités dans la précédente version, le Transit baryté œso-gastro-duodénal (TOGD) minuté et l'EndoFlip.

Le **TOGD minuté** consiste à évaluer la clairance œsophagienne d'un verre de baryte dilué (200 mL) à 1, 2 et 5 minutes, ce qui peut aider à diagnostiquer une obstruction fonctionnelle de la JOG. Ainsi, un résidu œsophagien supérieur à 5 cm à 1 minute et 2 cm à 5 minutes sont évocateurs de ce diagnostic.

Le **EndoFlip** ou planimétrie par impédance a été développé il y a quelques années pour étudier la physiologie œsophagienne (9). Il s'agit d'un cathéter possédant un ballon distensible ayant des capteurs d'impédance électrique, et un capteur de pression distale. Le cathéter est placé au niveau de la JOG au cours d'une endoscopie sous anesthésie générale, puis est rempli d'un liquide conducteur, ce qui permet d'obtenir une mesure de la distensibilité lumineuse de la JOG. Un index de distensibilité de la JOG est normal s'il est supérieur 2,8 mm²/mmHg (figure 5). Cet examen reste toutefois peu accessible en France et réalisé seulement dans les centres experts.

Figure 5 : Distensibilité œsophagienne mesurée par la méthode Endoflip



Conclusion

Les pathologies fonctionnelles digestives peuvent représenter un challenge diagnostique. En effet, les signes cliniques sont multiples, variés et aspécifiques et souvent très invalidants pour le patient, dont le vécu est parfois difficile devant la place prépondérante de ces symptômes. À cela s'ajoute parfois une errance diagnostique de plusieurs mois rendant la prise en charge complexe. Un interrogatoire minutieux, en ciblant la plainte du patient ainsi que ses habitudes alimentaires et mode de vie, est la première étape afin de nous orienter au mieux vers une hypothèse diagnostique. La gastroscopie reste l'examen clé à réaliser en première intention afin d'éliminer toute pathologie organique. Les explorations fonctionnelles œsophagiennes sont indispensables pour le diagnostic de RGO, RGO réfractaire ou TMO dont les signes cliniques sont fortement intriqués. La pHmétrie, pH Impédancemétrie avec ou sans traitement et la manométrie œsophagienne sont les 3 examens nécessaires afin de comprendre les mécanismes de ces troubles fonctionnels. L'intérêt du TOGD minuté, dans le contexte d'une dysphagie avec un trouble moteur œsophagien atypique, doit être connu, de même que le recours à l'exploration de la distensibilité du cardia par la méthode Endoflip. Leurs modalités doivent également être connues des gastro entérologues afin d'expliquer au mieux au patient l'enjeu diagnostique, les différentes possibilités thérapeutiques possibles et ainsi obtenir une adhésion complète à la prise en charge proposée.

Références

1. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. févr 2024;73(2):361-71.
2. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 17 mai 2016;315(19):2104.
3. Visaggi P, Del Corso G, Gyawali CP, Ghisa M, Baiano Svizzero F, Stefani Donati D, et al. Ambulatory pH-Impedance Findings Confirm That Grade B Esophagitis Provides Objective Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 1 mai 2023;118(5):794-801.
4. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil*. mai 2011;23(5):419-26.
5. Hemmink GJM, Weusten BLAM, Bredenoord AJ, Timmer R, Smout AJPM. Aerophagia: excessive air swallowing demonstrated by esophageal impedance monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2009;7(10):1127-9.
6. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. avr 2021 33(4).
7. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil*. janv 2021 33(1).
8. Roman S, Mion F, Zerbib F. Nouvelle version de la classification de Chicago pour le diagnostic des troubles moteurs œsophagiens: quel impact sur la pratique? *Hepato Gastro Oncol Dig* 2022; 29: 558-64.
9. Savarino E, di Pietro M, Bredenoord AJ, Carlson DA, Clarke JO, Khan A, et al. Use of the Functional Lumen Imaging Probe in Clinical Esophagology. *Am J Gastroenterol*. nov 2020;115(11):1786-96.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic formel de reflux gastro-œsophagien (RGO) est affirmé par des explorations complémentaires.
- La pH méttrie et la pH impédancemétrie sans traitement sont les examens de référence pour confirmer un RGO. Le diagnostic de RGO réfractaire nécessite une pH impédancemétrie sous traitement.
- Depuis le consensus de Lyon 2.0, toute œsophagite de grade supérieur ou égal à B de la classification de Los Angeles confirme le RGO.
- La manométrie œsophagienne est l'examen clé pour diagnostiquer des troubles moteurs œsophagiens et doit être analysée selon la classification de Chicago 4.0.
- Devant un RGO réfractaire une manométrie œsophagienne haute résolution doit être réalisée pour rechercher un trouble moteur œsophagien.

Entéro-IRM et vidéo-capsule dans les MICI : tout savoir en 1H15 !

 Arnaud BOURREILLE¹ ; Anne-Marie ZAGDANSKI²

 1 Hépato-gastroentérologie et Assistance Nutritionnelle CHU de Nantes, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes (France)

2 Service d'Imagerie Hôpital Saint Louis 1 Av. Claude Vellefaux, 75010 Paris (France)

 arnaud.bourreille@chu-nantes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître leur place et leur complémentarité
- Connaître les modalités de préparation et de réalisation
- Connaître les critères de qualité attendus du compte-rendu
- Connaître les éléments essentiels d'interprétation : anatomie normale, lésions élémentaires de la maladie de Crohn grêlique

LIEN D'INTÉRÊT

Arnaud BOURREILLE déclare avoir des liens d'intérêt avec AbbVie, AlorIS pharma, BMS, BioMadvanced, Celltrion, Ferring, Galapagos, Gilead, MSD, Mauna Kea Technologies, Medtronic, OSE Immunotherapeutics, Janssen, Pfizer, Roche, Takeda, Tillotts, Valneva, Vifor pharma

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn ; entéro-IRM ; vidéo-capsule endoscopique

ABRÉVIATIONS

VCE : vidéo-capsule endoscopique

MC : maladie de Crohn

IRM : imagerie par résonnance magnétique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

PEG : poly-éthylène glycol

Introduction

La video-capsule endoscopique (VCE) est utilisée depuis de nombreuses années par les gastro-entérologues pour l'exploration de l'intestin grêle et plus récemment du côlon dans de nombreuses indications. Elle a l'avantage d'être non invasive, simple d'utilisation et acceptable par les patients. Elle permet la visualisation des lésions superficielles de la muqueuse intestinale et de ce fait, a une place privilégiée dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn (MC). Elle a démontré son utilité dans plusieurs situations (suspicion de MC, évaluation des objectifs de cicatrisation, prédition de la rechute clinique, dépistage de la récidive post-opératoire) chez l'adulte et chez l'enfant.

Tout comme la VCE, l'entéro-IRM est une technique non invasive permettant d'examiner l'ensemble de l'intestin grêle, tout en évitant l'exposition aux rayonnements ionisants, contrairement au scanner. Cette méthode nécessite une

préparation préalable afin de garantir une bonne distension de l'intestin grêle, essentielle pour une analyse optimale des parois digestives. Bien qu'elle ne permette pas d'évaluer les atteintes muqueuses superficielles, elle fournit des informations complémentaires à celles de la VCE, notamment sur les atteintes en profondeur de la paroi intestinale (transmurales) ainsi que sur les manifestations extra-pariétales.

Suspicion de maladie de Crohn

Il est recommandé de réaliser une VCE du grêle en cas de suspicion de MC non confirmée par une iléo-coloscopie (1).

L'alternative est de réaliser un examen radiologique en coupe, IRM ou tomodensitométrie avec entérographie (entéro-IRM ou entéro-Scanner) ; la VCE a un rendement diagnostique supérieur pour dépister les lésions du grêle proximal et un rendement identique à l'entéro-IRM pour détecter les lésions

plus distales. Le risque de rétention capsulaire dans cette indication ne justifie pas la réalisation d'un examen radiologique systématique préalable à la réalisation de la VCE (2). Le rendement diagnostique de la VCE dépend de l'existence ou non d'anomalie(s) biologique(s) évocatrices de pathologie organique (anémie, carence martiale, augmentation de la protéine C-réactive, de la calprotectine fécale). Il n'existe pas de description claire et validée permettant d'affirmer un diagnostic de certitude de MC en capsule endoscopique. On considère que la présence d'au moins trois ulcérations sur le grêle chez des patients ne consommant pas d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ayant des symptômes évocateurs et un terrain compatible est fortement évocatrice d'une MC (3).

En cas de symptômes cliniques obstructifs, l'imagerie en coupe (scanner, IRM) pourra être effectuée de préférence à la VCE.

Outre la recherche de sténoses, l'entéro-IRM peut révéler des anomalies évocatrices de la maladie de Crohn (atteintes inflammatoires segmentaires, des fistules ou des abcès). Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques et peuvent également être observées dans d'autres pathologies, notamment infectieuses ou tumorales. Leur interprétation doit donc être réalisée en étroite corrélation avec le contexte clinico-biologique, les résultats de la VCE et de l'endoscopie. Par ailleurs, un examen IRM normal n'exclut pas le diagnostic.

Suivi des patients

Les objectifs thérapeutiques ont été modifiés et incluent des objectifs cliniques, biologiques, et endoscopiques. Les objectifs n'incluent pas encore d'objectifs radiologiques de cicatrisation transmurale ou de cicatrisation histologique mais ces paramètres sont susceptibles d'être pris en compte dans un avenir proche.

La VCE n'est pas *stricto sensu* reconnue comme un outil endoscopique de surveillance rapprochée contrairement à l'ileo-coloscopie. Plusieurs études ont démontré que la persistance de lésions proximales muqueuses étaient un facteur indépendamment associé à un risque élevé de récidive de la maladie. Il a été également démontré qu'il était possible d'évaluer la réponse endoscopique en capsule chez les patients traités par biothérapie et d'évaluer avec précision la réponse ou la rémission endoscopique (4). L'ensemble de ces données confirment que la VCE est un outil performant pour évaluer l'atteinte du grêle, guider la stratégie thérapeutique et monitorer les objectifs de cicatrisation muqueuse chez les patients atteints de MC.

Plusieurs études suggèrent que l'obtention d'une cicatrisation transmurale visible en entéro-IRM a un impact supérieur à la cicatrisation endoscopique sur le court évolutif de la MC. Cependant, les critères définissant la cicatrisation transmurale en IRM ne sont pas formellement établis et varient selon les études. Ces critères incluent généralement une épaisseur de la paroi digestive inférieure ou égale à 3 mm, une amélioration globale des images, ou encore la normalisation de scores d'activité IRM tels que le score MaRIA (<7), le score MaRIA simplifié (≤ 1) ou le score de Clermont ($<8,4$) (5).

La cicatrisation transmurale évaluée par IRM est associée à un risque réduit de progression vers un phénotype sténosant ou pénétrant, ainsi qu'à une diminution des taux d'hospitalisation et de chirurgie à long terme. Par ailleurs, les patients présentant une cicatrisation simultanée IRM et endoscopique ont les taux les plus faibles de progression phénotypique (1,2 %), avec une différence statistiquement significative par rapport à la rémission radiologique isolée à l'IRM (10,9 %, $p=0,019$), la rémission endoscopique isolée (19,6 %, $p\leq 0,001$), et l'absence de rémission (46,3 %, $p\leq 0,001$) (6).

L'imagerie en coupe est recommandée en cas d'aggravation clinique, de signes d'obstruction ou de suspicion de complications. Dans le cadre de la maladie sténosante, l'IRM joue un rôle clé en évaluant la longueur et la sévérité des sténoses, ainsi que l'étendue de l'atteinte digestive, influençant ainsi les décisions thérapeutiques, qu'elles soient médicales ou chirurgicales. L'étude CREOLE, menée par le GETAID, a introduit un score basé sur des critères cliniques et morphologiques obtenus par IRM, permettant de prédire la réponse au traitement par anti-TNF. Les facteurs IRM associés à une réponse favorable incluent une sténose de moins de 12 cm, une dilatation modérée en amont, une prise de contraste marquée en phase retardée et l'absence de fistule (7).

De façon plus générale, l'IRM permet de rechercher des complications extra-pariétales et d'évaluer l'activité de la maladie à travers plusieurs paramètres : épaissement pariétal (> 3 mm), prise de contraste pariétale augmentée, hypersignal pariétal en T2, hypersignal pariétal en diffusion, ulcérations profondes, hyperhémie du mésentère (signe du peigne) et infiltration de la graisse péri-digestive (8).

Plusieurs scores ont été construits à partir de ces paramètres. Le score le plus simple à utiliser est le MaRIA simplifié : MaRIAs = (1x épaisseur > 3 mm) + (1x œdème) + (1x infiltration graisseuse) + (2x ulcères). Il a été démontré qu'un score MaRIAs > 1 identifie les segments présentant une maladie de Crohn active avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 81 %, tandis qu'un score > 2 indique des lésions sévères avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 92 % (9).

Modalité de préparation et réalisation de la vidéo-capsule endoscopique

La vidéo-capsule est faite chez un patient à jeun n'ayant pas pris d'AINS depuis 1 mois. L'examen est contre-indiqué chez les femmes enceintes, en cas de dispositif d'électrostimulation cardiaque, en cas de troubles de la déglutition et de gastro-parésie connue. Les modalités de préparation ne sont pas claires mais reposent sur l'utilisation de PEG et de régime sans résidus. Les résultats d'une étude prospective randomisée multicentrique (soumission en cours, données personnelles) démontrent l'absence de bénéfice du PEG comparativement à de l'eau et la meilleure acceptabilité de l'eau. Une alimentation normale est autorisée 4 heures après l'ingestion de la capsule. L'examen est réalisé en ambulatoire et en fonction du dispositif, il peut être nécessaire de ramener à la fin de l'examen le boîtier d'enregistrement des images.

Le risque de rétention en cas de suspicion de MC chez l'adulte est de 2,35 % [IC95 : 1,31–4,19] significativement moins élevé que chez les patients adultes ayant une MC connue 4,63 % [IC95 : 3,42–6,25] et comparable au risque de rétention capsulaire chez les patients explorés pour une autre raison. Considérant que le risque de rétention capsulaire est faible, la réalisation d'examen systématique pour diminuer ce risque chez tous les patients est inutile et devrait être réservé à certains patients ayant des symptômes évocateurs de sténose, en cas de MC ancienne de phénotype sténosant ou d'antécédent(s) de résection intestinale.

Pour diminuer le risque d'impaction, il est possible de réaliser préalablement à la VCE un examen radiologique en coupe ou d'utiliser une capsule factice radio-opaque i.e. Patency Capsule™ se délitant au bout de quelques heures.

Le passage intact et indolore de la Patency capsule repéré par un cliché d'abdomen sans préparation entre 48 heures après son ingestion permet de faire la VCE en toute sécurité.

Les résultats des études comparant la Patency capsule et les techniques de radiologie en coupe (entéro-IRM ou scanner) sont discordants mais semblent indiquer une performance équivalente.

Modalités de préparation et de réalisation de l'entéro-IRM

Les contre-indications de l'entéro-IRM sont similaires à celles de tout examen IRM. Elles incluent notamment les patients porteurs de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs non compatibles, les implants cochléaires, les corps étrangers ferromagnétiques intraoculaires ou les anciens clips intracrâniens.

L'entéro-IRM est réalisé chez un patient à jeun pour les aliments solides (l'eau étant autorisée) et nécessite une préparation digestive débutée une heure avant l'examen. Cette préparation vise à assurer une distension adéquate de l'intestin grêle et consiste en l'ingestion progressive, sur 45 minutes, de 1L d'une solution hyperosmolaire de type Mannitol dilué (2,5 %-5 %) ou du PEG. Une quantité supérieure à 1 litre n'a pas montré d'avantage qualitatif significatif. Les patients doivent être informés de possibles effets secondaires, tels que des douleurs abdominales ou une diarrhée après l'examen. Pour limiter le péristaltisme, un antispasmodique est administré (Glucagon ou Buscopan). L'examen dure entre 20 et 25 minutes.

L'IRM utilise des séquences rapides en apnée dans les plans coronal et axial, incluant :

- Séquences T2 ES ultra-rapides sans et avec saturation de la graisse,
- Séquences T2 EG TrueFISP,
- Séquences de diffusion,
- Séquences 3D T1 EG ultra-rapides avec saturation de la graisse, réalisées avant et après l'injection dynamique de gadolinium.

Résultats attendus de la capsule

La capsule permet de visualiser des lésions variées de la MC : érosions aphtoïdes, ulcérations superficielles ou profondes, circonférentielles ou non, œdème, érythème (10). Aucune de ces lésions n'est spécifique de la MC et ne permet à elles seules d'affirmer le diagnostic de MC. La présence d'au moins trois ulcères en l'absence de prise d'AINS et dans un contexte évocateur permet d'évoquer le diagnostic de MC. En théorie, aucune sténose infranchissable ne devrait être décrite en capsule. La localisation précise des lésions est difficile voire impossible. Par simplicité, le grêle est séparé en trois tiers : proximal, moyen et distal de durée égale entre la première image duodénale et la première image colique ou la dernière image du grêle. Certains logiciels segmentent le grêle en trois tiers de durées inégales sur des critères inconnus des lecteurs. La sévérité de l'atteinte peut être évaluée par des scores d'activité (Lewis, CECDAI) permettant une comparaison entre deux examens.

Pour l'instant, il n'est pas recommandé d'évaluer la propreté du grêle pour valider l'examen. En effet, aucune donnée n'est disponible sur l'impact de la propreté sur le rendement diagnostic de l'examen dans la MC.

Contrairement aux examens radiologiques, la VCE ne permet pas d'évaluer les complications de la MC ni de préciser l'extension en longueur de l'atteinte.

Résultats attendus de l'entéro-IRM

L'IRM doit préciser la présence ou l'absence des différents éléments liés à l'inflammation, ainsi que leur localisation et leur sévérité. Les sténoses doivent être décrites en détail, incluant leur nombre, leur longueur et l'importance de la rétro-dilatation. Les complications pénétrantes, telles que les sinus, les fistules (avec identification des organes cibles), ainsi que la présence ou l'absence d'abcès, doivent être décrites. Enfin, l'évolution des lésions par rapport aux examens antérieurs doit être précisée, en indiquant clairement toute amélioration ou aggravation de l'atteinte.

Conclusion

La VCE et l'entéro-IRM sont des examens performants pour explorer l'intestin grêle des patients atteints de MC. Ces examens sont complémentaires et donnent des informations différentes : atteinte muqueuse proximale et plus grande sensibilité pour la VCE, atteinte transmurale et complications pour l'IRM, localisation et extension précise pour l'IRM, possibilité de guider les stratégies thérapeutiques pour les deux examens.

Le choix entre entéro-IRM et VCE dépend des compétences locales, de l'existence ou non de lésions proximales sur le grêle, du degré d'évolution de la maladie et du risque de sténose, de la stratégie thérapeutique médicale ou chirurgicale et des objectifs thérapeutiques que l'on se fixe.

Références

1. Maaser C et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144-164.
2. Cortegoso Valdivia P, et al. Indications, Detection, Completion and Retention Rates of Capsule Endoscopy in Two Decades of Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1105. doi: 10.3390/diagnostics12051105.
3. Mow WS, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31-40.
4. Hall B, et al. A prospective 52 week mucosal healing assessment of small bowel Crohn's disease as detected by capsule endoscopy. *J Crohns Colitis* 2014;8:1601-9.
5. Geyl S, Guillot L, Laurent V, et al. Transmural healing as a therapeutic goal in Crohn's disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):659-667.
6. Fernandes SR, Bernardo S, Saraiva, et al. The degree of bowel remission predicts phenotype progression in Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2024 Sep;12(7):891-900.
7. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. 287 Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort study (CREOLE) study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):53-60..
8. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV Jr, et al. Society of Abdominal Radiology Crohn's Disease-Focused Panel. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):776-799.
9. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(2):432-439.
10. Leenhardt R, Buisson A, Bourreille A, Marteau P, Koulaouzidis A, Li C, et al. Nomenclature and semantic descriptions of ulcerative and inflammatory lesions seen in Crohn's disease in small bowel capsule endoscopy: An international Delphi consensus statement. *United European Gastroenterol J*. 2020 Feb;8(1):99-107.

5

Les cinq points forts

- Les lésions du grêle dans la maladie de Crohn (MC) sont difficiles à diagnostiquer et à risque de complications sténosantes ou perforantes.
- L'entéro-IRM et la capsule sont deux examens performants pour détecter et évaluer les lésions sur le grêle.
- L'entéro-IRM et la capsule sont complémentaires et donnent des renseignements différents.
- L'entéro-IRM permet de visualiser les complications de la MC et l'extension en longueur de l'atteinte.
- La capsule permet de détecter les lésions muqueuses proximales et de définir des objectifs de cicatrisation muqueuse.

HÉPATOLOGIE



HÉPATOLOGIE



QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS

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

→ **Syndrome de chevauchement (overlap syndrome) : quand l'évoquer ? comment le confirmer et le traiter ?**

Domitille ERARD (Lyon)

● **Question 1**

Concernant les syndromes de chevauchement dans le cadre des maladies auto-immunes hépatiques :

- A. Ils sont fréquents, avec une prévalence d'environ 30 %.
- B. Ils concernent le plus souvent l'association d'une CSP et d'une CBP.
- C. La biopsie hépatique n'est pas obligatoire pour confirmer le diagnostic.
- D. Le diagnostic se fait de manière consécutive (ex CBP puis HAI).
- E. Le traitement d'une CBP associée à HAI repose sur la combinaison AUDC et traitement immunosupresseur.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

Chez une patiente atteinte d'une CBP, un syndrome de chevauchement CBP + HAI doit être évoqué lorsque :

- A. Les IgM sont augmentées > 20 g/L.
- B. La patiente ne répond pas à l'AUDC avec persistance d'une cholestase.
- C. L'histologie décrit une hépatite d'interface.
- D. Les anticorps anti-mitochondries restent positifs.
- E. L'élastométrie suggère une progression de la fibrose.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Concernant le syndrome de chevauchement CSP+ HAI :

- A. Il est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant.
- B. Le pronostic est identique à celui des patients suivis pour une CSP seule.
- C. Le traitement permet une amélioration de la fibrose.
- D. Les patients CSP+ HAI ont moins recours à une transplantation hépatique.
- E. Il est plus fréquemment associé à une MCI que les patients présentant une CSP seule.

1 seule réponse exacte

→ Médicaments et cirrhose : bon usage, précautions d'emploi et interdits

Lucy MEUNIER (Montpellier)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quel est l'impact principal de la cirrhose sur le métabolisme des médicaments ?

- A. Une augmentation de la biodisponibilité des médicaments à forte extraction hépatique.
- B. Une diminution de la glucuronidation, quelle que soit la sévérité de la cirrhose.
- C. Une accélération du métabolisme par le CYP450.
- D. Une élimination accrue par voie biliaire.
- E. Une clairance identique aux patients sans cirrhose pour tous les médicaments.

● Question 2

Quel est l'antalgique à privilégier chez les patients cirrhotiques ?

- A. Les AINS.
- B. Le paracétamol (jusqu'à 4 g/jour).
- C. Les opiacés à libération prolongée.
- D. Le nefopam à dose adaptée.
- E. Le tramadol.

1 seule réponse exacte

● Question 3

Parmi les énoncés suivants, lequel est correct concernant l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) chez les patients atteints de cirrhose ?

- A. Ils sont contre-indiqués chez tous les patients cirrhotiques, indépendamment de la classe Child-Pugh.
- B. L'apixaban et l'édoxaban peuvent être envisagés avec prudence chez les patients Child-Pugh B.
- C. La clairance des AOD est augmentée en cas de cirrhose sévère.
- D. Tous les AOD sont métabolisés exclusivement par voie rénale.

1 seule réponse exacte

→ Déficit en alpha1-antitrypsine : une pathologie pas si rare...

Mathias RUIZ (Lyon)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quel est le risque de développer une fibrose hépatique significative chez les patients déficitaires en alpha1-antitrypsine homozygotes ZZ ?

- A. 1-3 %.
- B. 5-10 %.
- C. 20-35 %.
- D. 50-70 %.
- E. > 80 %.

1 seule réponse exacte

● Question 2

Lors de l'évaluation d'un déficit en alpha1-antitrypsine chez l'enfant, quelle exploration est inutile ?

- A. Bilan biologique hépatique.
- B. Évaluation non-invasive de la fibrose.
- C. Dosage des vitamines liposolubles (ADEK).
- D. Exploration fonctionnelle respiratoire.
- E. Dépistage de sa fratrie.

1 seule réponse exacte

Parmi les situations suivantes, laquelle ne nécessite pas de rechercher un déficit en alpha1-antitrypsine ?

- A. Cytolyse hépatique chronique dans l'enfance.
- B. Bronchite chronique chez un adulte de 50 ans fumeur.
- C. Fibrose hépatique avec bilan hépatique normal.
- D. Malabsorption intestinale (diarrhée, hypoalbuminémie).

1 seule réponse exacte

→ Parasitoses hépatiques

Philippe REY (Olliloules)

1 seule
réponse
exacte

Question 1

Concernant les parasitoses hépatiques :

- A. Elles sont toujours symptomatiques.
- B. La présence d'une hyperéosinophilie est une constante biologique.
- C. Les sérologies établissent toujours le diagnostic.
- D. L'imagerie par échographie ou tomodensitométrie hépatiques est peu contributive.
- E. Les traitements médicaux de référence sont les dérivés imidazolés pour l'amibiase, l'albendazole pour les échinococcoses et le praziquantel pour les schistosomiases (bilharzioses).

Question 2

Concernant la schistosomiase (bilharziose) hépatique :

- A. L'hépatite immuno-allergique est la forme clinique la plus fréquente.
- B. La cirrhose est l'évolution habituelle.
- C. Les complications de l'hypertension portale en font toute la gravité.
- D. La biopsie hépatique est indispensable pour le diagnostic.
- E. Le traitement de référence est l'ivermectine.

1 seule
réponse
exacte

Question 3

Concernant l'amibiase hépatique :

- A. Elle survient dans les 15 jours suivant la contamination par voie orale.
- B. L'association à une amibiase intestinale symptomatique est fréquente.
- C. Sa prise en charge nécessite le plus souvent une ponction diagnostique et/ou évacuatrice de l'abcès.
- D. Le diagnostic sérologique est habituellement tardif.
- E. Elle guérit sans séquelle après une cure d'imidazolés.

1 seule
réponse
exacte

→ **Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et prise en charge**

Marika RUDLER (Paris)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

Quelle est la proposition vraie concernant l'ammoniémie, chez un patient cirrhotique ?

- A. Chez un patient présentant des signes neurologiques, sa normalité doit faire remettre en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.
- B. Elle n'a aucune valeur pronostique.
- C. Elle ne doit pas être dosée en cas de signes neurologiques.
- D. Son dosage est très complexe en routine.
- E. Elle peut être élevée en cas d'encéphalopathie urémique.

1 seule réponse exacte

● **Question 2**

Quel élément ne fait pas partie de la prise en charge habituelle d'une encéphalopathie hépatique ?

- A. Dosage de l'ammoniémie.
- B. Recherche de tous les facteurs précipitants.
- C. Arrêt de tous les médicaments.
- D. Traitement hypoammoniéifiant systématique.
- E. Réalisation d'une imagerie cérébrale en coupe lors du premier épisode.

1 seule réponse exacte

● **Question 3**

Concernant l'EH minime, quelle est la proposition vraie ?

- A. Il existe d'autres diagnostics associés pouvant expliquer les troubles neurocognitifs dans la majorité des cas.
- B. Son diagnostic est très facile.
- C. La valeur seuil retenue pour le test de dénomination des animaux est de 25/minute en français.
- D. Aucun traitement spécifique n'est actuellement recommandé.
- E. Un flapping isolé peut être présent.

Syndrome de chevauchement (overlap syndrome) : quand l'évoquer ? comment le confirmer et le traiter ?

 **Domitille ERARD**

 Service d'hépatologie - Institut d'hépatologie de Lyon - Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon
 domitille.erard@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer un syndrome de chevauchement
- Connaître l'histoire naturelle et le pronostic
- Connaître les indications de la ponction biopsie hépatique et les critères diagnostiques
- Savoir reconnaître une forme sévère
- Connaître les modalités des traitements et de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Laboratoires MAYOLY, IPSEN, GILEAD

MOTS-CLÉS

Syndrome de chevauchement ; hépatite auto-immune ; cholangite biliaire primitive ; cholangite sclérosante primitive

ABRÉVIATIONS

CBP : Cholangite biliaire primitive
 CSP : Cholangite sclérosante primitive
 HAI : Hépatite auto-immune
 IgG : Immunoglobulines G
 AUDC : acide ursodésoxycholique
 TH : Transplantation hépatique
 MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Introduction

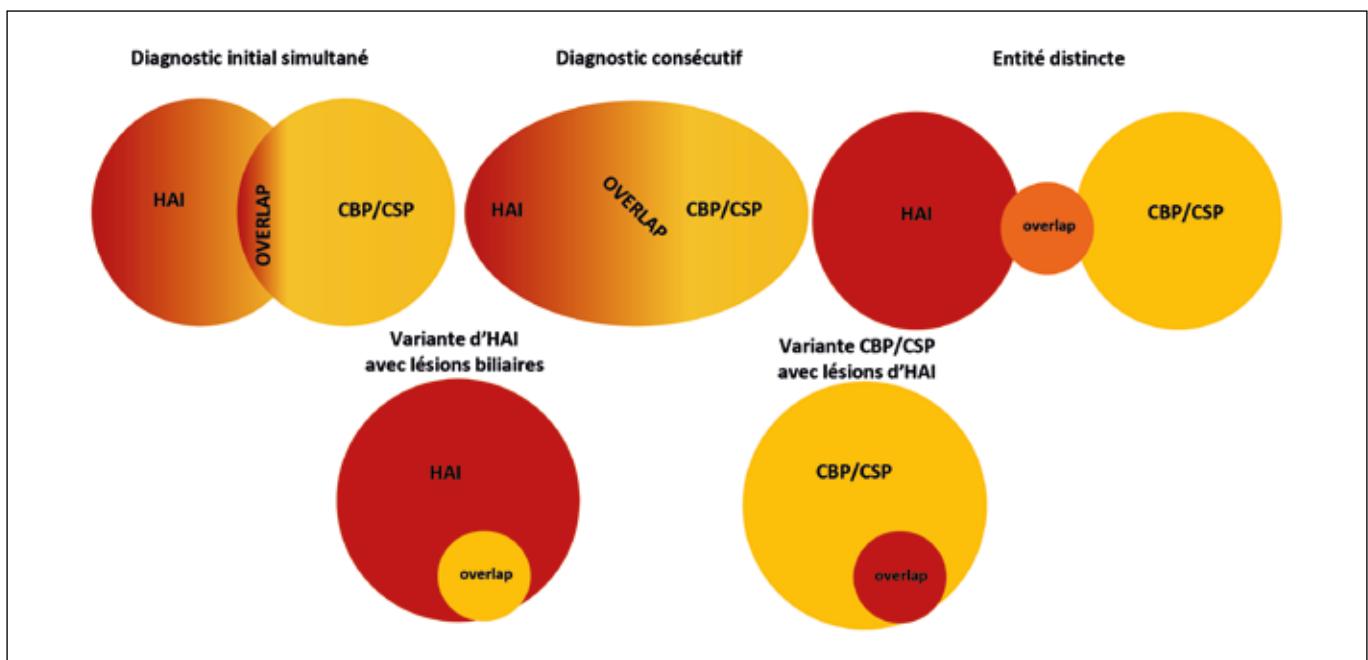
La cholangite biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP) et l'hépatite auto-immune (HAI) sont les trois principales pathologies auto-immunes hépatiques. Leur physiopathologie reste mal connue et associe une prédisposition génétique à un facteur déclenchant le plus souvent environnemental induisant une perte de tolérance du soi à l'origine de lésions hépatiques immuno-médiées, prédominant au niveau des canaux biliaires pour la CBP et la CSP et du lobule pour l'HAI. Leur diagnostic repose sur l'association d'éléments cliniques, biologiques, cholangiographiques et histologiques ainsi que la positivité d'auto-anticorps (tableau 1). Certains patients peuvent présenter initialement ou au cours du suivi des éléments de différentes pathologies auto-immunes faisant alors évoquer l'association de plusieurs

pathologies (figure 1). Ces formes frontières ou « syndrome de chevauchement » peuvent associer une CBP et une HAI ou une CSP et une HAI. L'association d'une CBP et d'une CSP est extrêmement rare. Il n'existe à ce jour pas de recommandation ou de consensus international pour définir le diagnostic de syndrome de chevauchement ; les définitions sont très hétérogènes dans les études disponibles. La pathogénie reste à ce jour débattue, et les avis d'experts divergent, pour savoir s'il s'agit de l'association de deux pathologies distinctes (HAI et CBP), d'une variante particulière d'une des deux pathologies (CBP à forme hépatique), ou encore d'une pathologie à part entière (cholangite sclérosante auto-immune) (figure 1). La prévalence des syndromes de chevauchement reste faible et les études publiées portent sur de très faibles effectifs. Nous détaillerons les particularités des syndromes de chevauchement : CBP associée à une HAI (CBP+ HAI) et CSP associée à une HAI (CSP+ HAI).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des maladies auto-immunes hépatiques (3, 10, 32)

	CBP	HAI	CSP
Présentation	CHOLESTATIQUE Atteinte des petits canaux biliaires	CYTOLYTIQUE Atteinte hépatocytaire	CHOLESTATIQUE Atteinte des grosses voies biliaires
Démographie : - Age - Sexe	Age moyen : 62 ans Féminin > Masculin (9 :1)	Age moyen : 54 ans Féminin > Masculin (3 :1)	Age moyen : 44 ans Masculin = Féminin (1 :1)
MICI	Rare	Rare	MICI (80%)
Biologie	Cholestase : ↑ PAL et GGT ↑ IgM	Cytolyse : ↑ ASAT et ALAT ↑ IgG	Cholestase :↑ PAL et et GGT ↑ IgG (61%), ↑ IgM (45%)
Anticorps	Ac anti mitochondries Ac anti nucléaires spécifiques : Anti gp210 et anti sp100	Type 1 : Ac anti nucléaires Ac anti m lisses de type actine Ac anti SLA pANCA (50-96%) Type 2 (moins fréquent) : Ac anti LKM, Ac anti LC1	Ac anti nucléaires (8-77%) Ac anti m lisses (0-83%) pANCA (26-94%)
Cholangio IRM	Normale	Normale	Sténoses et dilatations multiples de l'arbre biliaire Normale si CSP des petits canaux biliaires
Histologie	Lésions biliaires florides Granulomes péri biliaires Cholangite chronique Signes indirects de cholestase	Hépatite d'interface Infiltrat lymphoplasmacytaire Activité nécrotico-inflammatoire Rosette Emperipolèse	cholangite fibro-oblitrante et fibrose concentrique péri-biliaire Réaction ductulaire Inflammation péri-biliaire

Figure 1 : Syndrome de chevauchement : quelle représentation ?



Le syndrome de chevauchement : Cholangite biliaire primitive et hépatite auto-immune

Quand l'évoquer ? Quels critères diagnostiques ?

Les patients suivis pour une CBP peuvent présenter des degrés variables d'inflammation hépatique mais habituellement, dans la CBP, on retrouve très peu d'hépatite d'interface ou d'hépatite lobulaire. Environ 8 à 10 % des patients CBP vont présenter des lésions hépatiques faisant évoquer une HAI associée (1, 2). Le syndrome de chevauchement CBP+ HAI peut être présent d'emblée dès le diagnostic initial de la CBP dans 60 % des cas mais les patients CBP peuvent également, dans 30 % des cas, présenter une HAI dite secondaire apparaissant parfois plusieurs années après le diagnostic. Les patients HAI peuvent présenter dans 10 % des cas une CBP dite secondaire (figure 1) (3). Dans le cadre d'une CBP, une augmentation anormalement élevée des transaminases ($> 5N$) et des IgG ($> 20 \text{ g/l}$) doit faire suspecter une HAI associée (4). Des anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine et des anticorps anti-ADN double-brin peuvent être présents dans 10 % des cas de CBP. Leur présence doit également faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement CBP+ HAI. Dans une étude s'intéressant aux anticorps anti-ADN double brin, ceux-ci étaient présents chez 60 % des patients CBP+ HAI, mais seulement chez 4 % des patients CBP et 26 % des patients HAI ($p < 0,0001$ et 0,01 respectivement). La double positivité d'anticorps anti-ADN double brin et d'anticorps anti-mitochondries était présente chez 47 % des patients CBP+ HAI, mais seulement chez 2 % des pathologies contrôles (5). Dans une autre étude, la présence d'anticorps anti-ADN double brin, une augmentation des ALAT et des IgG étaient les trois facteurs significativement associés aux CBP+ HAI (6). De plus, chez les patients CBP non répondeurs à 12 mois à l'acide ursodésoxycholique (AUDC), une HAI doit être systématiquement recherchée. La présence d'un seul élément évocateur d'HAI n'est en revanche pas suffisant pour poser le diagnostic de syndrome de chevauchement. La réalisation d'une biopsie hépatique, en l'absence de contre-indication, est nécessaire pour confirmer le diagnostic de CBP+ HAI. La présence d'une hépatite d'interface et/ou d'une hépatite lobulaire, bien que non spécifiques, et son intensité permet de confirmer la présence d'une HAI. Le score histologique « modified HAI » (mHAI) développé par Ishak et al. permet de décrire l'activité hépatique inflammatoire et définit les indi-

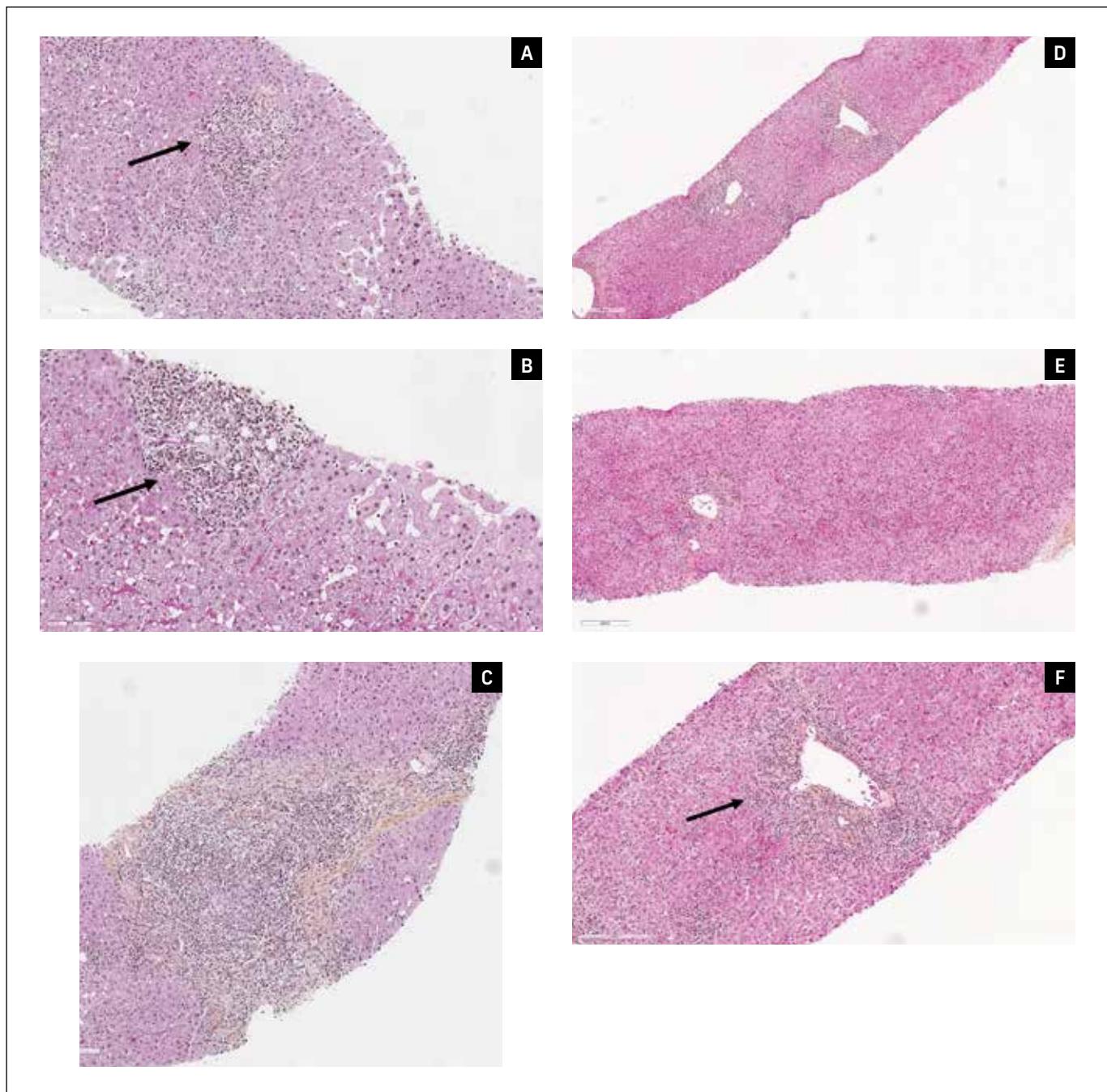
cations de traitement (7, 8). Ce score décrit 4 catégories d'inflammation nécrotico-inflammatoire : l'hépatite d'interface périportale, la nécrose confluente, l'inflammation lobulaire et l'inflammation portale (figure 2). Un score mHAI > 4 est une indication de traitement immunosupresseur. Les critères de Paris définis par Chazouillières et al. sont cependant les plus couramment utilisés et recommandés par la société européenne pour l'étude du foie (EASL) pour poser le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP+ HAI. Ils reposent sur la présence d'au moins deux critères sur trois de CBP : PAL $> 2N$ ou GGT $> 5N$; anticorps anti mitochondries $\geq 1/40$; lésions biliaires florides à l'histologie et d'au moins deux critères sur trois d'HAI : ALAT $> 5N$; IgG sériques $> 2N$ ou présence d'anticorps anti muscle lisse ; une hépatite d'interface modérée à sévère en histologie (tableau 2, figure 2) (1). Dans une étude publiée en 2010, la sensibilité et la spécificité des critères de Paris pour diagnostiquer une CBP+ HAI étaient respectivement de 92 % et 97 % (9). Le score de Paris est un score différent de ceux utilisés pour faire le diagnostic de chaque pathologie propre CBP ou HAI. Le groupe de travail international de l'HAI ne recommande pas l'utilisation des scores diagnostiques habituels d'HAI (corrigés ou simplifiés) pour faire le diagnostic de CBP+ HAI du fait de leurs très faibles sensibilité et spécificité (9-12). L'objectif de poser un diagnostic de syndrome de chevauchement, et de manière précoce, est de pouvoir proposer un traitement adapté, notamment immunosupresseur afin d'éviter la progression de la fibrose. Néanmoins, il est important de ne pas porter de diagnostic par excès afin d'éviter aux patients des effets secondaires d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosupresseur qui peuvent être sévères.

Chez les patients présentant une HAI, la présence isolée d'anticorps anti-mitochondries a été rapportée (13). Dans deux études, le suivi de patients HAI avec présence d'anticorps anti-mitochondries comparés aux patients HAI sans anticorps n'a pas démontré l'apparition de lésions biliaires faisant suspecter l'apparition d'une CBP ou une évolution différente de l'HAI (13, 14). Par contre, dans une récente étude multicentrique, les patients HAI avec anticorps anti-mitochondries (prévalence 5 %), avaient plus de risque de développer des lésions histologiques biliaires que les patients HAI sans anticorps. En présence de lésions biliaires à l'histologie, les patients HAI avec anticorps anti-mitochondries avaient plus de progression vers la cirrhose. Les patients HAI avec anticorps anti-mitochondries étaient comparables aux patients HAI+ CBP (15). La présence d'anticorps anti-mitochondries chez les patients HAI, doit

Tableau 2 : Critères diagnostiques des syndromes de chevauchement

Pathologie	Critères : au moins 2 sur 3
Hépatite auto immune (HAI)	- ALAT $> 5N$ - IgG $> 2N$ ou Ac anti m. lisses $\geq 1/80$ - Histologie : Hépatite d'interface modérée à sévère
Cholangite biliaire primitive (CBP)	- PAL $> 2N$ ou GGT $> 5N$ - Ac anti mitochondries $\geq 1/40$ - Histologie : Lésions florides des canaux biliaires
Cholangite sclérosante primitive (CSP)	- PAL $> 1,5N$ ou GGT $> 3N$ - Anomalies cholangiographiques (CholangioIRM) ou cholangite fibreuse oblitérante en histologie - Association à une autre pathologie : MCI

Figure 2 : Lésions histologiques biliaires évocatrices de CBP (A, B, C), lésions histologiques d'interface et d'hépatite lobulaire évocatrices d'HAI (D, E, F).



donc faire rechercher un syndrome de chevauchement au diagnostic ou en cas de mauvaise réponse thérapeutique mais leur seule présence ne permet pas de poser le diagnostic de syndrome de chevauchement. Chez les patients HAI, une augmentation isolée des PAL, doit faire évoquer une cause osseuse et faire rechercher une ostéoporose chez ces patients traités par corticoïdes au long cours (16). En cas de suspicion de syndrome de chevauchement chez les patients CBP ou HAI un bilan complet doit être proposé : clinique, biologique, sérologique et histologique afin de confirmer le diagnostic et d'éliminer des diagnostics différentiels (MASH, hépatites virales, consommation excessive d'alcool, toxicité médicamenteuse). La biopsie hépatique est nécessaire et reste l'examen clé pour confirmer le diagnostic et le pronostic (stade de fibrose et ductopénie).

Histoire naturelle et pronostic

Du fait d'une prévalence faible du syndrome de chevauchement, les études rapportant l'évolution naturelle sont de petits effectifs avec des critères diagnostiques hétérogènes, aussi les données sont limitées voire parfois contradictoires. Les études rapportent un âge au diagnostic plus jeune chez les patients CBP+ HAI et une évolution plus rapide de la fibrose avec plus de complications de-cirrhose et de décès de cause hépatique (8, 17-19). Dans une large et récente étude de registre américain ayant comparé 3 478 CBP+ HAI à 56 369 patients CBP et 82 747 HAI, les patients CBP+HAI étaient plus jeunes comparés aux patients CBP et pris en charge plus fréquemment dans des centres hospitaliers universitaires. Comparés aux patients CBP ou HAI, les

patients CBP+ HAI présentait plus de cirrhose décompensée (d'hypertension portale, d'ascite, de rupture de varices œsophagiennes et de syndrome hépato rénal) et plus de choc septique lors des hospitalisations (20). Dans une autre étude, la survie sans évènement hépatique à 5 ans était de 58 % chez les patients CBP+ HAI vs. 81 % chez les patients CBP. En analyse multivariée, la bilirubine totale > 2,7N était associée à un mauvais pronostic avec un risque relatif de 8,39 de présenter un décès de cause hépatique, une transplantation ou une décompensation de la cirrhose (21). Les patients suivis pour un syndrome de chevauchement ont donc un moins bon pronostic comparé à ceux suivis pour une seule pathologie auto-immune.

Traitements et surveillance

Le traitement repose sur l'association du traitement de l'HAI (1^{re} ligne : corticoïdes et azathioprine) et du traitement de la CBP (1^{re} ligne : AUDC). Il est recommandé de commencer le traitement par celui de la pathologie « dominante ». Dans une étude ayant étudié 17 patients avec CBP+ HAI avec un long suivi de 7,5 ans, 3/11 des patients traités par AUDC seul ont présenté une réponse biochimique, vs. 6/6 des patients traités par une combinaison AUDC et traitement immuno-supresseur (traitement combiné). Parmi les patients traités par AUDC seul, 6/7 patients secondairement traités par un traitement combiné ont répondu. Seuls les patients traités par AUDC seul ont présentés une progression de leur fibrose (22). Dans une large étude internationale portant sur 88 patients avec CBP+ HAI dont 45 % étaient F3-F4 : 75 (85 %) ont présenté une rémission biochimique de la CBP et de l'HAI dont 19 (21 %) des patients ayant reçu de l'AUDC seul et 49 (56 %) ayant reçu une association d'AUDC et de traitement immuno-supresseur, et 7 (8 %) ayant reçu un traitement immuno-supresseur de deuxième ligne. La présence d'une hépatite d'interface sévère était associée à une moins bonne réponse à l'AUDC seul vs. le traitement combiné (14 vs. 71 %). La réponse au traitement était similaire (80 %) chez les patients ayant une hépatite d'interface modérée. Chez les patients traités par un traitement combiné, la présence d'une fibrose extensive était associée à une moins bonne réponse. Chez les patients non répondeurs à une association AUDC et traitement immuno-supresseur, un traitement immuno-supresseur de deuxième ligne a permis l'obtention d'une rémission chez 50 % des patients. Cette étude suggère qu'il est fortement recommandé de proposer un traitement combiné chez les patients avec hépatite d'interface sévère et qu'un traitement immuno-supresseur de deuxième ligne doit être proposé en l'absence de réponse biochimique. Une autre étude récente a également rapporté le bénéfice d'un traitement combiné chez les patients CBP avec hépatite d'interface même s'il ne répondait pas aux critères diagnostic de Paris. La survie sans transplantation hépatique (TH) des patients CBP avec hépatite d'interface traités par AUDC seul vs. des patients CBP+ HAI avec traitement combiné était significativement impactée (65 % vs. 87 %). En revanche, les résultats de deux méタanalyses comparant un traitement par AUDC seul vs. un traitement combiné sont discordantes. Zhang *et al.* en 2015, ont rapporté une meilleure réponse biochimique, moins de progression de la fibrose et une meilleure survie sans TH dans le groupe traitement combiné vs. AUDC seul (23). Dans une métaanalyse plus récente portant sur 349 patients, les patients dans le groupe traitement combiné ne présentaient pas plus de réponse biochimique que les patients sous AUDC

seul suggérant que chez certains patients un traitement par AUDC seul pourrait être suffisant. Les critères de sélection des patients à qui on pourrait proposer un traitement par AUDC seul restent à définir (24). Dans une étude portant sur un petit effectif de patients CBP+HAI avec cirrhose décompensée, le traitement combiné vs. AUDC seul a permis plus de réponse biochimique et une meilleure survie sans TH (25). Chez les patients CBP+ HAI avec cirrhose décompensée, les indications de transplantation hépatique (TH) sont identiques aux indications de TH des patients présentant une seule pathologie. Dans une récente étude portant sur le registre américain des patients TH (UNOS), les patients CBP+ HAI comparés aux patients HAI avaient significativement une moins bonne survie du patient et du greffon avec plus de mortalité de cause respiratoire et de récidive de la maladie initiale sur le greffon (26). Dans une autre étude monocentrique canadienne, les patients TH pour CBP+ HAI présentaient plus de récidive sur le greffon, et dans un délai après TH plus court comparés aux patients TH pour une maladie auto-immune seule (27). Les objectifs du traitement du syndrome de chevauchement CBP+ HAI sont les mêmes que ceux définis pour la CBP (critères de Paris II à 12 mois de traitement : PAL < 1.5N, ASAT < 1.5N et bilirubine normale) et l'HAI seule (à 6 mois de traitement : ALAT, ASAT < N, IgG < N) (28, 29). Les patients doivent être surveillés tous les 6 mois avec un examen clinique et un bilan biologique. Le suivi de la fibrose par élastométrie doit être adapté à la fibrose initiale (annuelle en cas de fibrose avancée et de non réponse biochimique). Une non réponse au traitement doit faire recherche d'autres causes (sous dosage thérapeutique pour l'azathioprine avec dosage des 6TGN mais aussi toxicité de cette molécule avec dosage des dérivés méthylés, évaluation de l'observance, diagnostic différentiels, autres toxiques) et discuter d'un traitement de deuxième ligne. Les patients cirrhotiques doivent être surveillés par échographie tous les 6 mois pour le dépistage du CHC.

Chez les patients avec réponse biochimique complète, 90 % ont présenté une stabilité, voire une régression de la fibrose sur la biopsie hépatique de contrôle réalisée à distance. L'arrêt du traitement immuno-supresseur chez les patients en réponse biochimique complète, était paradoxalement associé à peu de récidive, puisque dans deux études 75 % et 100 % n'ont pas présenté de récidive au cours du suivi et ce de manière plus importante que les patients avec HAI seule (22, 30). Il est conseillé d'attendre au moins deux ans de rémission complète (IgG normales et transaminases normales) avant d'envisager un arrêt du traitement immuno-supresseur. Il est conseillé de réaliser une biopsie hépatique pour s'assurer de l'absence d'inflammation histologique avant l'arrêt du traitement. En cas de CBP+ HAI, il est néanmoins recommandé de maintenir un traitement par AUDC au long cours.

Syndrome de chevauchement : Cholangite sclérosante primitive et hépatite auto-immune

Quand l'évoquer ? Quels critères diagnostiques ?

La CSP est caractérisée par une cholestase symptomatique ou asymptomatique et est dans 80 % des cas associée à une

MICI (tableau 1) (31). Le diagnostic de CSP est confirmé en cas d'anomalies des gros canaux biliaires de types dilatations et sténoses sur la cholangio-IRM. La réalisation d'une biopsie hépatique n'est plus recommandée systématiquement pour en confirmer le diagnostic (31). Chez les patients adultes suivis pour une CSP, 7 à 14 % vont présenter des lésions d'HAI au diagnostic ou au cours du suivi (10). Chez les adultes, le diagnostic de CSP+ HAI peut être fait de manière séquentielle avec typiquement l'HAI initiale, et l'apparition progressive d'une cholestase qui est résistante au traitement immunosuppresseur. Chez les patients présentant une CSP, l'HAI est plus rarement diagnostiquée secondairement (32). La suspicion d'un syndrome de chevauchement CSP+ HAI chez les patients CSP, repose sur l'augmentation anormalement élevée des transaminases ($> 5N$) et des IgG ($> 20 \text{ g/L}$) avec ou sans anticorps anti-muscle lisse. La réalisation d'une biopsie hépatique permet de rechercher une hépatite d'interface et des lésions histologiques d'HAI permettant de confirmer le diagnostic (tableau 2) (33). De manière similaire à la CBP, chez les patients avec une CSP, la présence d'une hépatite d'interface modérée à sévère reste l'élément probablement le plus important pour confirmer le diagnostic de CSP+ HAI (34). Il n'existe à ce jour pas de score défini spécifiquement pour cette indication, et l'utilisation des scores développés pour le diagnostic d'HAI seule reste débattue et leur utilisation n'est pas recommandée (34). Il n'en reste pas moins important de faire le diagnostic de CSP+ HAI, puisqu'il a un impact thérapeutique pour le patient, avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur (35). Chez les patients HAI, la présence d'un prurit, d'une cholestase, d'anomalies biliaires à l'histologie, d'une mauvaise réponse au traitement immunosuppresseur et d'une MICI doit faire rechercher une CSP par la réalisation d'une cholangio-IRM (10). Chez les patients HAI adultes, il n'est en revanche pas recommandé de réaliser systématiquement une cholangio-IRM au diagnostic de HAI (36). Les patients suivis pour une CSP+ HAI présentent très fréquemment une MICI associée, et ce de manière plus importante que les patients avec HAI seule et de manière équivalente aux patients avec CSP seule. Chez les patients CSP+ HAI, la CSP est le plus souvent la pathologie dominante. Le pronostic et l'histoire naturelle est également le plus souvent en lien avec la CSP (10).

Chez l'enfant, la prévalence du syndrome de chevauchement CSP+ HAI est beaucoup plus fréquente (environ 50 %) et est aussi appelée cholangite sclérosante auto-immune. Il s'agit d'un variant de CSP inflammatoire qui répond au traitement immunosuppresseur (37-39). Du fait de sa forte prévalence et ce dès le diagnostic de CSP chez l'enfant, il est recommandé de rechercher des marqueurs d'auto-immunité (auto-anticorps et dosage des IgG sériques) et de réaliser une biopsie hépatique si ceux-ci sont positifs à la recherche de signes histologiques en faveur d'une HAI associée. Sauf dans les formes caricaturales, les critères diagnostiques de ces formes mixtes ne sont pas encore bien établis et les données histologiques avec la mise en évidence d'une hépatite d'interface d'intensité moyenne ou sévère sont indispensables. Chez l'enfant, il est également recommandé de réaliser systématiquement une cholangio-IRM lors du diagnostic de l'HAI à la recherche de lésions biliaires et de la répéter au cours du suivi (31). Au cours du suivi, une non-réponse au traitement immunosuppresseur doit également faire rechercher une CSP associée.

Histoire naturelle et pronostic

Comparés aux patients avec une CSP seule, les patients suivis pour une CSP+ HAI ont une meilleure survie globale et une meilleure réponse biochimique au traitement (40). En revanche leur survie est moins bonne que les patients avec une HAI seule ou que les patients CBP+ HAI (41). Dans une large étude multicentrique internationale ayant suivi 7 121 patients CSP, 1 696 (23,8 %) ont été transplantés et 920 (12,9 %) sont décédés avec un délai médian de 14,5 ans) dont 470 (6,6 %) CSP+ HAI. Le taux de survie sans TH était identique entre les deux groupes. Les patients CSP+ HAI présentaient en revanche moins de néoplasies que les patients avec une CSP seule (42). Cette étude remet en question le fait que les patients suivis pour une CSP+ HAI présentent une histoire naturelle plus favorable que les patients suivis pour une CSP seule, suggérant que la CSP évolue pour son propre compte, quel que soit le mode de présentation initial de la maladie, CSP+ HAI ou CSP.

Chez des enfants suivis pour une HAI, 20 % ont présenté au cours du suivi l'apparition d'une CSP, et 43 % des patients transplantés présentaient des lésions biliaires sur l'analyse histologique de l'explant. Les patients qui présentaient des lésions biliaires dans le suivi ont également développé une MICI pour la majorité d'entre eux (45). Le phénotype initial de la maladie auto-immune chez l'enfant peut donc évoluer dans le temps avec un fort impact sur le pronostic et la nécessité de TH. Dans une étude pédiatrique de cohorte avec 16 ans de suivi, la présence d'une CSP+ HAI comparés aux patients CSP n'était pas associée à une moins bonne survie (43). Dans une autre étude ayant suivi 781 enfants avec CSP dont 33 % CSP+ HAI, la présence d'un syndrome de chevauchement n'impactait pas le pronostic à long terme avec une survie sans évènement de 53 % à 10 ans (44). Chez les patients CSP+ HAI adulte ou enfant le pronostic est comparable aux patients CSP seule suggérant que le pronostic est en lien avec l'évolution de la CSP pour laquelle il n'y a à ce jour pas de traitement efficace.

Traitements et surveillance

Le traitement repose sur l'association du traitement de la CSP (AUDC à la posologie de 15-20 mg/kg) et du traitement de l'HAI (1^{re} ligne : corticoïdes et azathioprine). Depuis 1996, 8 études rétrospectives de petits effectifs ont comparé les patients CSP traités par AUDC seul et CSP+ HAI avec un traitement combiné. La réponse biochimique chez les patients CSP+ HAI était supérieure à 70 % avec une amélioration histologique des paramètres inflammatoires. En revanche le traitement combiné n'avait aucune efficacité sur les lésions biliaires qui progressaient pour leur propre compte (35). Il n'y a à ce jour aucune étude contrôlée randomisée chez les patients CSP+ HAI. Le bénéfice du traitement immunosuppresseur a été largement rapporté pour la partie inflammatoire hépatique de l'HAI, mais aucun bénéfice en terme de survie n'a été rapporté pour l'AUDC dans la CSP, malgré une amélioration des paramètres biochimiques. La société européenne pour l'étude du foie recommande l'utilisation d'un traitement combiné AUDC associé à un traitement immunosuppresseur chez les patients CSP avec des lésions d'HAI (31). Les indications de TH sont identiques aux indications pour pathologie auto-immune seule. Les études après TH portant sur les syndromes de chevauchement sont très rares du fait d'une prévalence très faible (10 patients TH pour cette

indication en 10 ans au Canada) et sont probablement difficiles à retrouver rétrospectivement puisque les patients sont étiquetés uniquement avec l'indication principale de TH (ex : angiocholites à répétition pour CSP). Dans une récente étude, les patients transplantés pour une CSP+ HAI présentaient plus souvent une MICI et plus de risque de décès en lien avec des infections du greffon (26). Les objectifs de traitement pour la CSP ne sont pas clairement définis : des objectifs raisonnables seraient donc un contrôle des symptômes (prurit), l'absence d'angiocholites, une bilirubine totale normale et des PAL < 1,5N qui sont associés à un meilleur pronostic sans TH (46). Les objectifs de traitement pour l'HAI ont été récemment définis par un panel d'expert avec une normalisation des transaminases et des IgG à 6 mois de traitement (29). La surveillance de la CSP+ HAI est celle à la fois de la CSP et de l'HAI comprenant un suivi tous les 6 mois avec un examen clinique et un bilan biologique simple et annuellement une imagerie hépatique (au mieux cholangio-IRM), une coloscopie annuelle en cas de MICI associée. Il est important de dépister une progression de la fibrose par une élastométrie hépatique tous les 1 à 2 ans et de dépister l'ostéoporose.

Références

1. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28:296–301.
2. Heurgué A, Vitry F, Diebold M-D, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennafort J-L, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2007;31:17–25.
3. Schulz L, Sebode M, Weidemann SA, Lohse AW. Variant syndromes of primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;34:35–55–61.
4. Cholangite Biliaire Primitive [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2024 Dec 15]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300344/fr/cholangite-biliaire-primitive
5. Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1420–1425.
6. Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, Lytvynak E, Urbanski SJ, Mason AL, et al. Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS). *PLoS One*. 2018;13:e0193960.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696–699.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015;63:971–1004.
9. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:530–534.
10. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54:374–385.
11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–176.
12. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A new or a complementary diagnostic score? *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:807–812.
13. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:550–556.
14. Muratori P, Efe C, Muratori L, Ozaslan E, Schiano T, Yoshida EM, et al. Clinical implications of antimitochondrial antibody seropositivity in autoimmune hepatitis: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:777–780.
15. Gatselis NK, Zachou K, Loza AJM, Cançado ELR, Arinaga-Hino T, Muratori P, et al. Prevalence and significance of antimitochondrial antibodies in autoimmune hepatitis (AIH): Results from a large multicentre study of the International AIH Group. *Eur J Intern Med*. 2023;116:43–50.
16. Haute Autorité de Santé - Hépatite Auto-Immunes (HAI) [Internet]. [cited 2024 Dec 24]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291664/fr/hepatite-auto-immunes-hai
17. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune Hepatitis-PBC Overlap Syndrome: A Simplified Scoring System May Assist in the Diagnosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010;105:345.
18. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21:150–157.
19. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:145–172.
20. Jiang Y, Xu B-H, Rodgers B, Pyrsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9:392–398.
21. Yang F, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Tang R, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:114–123.
22. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. 2006;44:400–406.
23. Zhang H, Li S, Yang J, Zheng Y, Wang J, Lu W, et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. *Prz Gastroenterol*. 2015;10:148–155.
24. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9:1449.
25. Fan X, Zhu Y, Men R, Wen M, Shen Y, Lu C, et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy for PBC-AIH Overlap Syndrome Accompanied by Decompensated Cirrhosis: A Real-World Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1965492.
26. Lee DU, Ponder R, Lee K, Menegas S, Fan GH, Chou H, et al. The differences in post-liver transplant outcomes of patients with autoimmune hepatitis who present with overlapping autoimmune liver diseases. *Hepatol Int*. 2023;17:720–734.
27. Bhanji RA, Mason AL, Girgis S, Montano-Loza AJ. Liver transplantation for overlap syndromes of autoimmune liver diseases. *Liver Int*. 2013;33:210–219.
28. 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;48:871–877.

29. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouillères O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2022;76:841–849.
30. Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:863–869.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77:761–806.
32. Chazouillères O. Overlap Syndromes. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:181–187.
33. Haute Autorité de Santé - Cholangite Sclérosante Primitive [Internet]. [cited 2024 Dec 19]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3392249/fr/cholangite-sclerosante-primitive
34. Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *Journal of Hepatology.* 2000;33:661–663.
35. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79:567–575.
36. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology.* 2009;50:528–537.
37. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33:544–553.
38. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:345–360.
39. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology.* 2008;47:949–957.
40. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical Course and Outcome of Autoimmune Hepatitis/Primary Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2005;100:1516.
41. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:209–220.
42. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology.* 2017;152:1975–1984.e8.
43. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology.* 2003;38:210–217.
44. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoae K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66:518–527.
45. Warner S, Rajanayagam J, Russell E, Lloyd C, Ferguson J, Kelly DA, et al. Biliary disease progression in childhood onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood. *JHEP Rep.* 2024;6:100901.
46. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2013;58:329–334.

5

Les cinq points forts

- Chez les patients ayant une cholangite biliaire primitive (CBP) ou sclérosante primitive (CSP), la présence d'une cytolysse $> 5N$ et/ou d'IgG $> 2N$ doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (HAI).
- La biopsie hépatique est indispensable pour confirmer le syndrome de chevauchement avec une HAI.
- Chez les patients ayant une HAI, la présence d'une cholestase ou d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) doit faire rechercher une CSP par cholangio-IRM.
- Chez les patients ayant une HAI, la présence d'une cholestase et d'anticorps anti-mitochondries doit faire rechercher des lésions biliaires en faveur d'une CBP à l'histologie.
- Le traitement d'un syndrome de chevauchement associant CBP et HAI ou CSP et HAI repose sur l'association d'acide ursodeoxycholique (AUDC) et d'un immunosupresseur.

Médicaments et cirrhose : bon usage, précautions d'emploi et interdits

 Lucy MEUNIER

 Hopital St Eloi, CHU Montpellier - 80 avenue Augustin Fliche, 34080 Montpellier (France)
 Lucy-meunier@chu-montpellier.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les risques et les précautions d'usage des médicaments antalgiques
- Savoir utiliser les différentes classes d'anticoagulants et anti-agrégants
- Savoir utiliser les différentes classes de traitements anti-diabétiques et hypolipémiants
- Connaître les règles de bon usage des antibiotiques
- Connaître les règles de bon usage des psychotropes

LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie, Gilead, Chiesi, Mayoli, Ipsen, Pfizer, Roche

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; Métabolisme hépatique ; Hépatotoxicité

ABRÉVIATIONS

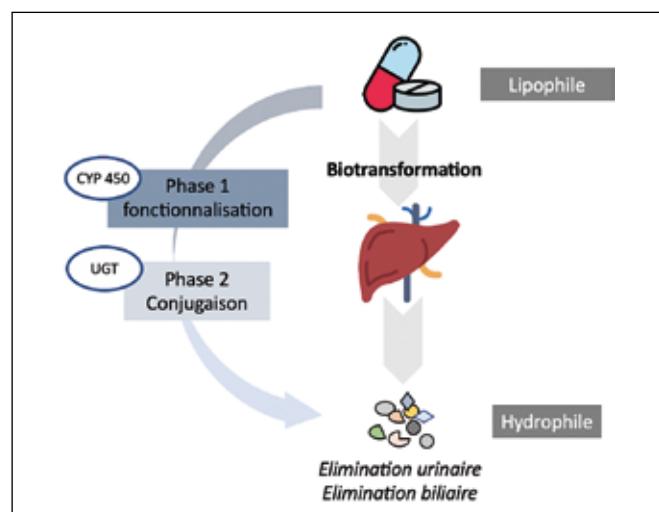
AVK : Anti-Vitamines K
AOD : Anticoagulants oraux directs
CYP : Cytochrome P450
HBPM : Héparines de bas poids moléculaire
INR : International Normalized Ratio (rapport international normalisé)

NATs : N-acétyltransférases
P-gp : P-glycoprotéine
SULTs : Sulfotransférases
TFPI : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
UGT : UDP-glucuronosyltransférases

Introduction

Le métabolisme des médicaments est un processus biologique essentiel qui détermine comment un médicament est transformé dans l'organisme avant d'être éliminé. Il se déroule principalement dans le foie, où les enzymes du cytochrome P450 modifient la structure chimique des médicaments pour les rendre plus solubles et faciliter leur excrétion. Ce métabolisme se déroule généralement en deux phases. La **phase I**, aussi appelée phase de fonctionnalisation, implique des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse, qui ajoutent ou exposent des groupes fonctionnels sur la molécule du médicament. La **phase II**, ou phase de conjugaison, consiste en l'ajout de groupements hydrophiles (comme le glucuronide ou le sulfate) pour rendre le médicament encore plus facilement excrétable par les reins ou la bile (figure 1).

Figure 1 : Métabolisme des médicaments



CYP : cytochrome ; UGT : UDP-glucuronosyltranférases

Tableau 1 : Liste des substrats, inhibiteurs et inducteurs des enzymes impliquées dans le métabolisme médicamenteux (1)

Enzymes	Substrats	Inhibiteurs (augmente la concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (diminue la concentration plasmatique du substrat)
CYP3A4	Abémaciclib, alecrinib, alfuzosine, amiodarone, amlodipine, anastrozole, apixaban, axitinib, budesonide, cabozantinib, carbamazépine, ciclosporine, clarithromycine, clindamycine, clonazépam, clopidogrel, colchicine, cyclofosfamide, docetaxel, erythromycine, contraceptifs oraux, everolimus, fentanyl, irinotécan, ivacaftor, ivermectine, ketoconazole, lenvatinib, letrozole, méthadone, oxycodone, paclitaxel, palbociclib, pazopanib, prednisone, regorafenib, ribociclib, rifaximine, rivaroxaban, sirolimus, tacrolimus, tamoxifène, upadacitinib, voriconazole, zopicline, zolpidem	Kétoconazole, clarithromycine, erythromycine, fluconazole, itraconazole, posaconazole, jus de pamplemousse, tipranavir/ritonavir, voriconazole	Carbamazépine, phénobarbital, Phénytoïne, rifampicine, millepertuis
CYP1A2	Caféine, clozapine, dacarbazine, duloxétine, mélatonine, ondansétron, ramelteon, tacrine, tizanidine, warfarine	Aciclovir, ciprofloxacine, fluvoxamine, contraceptifs oraux, phénylpropanolamine, ticlopidine, vemurafenib	Acalabrutinib, binimétinib, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, tériméthomide, composants du tabac (fumée)
CYP2B6	Cyclophosphamide, ifosfamide, méthadone, propofol, tramadol	clopidogrel, ticlopidine, voriconazole	carbamazépine, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	Amiodarone, carbamazépine, ibuprofène, imatinib, Répaglinide, paclitaxel, tucatinib, zopiclone	clopidogrel, co-trimoxazole, tériméthomide, triméthoprime	Rifampicine
CYP2C19	Acide valproïque, citalopram, clopidogrel, diazépam, escitalopram, esomeprazole, lanzoprazole, léflunomide, oméprazole, pantoprazole, sertraline, terbinafine, voriconazole,	Fluconazole, fluoxétine, isoniazide, oméprazole, topiramate, voriconazole	efavirenz, rifampicine
CYP2D6	Amitriptyline, aripiprazole, carvédilol, clozapine, codéine, duloxétine, flécaïne, fluoxétine, haloperidol, métoclopramide, nabivadol, oxycodone, propranolol, tamoxifène, tamsulosine, tramadol, venlafaxine	Amiodarone, bupropione, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, ritanovir, sertraline, terbinafine, venlafaxine	
CYP2C9	Acenocoumarol, acide valproïque, candésartan, carvédilol, Célécoxib, diclofénac, glimepiride, gliclazide, ibuprofène, phénobarbital, phénytoïne, rosuvastatine, valsartan, warfarine	Amiodarone, fluconazole, miconazole, capécitabine, fluoxétine, fluvastatine, ivacaftor, voriconazole	Carbamazépine, rifampicine, aprépitant, bosentan, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis, rifampicine, ritonavir
UDP-glucuronosyl transferases (UGTs)	Bilirubine, phénols, estradiols, opiacés et acides carboxyliques	Paclitaxel, midazolam, cyclosporine A, ketoconazole, phénobarbital, phénytoïne	Bilirubine, phénobarbital, rifampicine
sulfotransferases (SULTs)	Phénols, alcools, amines	Flavonoïdes, acides salicyliques, clomiphène, danazol	Acide rétinoïque, méthotrexate
N-acetyltransferases (NATs)	Acide para-aminobenzoïque, acides para-aminosalicyliques, paraminoglutamate, sulfaméthazine, isoniazide, hydralazine, sulfamides	Acide caféïque, esculétine, quercétine, gentine, scopoline, coumarine	Androgènes, aminophylline
Glutathione S-transferases (GSTs)	Époxydes, quinones, sulfoxydes, esters, peroxydes	Phénols, quinone, dérivés de la vitamine C, dopamine, acide rétinoïque	Extraits de brocoli, chou, choux de Bruxelles, pamplemousse
P-glycoprotein (P-gp)	Apixaban, atorvastatine, azithromycine, budesonide, carvedilol, cetirizine, ciclosporine, citalopram, clopidogrel, colchicine, dabigatran, digoxine, erytromycine, everolimus, fentanyl, irinotécan, itraconazole, lanvatinib, morphine, ondansétron, odevixibat, paclitaxel, paroxétine, posaconazole, prednisone, rifampicine, rifaximine, rivaroxaban, sertraline, sirolimus, sofosbuvir, ticagrelor, tenofovir, venlaflaxine, voxilaprévir	Amiodarone, azithromycine, cyclosporine, clarithromycine, ketoconazole, érythromycine, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, vérapamil	Apalutamide, carbamazépine, ivosidenib, lorlatinib, rifampicine, millepertuis

L'extraction d'un médicament est un concept pharmacocinétique clé qui reflète la proportion du médicament retirée de la circulation sanguine par un organe, généralement le foie ou les reins, lors de son passage. L'indice d'extraction hépatique (EEE) mesure l'efficacité du foie à extraire un médicament et se calcule comme suit : $E = (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}) / C_{\text{entrée}}$. Centrée où $C_{\text{entrée}}$ est la concentration du médicament dans le sang arrivant au foie et C_{sortie} celle quittant le foie. Cet indice varie entre 0 (faible extraction) et 1 (extraction élevée). Les médicaments à forte extraction (EEE proche de 1) sont principalement métabolisés lors d'un premier passage hépatique et leur clairance dépend du débit sanguin hépatique, tandis que les médicaments à faible extraction (EEE proche de 0) sont influencés par l'activité enzymatique et la liaison aux protéines plasmatiques. L'indice d'extraction est déterminant pour estimer la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale, car un effet de premier passage hépatique important peut réduire la quantité disponible pour la circulation systémique.

Le foie en raison de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes joue un rôle primordial par rapport aux autres organes : c'est le principal site de métabolisme des médicaments. Environ 70-80 % des médicaments sont métabolisés par le foie. Au niveau cellulaire, l'essentiel de l'activité de métabolisation des médicaments se déroule dans le réticulum endoplasmique (R.E) et dans le cytosol, bien que les biotransformations puissent également se produire à moindre degré dans les mitochondries, la membrane nucléaire et la membrane cytoplasmique.

De multiples facteurs peuvent influencer le métabolisme hépatique des médicaments : caractéristiques physiologiques de l'individu (âge, sexe, grossesse, diabète...), certains facteurs génétiques, présence d'états pathologiques comme la cirrhose ou encore interactions médicamenteuses.

Les interactions médicamenteuses peuvent entraîner :

Une induction enzymatique : administration d'une substance étrangère à l'organisme suivie d'une synthèse accrue de l'enzyme qui la dégrade. La substance est alors catabolisée plus rapidement. Les conséquences cliniques de l'induction du métabolisme d'un médicament peuvent être variables :

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie.
- Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs, l'effet thérapeutique sera accru.
- Si la formation de métabolites toxiques est augmentée, des effets indésirables graves peuvent survenir.

Exemples d'inducteurs enzymatiques : Phénobarbital ; Carbamazépine ; Rifampicine ; Millepertuis.

Une inhibition enzymatique : c'est la diminution de l'activité des enzymes de métabolisation causée par des substances exogènes qu'elles soient médicamenteuses ou non. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- Une augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites inactifs est ralentie par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent.
- Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

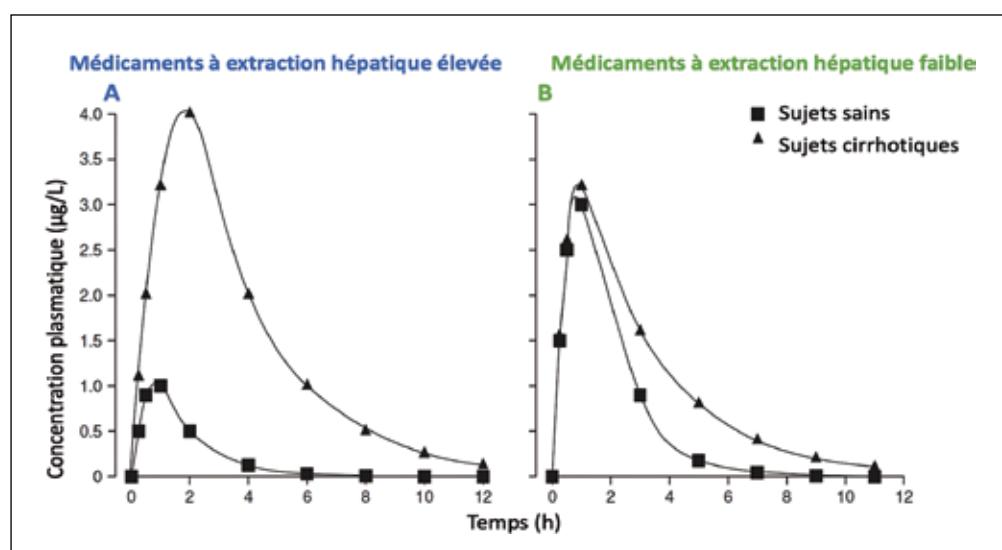
Exemples d'inhibiteurs enzymatiques : Macrolides ; Cimétidine ; Jus de pamplemousse (contient des flavonoïdes qui sont des inhibiteurs de la CYP3A4).

Chacun des médicaments peut être le substrat d'un isoforme des CYP et également inhibiteur ou inducteur d'un ou plusieurs CYP (tableau 1).

Métabolisme des médicaments et cirrhose (2, 3)

Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme médicamenteux, en cas de cirrhose des changements vont être observés (figure 2). En effet, la cirrhose entraîne des modifications du flux sanguin hépatique, une expression altérée des enzymes du métabolisme médicamenteux,

Figure 2 : Effet de la cirrhose du foie sur la cinétique des médicaments ayant une extraction hépatique élevée ou faible



- A. Médicaments à extraction hépatique élevée : Sujet sain (carrés noirs) : Les concentrations plasmatiques atteignent un pic plus faible, et le médicament est éliminé rapidement. Sujet avec cirrhose du foie (triangles noirs) : La concentration plasmatique maximale est plus élevée, la biodisponibilité est augmentée, et l'élimination est ralenti.
- B. Médicaments à extraction hépatique faible : Sujet sain (carrés noirs) : La concentration maximale est atteinte rapidement, suivie d'une élimination régulière. Sujet avec cirrhose du foie (triangles noirs) : La concentration maximale est légèrement plus élevée, et l'élimination est plus lente.

Tableau 2 : Enzymes et métabolisme médicamenteux affectés en fonction des pathologies hépatiques (8)

Maladies hépatiques	Enzymes affectées	Médicaments affectés
Cirrhose	CYP2E1, CYP2C19, CYP3A, CYP1A2, et UGTs	Isavuconazole, tacrolimus, sirolimus, cyclosporine, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine, enflurane, diazépam
Hépatite	CYP2E1, CYP3A, et CYP2C19	Isavuconazole, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine, oméprazole, phénytoïne, lansoprazole
MASLD	CYP2E1, CYP3A, UGTs, et SULTs	Isavuconazole, sirolimus, cyclosporine, tacrolimus, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine
Cholestase	CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, et UGTs	Acétaminophène, caféine, vérapamil, sirolimus, cyclosporine, tacrolimus, midazolam, isavuconazole

une disponibilité modifiée des co-subs-trats et une liaison altérée des médicaments aux protéines plasmatiques (1). Les enzymes oxydatives du cytochrome P450 (CYP450) nécessitent de l'oxygène pour fonctionner, et celui-ci est moins disponible cas de shunt porto-systémique ou de perfusion hépatique diminuée. En général, le métabolisme diminue parallèlement à la détérioration de la fonction hépatique (tableau 2). Cependant, la corrélation entre quantification du métabolisme hépatique et les scores d'évaluation de la fonction hépatique (MELD, CHILD-PUGH) n'est pas évidente (4). L'activité de certaines isoenzymes du CYP450 peut être relativement préservée lorsque la fonction hépatique diminue, comme le CYP2E1, tandis que celle d'autres isoenzymes, comme le CYP2C19, est relativement sensible aux dysfonctionnements hépatiques (5, 6) (figure 3). Le shunt porto-systémique, qu'il soit endogène ou iatrogène (TIPS), peut augmenter la biodisponibilité orale en raison de la réduction du métabolisme de premier passage dans la cirrhose. Le métabolisme par glucuronidation est moins affecté que les isoenzymes du CYP450, peut-être en raison de la glucuronidation extra-hépatique ou de l'augmentation de l'expression de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase dans les hépatocytes viables restants. Enfin, l'excrétion biliaire des médicaments et de leurs métabolites est diminuée en cas d'obstruction biliaire, de malignité et de maladies hépatiques cholestatisques, et les lésions hépatocellulaires

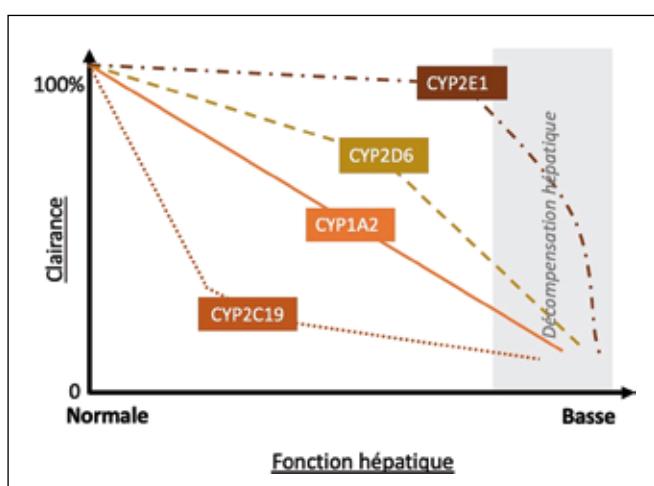
qui surviennent avec l'obstruction biliaire peuvent réduire l'activité des isoenzymes du CYP450.

Pour chaque médicament, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) précise les précautions à prendre en cas de prescription chez un patient cirrhotique. La principale limite de ces données est l'exclusion des patients cirrhotiques des essais thérapeutiques et le peu de données pharmacologiques dans ces états pathologiques. En cas de prescription chez le patient cirrhotique, les médicaments pour lesquels une attention particulière doit être portée, sont ceux ayant une faible extraction hépatique et une marge thérapeutique étroite. Si ces médicaments sont administrés par voie orale, les doses initiales et d'entretien doivent être réduites d'au moins 50 % de la dose normale, en fonction de la gravité de la maladie hépatique, de l'extraction et du métabolisme hépatique, ainsi que de la toxicité du médicament (7).

Hépatotoxicité des médicaments et cirrhose (10)

L'hépatotoxicité médicamenteuse est une complication qui concerne une grande variété de produits de santé, avec des mécanismes, des fréquences et des degrés de sévérité variables. Chez les patients atteints de cirrhose, l'altération du métabolisme hépatique et des mécanismes de clairance peut potentialiser la toxicité de certains médicaments, comme cela a été documenté pour le paracétamol, bien que cette susceptibilité doive être évaluée au cas par cas en fonction des données pharmacocinétiques et de toxicité. Par ailleurs, la survenue d'une hépatite aiguë, indépendamment de son étiologie, peut induire une décompensation hépatique chez des patients présentant une cirrhose sous-jacente, avec des conséquences cliniques potentiellement graves. L'identification des risques liés à une substance donnée est facilitée par l'utilisation de bases de données spécialisées comme LiverTox ou par la consultation des services de pharmacovigilance. Ces considérations soulignent la nécessité d'une approche thérapeutique prudente et individualisée chez les patients cirrhotiques afin de minimiser le risque de toxicité médicamenteuse et d'événements indésirables.

Figure 3 : Baisse de la clairance des CYP en fonction de la fonction hépatique (9)



Les risques et les précautions d'usage des médicaments antalgiques en cas de cirrhose

La gestion de la douleur chez les patients cirrhotiques est une problématique récurrente. Afin de fournir une analgésie efficace et de réduire le risque de complications, il est important de prendre en compte l'impact de la cirrhose sur le métabolisme et l'action des agents antalgiques.

Paracétamol

Le paracétamol, antalgique de palier I disponible sans ordonnance, est connu pour son hépatotoxicité en cas de surdosage. Il est métabolisé par le foie *via* la glucuronidation et la sulfatation en métabolites non toxiques, un processus qui reste bien conservé en cas de cirrhose. Seule une petite proportion (< 10 %) est métabolisée par le CYP2E1, produisant l'intermédiaire hépatotoxique N-acétyl-p-benzoquinone imine, qui est ensuite conjugué avec le glutathion (11). Une hépatite peut survenir en cas de surdosage de paracétamol et, dans de rares cas, suite à des doses thérapeutiques répétées chez des patients présentant des facteurs de risque de carence en glutathion, comme la malnutrition, les maladies chroniques ou une consommation chronique d'alcool. Il n'y a aucune preuve que le paracétamol contribue à la décompensation hépatique (12). De même, les études de pharmacocinétique du paracétamol chez les patients cirrhotiques comportent de nombreux biais, mais ne sont pas en faveur d'un risque accru (13). Les recommandations ne contre indiquent pas l'usage du paracétamol chez les patients cirrhotiques mais proposent de limiter la posologie à 2-3 g par jour, et ce d'autant plus que le patient a une consommation chronique d'alcool ou une insuffisance rénale associée.

Le néfopam

Le néfopam est un analgésique non opioïde principalement métabolisé par le foie *via* les enzymes du cytochrome P450, notamment le CYP2C19 et le CYP1A2, pour être excréte sous forme de métabolites inactifs. Chez les patients atteints de cirrhose, la diminution de la clairance hépatique peut entraîner une accumulation du néfopam, augmentant le risque d'effets indésirables graves tels que confusion, hallucinations, convulsions ou hypertension. Bien que les données sur l'utilisation du néfopam chez les patients cirrhotiques soient limitées, il est considéré comme le moins risqué parmi les antalgiques des paliers 1 et 2.

Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont majoritairement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques. Ainsi, chez les patients cirrhotiques, on peut s'attendre à un métabolisme altéré et à une biodisponibilité accrue, entraînant une élévation des concentrations sériques. La principale préoccupation lors de l'usage des AINS chez le cirrhotique est le risque de provoquer ou d'aggraver une dysfonction rénale. Les AINS sont également des causes fréquentes de saignements gastro-intestinaux et ont été associés au premier épisode de saignement variqueux chez les patients atteints de cirrhose et d'hypertension portale

dans une étude rétrospective cas-témoins, possiblement en raison de lésions muqueuses chez des patients à risque accru de saignement (14). Enfin, les AINS sont une cause fréquente d'hépatotoxicité (10). La toxicité est idiosyncrasique, elle n'est pas dose dépendante, elle peut être sévère et entraîner une décompensation de cirrhose. Les AINS peuvent être tolérés chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique non sévère, mais ils doivent être évités chez tous les patients atteints de cirrhose (11).

Les opiacés (11, 15, 16)

Les opiacés doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de cirrhose, car ils peuvent entraîner de l'encéphalopathie hépatique. Ils sont principalement métabolisés *via* le CYP450 (CYP2D6 et CYP3A4) et par glucuronidation, deux processus affectés en cas de cirrhose. Le métabolisme de la morphine est considérablement altéré dans les maladies hépatiques sévères, avec une réduction de la clairance plasmatique, une demi-vie prolongée et une augmentation de la biodisponibilité orale par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. De même, l'hydromorphone présente une biodisponibilité accrue en cas de maladie hépatique. Les opioïdes endogènes peuvent être régulés à la hausse en cas de cholestase, accentuant les effets sédatifs des opioïdes exogènes.

L'utilisation de la codéine et de l'oxycodone chez les patients atteints de maladie hépatique peut entraîner une analgésie variable, car le métabolite actif n'est pas toujours formé de manière fiable, et une élimination lente peut provoquer une accumulation du médicament et une dépression respiratoire. Les formules à libération prolongée doivent être évitées chez les patients atteints de maladie hépatique, car la demi-vie est déjà augmentée.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu-opioïdes, principalement métabolisé par le foie *via* le CYP450, y compris le CYP3A4, en métabolite actif norbuprénorphine, puis éliminé par glucuronidation et excrété dans la bile. Le fentanyl peut être mieux toléré par les patients cirrhotiques, car sa demi-vie d'élimination n'est pas modifiée. La méthadone est souvent utilisée chez les patients atteints de maladie hépatique chronique avec une dépendance aux opioïdes. Les indices pharmacocinétiques de la méthadone chez les patients présentant une maladie hépatique stable sont similaires à ceux des témoins sains, ce qui suggère que la posologie de maintien ne doit pas être modifiée, bien que chez les patients atteints de maladie hépatique sévère, la demi-vie soit plus longue. Le fentanyl et la méthadone sont fortement liés aux protéines et nécessitent une réduction de la dose chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie.

Tramadol

Le tramadol est un opioïde parfois utilisé à faibles doses chez les patients atteints de cirrhose souffrant de douleurs réfractaires. Son mécanisme d'action repose sur son impact sur les voies de la douleur périphérique, son inhibition partielle de la recapture de la sérotonine et sa faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Ces caractéristiques sont supposées réduire les effets de sédation, la dépression respiratoire et le risque de tolérance.

L'insuffisance rénale due au syndrome hépatorénal complique le métabolisme des médicaments, en particulier pour des

Tableau 3 : Métabolisme et excrétion des antalgiques (11, 15, 16)

Médicament	Demi-vie (h)	Liaison protéique (%)	Métabolisme hépatique	Excrétion
Tramadol	5.1 (sujet sain), 13.3 (cirrhose)	20	CYP3A4, CYP2D6, glucuronidation	rénale (60%)
Hydrocodone	3.8	7	CYP2D6	rénale (26%)
Oxycodone	3.4 (sujet sain), 13.9 (cirrhose)	45	CYP3A4, 2D6	rénale
Morphine	3.3 (sujet sain), 5.5 (cirrhose)	35	Glucuronidation	rénale (90%) / fécale (7-10%)
Hydromorphone	2.5	15	Glucuronidation	rénale (1-13% inchangée et 22-51% conjuguée)
Méthadone	19 (sujet sain), 35 (cirrhose)	80	CYP3A4, 2D6, et plusieurs autres	rénale (21%) / fécale / biliaire
Codéine	2.9 (sujet sain)	7	CYP2D6, glucuronidation	rénale (90%) / fécale (10%)
Mépridine	2-4	70	CYP2B6, 3A4	rénale
Fentanyl IV	3-4	7	CYP3A4	rénale (75%) / fécale
Fentanyl Patch	17	80	CYP3A4	rénale (75%) / fécale
Buprenorphine		96	CYP3A4, glucuronidation	biliaire
Paracetamol	1,5-3	25	CYP2E1 (10%), glucuronidation (60%), sulfoconjugaison (30%)	rénale (90%)
Nefopam	4	71-76%	CYP2C19, CYP1A2 et le CYP2D6	rénale (87%)

médicaments tels que le paracétamol, la codéine, l'oxycodone et la morphine, qui sont principalement éliminés par les reins.

La pharmacodynamie des analgésiques peut également être modifiée en cas de cirrhose, avec des effets accrus sur le système nerveux central des opiacés, sédatifs et anxiolytiques, pouvant précipiter une encéphalopathie. L'étiologie précise de ce phénomène est inconnue, mais il est supposé qu'elle soit liée à des altérations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, à une neurotransmission médierée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) augmentée et/ou à une densité, une affinité ou une sensibilité accrue des récepteurs aux médicaments.

Gestion des différentes classes d'anticoagulants et anti agrégants en cas de cirrhose

Les anticoagulants (17)

Pendant de nombreuses années, les patients atteints de cirrhose ont été considérés comme « auto-anticoagulés », une hypothèse basée sur une interprétation erronée de l'allongement des temps de coagulation (notamment le temps de prothrombine et le temps de thromboplastine partielle activée). Ces paramètres, bien que sensibles à une diminution des facteurs de coagulation, ne reflètent pas une réduction des anticoagulants naturels. Cependant, d'un point de vue hémostatique, des données de plus en plus nombreuses au cours de la dernière décennie suggèrent un rééquilibrage de

l'hémostase chez les patients cirrhotiques. Par ailleurs, des études cliniques ont révélé une augmentation des événements thromboemboliques veineux, en particulier des thromboses splanchniques et des thromboses de la veine porte, dont le risque est significativement accru aux stades avancés de la cirrhose.

AVK

Les anti-vitamines K (AVK) agissent en inhibant les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX, X) ainsi que les anticoagulants naturels, tels que la protéine C et la protéine S. Chez les patients atteints de cirrhose, le rapport international normalisé (INR) est souvent déjà élevé au départ, ce qui reflète une diminution de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, y compris le facteur V, qui est indépendant de la vitamine K. Cette altération rend le suivi de l'efficacité et de la sécurité des AVK particulièrement complexe dans ce contexte.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Une diminution du potentiel anticoagulant des HBPM peut être anticipée, car leur activité biologique repose sur l'antithrombine, dont les niveaux sont souvent réduits dans un contexte de synthèse hépatique protéique compromise. Cependant, cette hypothèse a été nuancée par les travaux de Senzolo *et al.*, qui ont rapporté une réponse anticoagulante paradoxalement accrue aux HBPM chez les patients atteints de cirrhose. Ces résultats, ainsi que d'autres études, ont mis en évidence un risque de surdosage dans cette population, en raison d'une activité anti-Xa souvent inférieure à celle attendue pour le rapport dose/poids corporel. Le potentiel anti-thrombotique augmenté des HBPM en cas

de cirrhose pourrait être attribué à l'action anticoagulante indépendante de l'antithrombine exercée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI). Ce dernier, un anticoagulant naturel majoritairement stocké dans l'endothélium, inhibe le facteur VII activé lié au facteur tissulaire. Concernant le risque de surdosage chez les patients atteints de cirrhose décompensée, il est essentiel de prendre en compte la surestimation du poids corporel due à l'accumulation de fluides (par exemple, ascite) ainsi que l'altération de l'élimination rénale des HBPM, souvent observée dans des situations telles que l'insuffisance rénale aiguë ou le syndrome hépatorénal. Malgré ces considérations, les HBPM demeurent un traitement de référence chez les patients cirrhotiques, grâce à leur efficacité, leur sécurité d'utilisation et leur profil bien documenté. De plus, la surveillance rapprochée de l'activité anti-Xa est rarement nécessaire dans ce contexte.

Anticoagulants oraux direct (AOD)

L'absorption systémique des AOD chez les patients atteints de cirrhose semble globalement préservée, en raison d'un effet

de premier passage insignifiant. Néanmoins, des concentrations plasmatiques plus élevées d'AOD peuvent être attendues dans cette population pour plusieurs raisons. La dysfonction hépatique s'accompagne souvent de niveaux réduits d'albumine, entraînant une augmentation de la fraction active non liée des AOD fortement liés aux protéines plasmatiques, comme l'apixaban et le rivaroxaban. Une diminution de la clairance des AOD est également attendue, en particulier pour ceux métabolisés par les cytochromes P450 (CYP450), notamment les inhibiteurs directs du FXa (rivaroxaban, apixaban et édoxaban). Ces inhibiteurs sont principalement métabolisés par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par d'autres enzymes du système CYP450. Cependant, l'impact du système CYP450 reste difficile à prédire, car la sensibilité de chaque cytochrome est spécifique à chaque individu et peut être davantage altérée selon le stade de la cirrhose. Cette variabilité individuelle et l'évolution de la fonction hépatique selon la progression de la cirrhose nécessitent une attention particulière lors de l'utilisation des AOD chez ces patients.

Tableau 4 : Métabolisme et recommandations d'utilisation des AOD

Paramètres	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Cible	Facteur X activé	Facteur X activé	Facteur X activé	Facteur II activé
Pro-médicament	Non	Non	Non	Oui, converti dans le plasma et le foie en sa forme active
Biodisponibilité (%)	66 (sans nourriture) 80-100 (avec nourriture pour RVX 15 et 20 mg)	50	62	6-7
Demi-vie (h)	5-9	8-15	10-14	12-14
Liaison aux protéines (%)	92	87	55	35
Métabolisme via CYP450 (%)	66	25	50	Aucun
Type de CYP450	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5 (implication majeure), CYP1A2 (mineure), CYP2C8/2C9/2C19/2J2 (mineures)	CYP3A4/5	Conjugué avec l'acide glucuronique
Voies d'élimination (%)	Excrétion hépatobiliaire/féciale 33% Rénale 66% (inchangée et 30% sous forme de métabolites)	Excrétion hépatobiliaire/féciale 75% Rénale 25% (majoritairement inchangée)	Excrétion hépatobiliaire/féciale 50% Rénale 50% (majoritairement inchangée)	Excrétion hépatobiliaire/féciale 20% Rénale 80% (majoritairement inchangée)
Dose thérapeutique (Standard)	20 mg	2x5 mg	60 mg	2x150 mg
Dose thérapeutique (Ajustée/réduite)	15 mg	2x2.5 mg	30 mg	2x110 mg
AUC en cas de cirrhose CHILD A	+15%	+3%	-4.2%	Pas de données
AUC en cas de cirrhose CHILD B	+227%	+93%	-4.8%	-6%
AUC en cas de cirrhose CHILD C	Éviter	Pas de données	Éviter	Éviter
Recommandations pour l'administration du médicament si cirrhose CHILD A	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard
Recommandations pour l'administration du médicament si cirrhose CHILD B	Éviter	Utiliser avec prudence	Utiliser avec prudence	Utiliser avec prudence
Recommandations pour l'administration du médicament si cirrhose CHILD C	Éviter	Éviter	Éviter	Éviter

En résumé, sur la seule base des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques limitées publiées concernant les patients atteints de cirrhose, nous ne pouvons formuler que des hypothèses sur l'adéquation et les adaptations posologiques des AOD (anticoagulants oraux directs) dans cette population. Selon ces données, l'apixaban et l'édoxaban semblent être appropriés pour les patients atteints de cirrhose, y compris ceux présentant une cirrhose classée Child B (avec prudence). En revanche, ils sont contre indiqués chez les patients avec cirrhose CHILD C.

Les antiagrégants (18)

L'aspirine, un antiplaquétaire (AP) disponible en vente libre, est utilisée à des fins médicales depuis de nombreuses décennies. Plus récemment, une nouvelle classe de médicaments antiplaquétaires, les inhibiteurs du récepteur P2Y12 – à savoir le clopidogrel, le ticagrelor et le prasugrel – a été introduite chez les patients présentant des comorbidités cardiaques, y compris ceux atteints de cirrhose. Comme pour les anticoagulants, une thrombocytopénie sévère, définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 000/mm³, constitue une contre-indication relative à l'utilisation de ces médicaments en raison du risque élevé de saignement.

Les études pharmacocinétiques de l'aspirine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont très limitées. Dans une petite étude sur une dose unique, la pharmacocinétique de l'aspirine a été comparée entre des sujets jeunes et âgés en bonne santé, et des patients atteints de maladie hépatique liée à l'alcool. L'exposition globale au médicament, la concentration plasmatique maximale et la demi-vie de l'aspirine ne différaient pas de manière significative entre les patients atteints de maladie hépatique alcoolique et les participants en bonne santé.

Clopidogrel

Les recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) et de l'EMA (European Medicines Agency) diffèrent concernant l'utilisation du clopidogrel en cas d'insuffisance hépatique. Alors que la FDA recommande de ne pas ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'EMA indique que le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie hépatique modérée et est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Une étude a exploré l'utilisation du clopidogrel chez les patients atteints de cirrhose. Slugg *et al.* ont mené une étude ouverte avec 12 patients cirrhotiques (Child-Pugh A/B) et 12 témoins non cirrhotiques appariés. Après 10 jours de traitement, les auteurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative en termes d'agrégation plaquétaire et de prolongation du temps de saignement. Aucun événement hémorragique n'a été signalé.

Prasugrel

La FDA et l'EMA recommandent toutes deux l'utilisation du prasugrel sans ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Une étude pharmacocinétique menée par Small *et al.* ont révélé que l'insuffisance hépatique modérée n'avait pas d'effet significatif sur l'exposition au métabolite actif du prasugrel, avec peu ou pas d'effet sur l'agrégation plaquétaire par rapport aux témoins sains.

Ticagrélor

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, les deux agences recommandent l'utilisation du ticagrélor sans ajustement posologique. Butler *et al.* ont comparé les effets du ticagrélor chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à ceux de témoins sains. Bien que l'exposition au ticagrélor ait été plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, cela n'a pas influencé l'agrégation plaquétaire ni la tolérance.

Savoir utiliser les différentes classes de traitement anti diabétiques et hypolipémiants

Les antidiabétiques (tableau 5)

L'association diabète et cirrhose est bien connue. Certains antidiabétiques, tels que la metformine et les agonistes des récepteurs GLP-1, présentent des effets bénéfiques pour le foie. Cependant, l'utilisation de ces traitements doit être accompagnée de précautions chez les patients atteints de cirrhose décompensée. En effet, les patients avec une cirrhose Child B ou C, sont plus à risque de présenter des hypoglycémies nocturnes. Par ailleurs, des travaux ont mis en évidence chez les patients diabétiques, une diminution significative de l'activité enzymatique du CYP3A4.

Biguanides (Metformine)

La metformine reste un traitement de première ligne dans de nombreux cas, même chez les patients cirrhotiques, sauf en cas de décompensation avancée (Child-Pugh C) ou d'insuffisance rénale sévère, où elle est contre-indiquée en raison du risque d'acidose lactique. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour chez les patients cirrhotiques et d'arrêter la metformine en cas de décompensation aiguë. Un essai de pharmacocinétique conduit chez les patients cirrhotiques a rapporté des données de sécurité rassurantes chez ces patients, notamment une absence d'augmentation des lactates (19).

Sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides, comme le glibenclamide et le gliclazide, peuvent être utilisés avec prudence, mais ils comportent un risque accru d'hypoglycémie, particulièrement en cas d'insuffisance hépatique. L'hypoglycémie peut être prolongée en raison d'une diminution de la clairance hépatique. Il est donc recommandé de préférer des sulfamides à courte demi-vie (gliclazide ou glipizide) et d'éviter ceux à longue demi-vie (glibenclamide).

Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)

Les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, linagliptine) sont globalement bien tolérées en cas de cirrhose non décompensée (Child-Pugh A ou B), car elles présentent un faible risque d'hypoglycémie. Cependant, certaines nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Analogues du GLP-1 (agonistes des récepteurs GLP-1)

Les agonistes du GLP-1 (ex. : liraglutide, dulaglutide, semaglutide) peuvent être utilisés chez les patients cirrhotiques

Tableau 5 : Anti-diabétiques et cirrhose

Cirrhose	Child A	Child B	Child C
Metformine (si créatininémie normale)	Oui	Non	Non
Sulfamide et glinides	Non	Non	Non
Analogue GLP1	Oui	Non	Non
iGLT2	Oui	Non	Non
Insuline	Oui	Oui	Oui

non décompensés (Child-Pugh A ou B). Les données restent limitées pour leur utilisation en cas de cirrhose avancée et une attention particulière doit être portée au risque de dénutrition et de sarcopénie pouvant impacter le pronostic en cas de cirrhose avancée.

Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)

Les inhibiteurs des SGLT2 (ex. : empagliflozine, dapagliflozine) présentent des avantages cardiovasculaires et rénaux, mais leur utilisation en cas de cirrhose est limitée. Ils doivent être utilisés avec une grande prudence, car ils peuvent aggraver une déshydratation et un syndrome hépatorénal. Tout comme les analogues GLP1 une attention particulière doit être portée au risque de dénutrition et de sarcopénie pouvant impacter le pronostic en cas de cirrhose avancée.

Insuline

L'insuline reste une option incontournable, notamment chez les patients atteints de cirrhose décompensée ou en cas de diabète mal contrôlé. Cependant, le métabolisme de l'insuline est altéré en cas d'insuffisance hépatique, augmentant le risque d'hypoglycémie car ces patients n'ont aucune réserve de glycogène hépatique. Il est donc préféré d'utiliser des schémas basaux-bolus pour ajuster les doses selon les apports alimentaires, de surveiller fréquemment la glycémie pour prévenir les hypoglycémies et d'utiliser des doses réduites en cas de décompensation hépatique.

Le choix d'un traitement antidiabétique chez les patients cirrhotiques nécessite une approche individualisée tenant compte de la gravité de la cirrhose, des comorbidités et

Tableau 6 : Essais thérapeutiques évaluant l'intérêt des statines chez les patients cirrhotiques

Étude (auteurs, journal, année)	Nombre de patients	Type/Dosage de statine	Durée d'utilisation des statines	Résultats / Commentaires
Abrales et al., Gastroenterology, 2016	69 ont reçu des statines, 78 ont reçu un placebo	Simvastatine 40 mg	2 ans	Résultat non significatif pour le critère principal. Risque plus élevé de rhabdomyolyse chez les patients atteints de maladie hépatique avancée.
Abrales et al., Gastroenterology, 2009	29 ont reçu des statines, 30 ont reçu un placebo	Simvastatine 40 mg	1 mois	Aucune différence significative dans les événements indésirables; patients atteints de maladie hépatique avancée exclus.
Pollo-Flores et al., Digestive and Liver Disease, 2015	14 ont reçu des statines, 20 ont reçu un placebo	Simvastatine 40 mg	3 mois	Aucun événement indésirable significatif.
Elwan et al., F1000 Research, 2018	20 ont reçu des statines, 20 ont reçu un placebo	Simvastatine 20 mg pendant 2 semaines ; puis 40 mg pour les 2 semaines restantes	1 mois	Aucune différence significative dans les événements indésirables.
Bishnu et al., European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018	12 ont reçu du propranolol seul, 12 ont reçu de l'atorvastatine et du propranolol	Atorvastatine 20 mg	1 an	Aucune différence dans les résultats cliniques à 1 an
Wani et al., World Journal of Hepatology, 2017	62 répondreurs carvédilol, 35 non-répondeurs carvédilol ayant reçu de la simvastatine	Simvastatine 40 mg	3 mois	Aucune différence significative dans les événements indésirables.
Vijayaraghavan et al., American Journal of Gastroenterology, 2020	110 carvédilol seul, 110 carvédilol plus simvastatine	Simvastatine 20 mg pendant 2 semaines ; puis 40 mg pour les 2 semaines restantes	3 mois	Résultat non significatif pour le critère principal. Trois patients sous simvastatine (3.7%) ont développé des transaminases transitoires et une élévation de la créatine kinase.

des effets secondaires potentiels. Une surveillance étroite des paramètres hépatiques, rénaux et de la glycémie est essentielle pour optimiser la sécurité et l'efficacité du traitement. En cas de doute, l'insuline reste une option sûre, notamment chez les patients avec une cirrhose avancée ou décompensée.

Les statines

L'utilisation des statines chez les patients cirrhotiques est souvent questionnée avec d'une part des bénéfices sur la progression de la fibrose, la réduction de la pression portale, la diminution du risque de décompensation hépatique et l'amélioration de la survie ; d'une autre part le risque d'hépatotoxicité (20). En effet, la toxicité hépatique potentielle des statines est une préoccupation fréquente, limitant leur utilisation chez les patients atteints de maladies hépatiques. Bien que des élévations transitoires et asymptomatiques des transaminases soient courantes chez les utilisateurs de statines, les cas de toxicité hépatique significative sont rares (moins de 2 cas par million de patients par an) (21). Ainsi, les patients avec des maladies hépatiques (à l'exception des cirrhoses décompensées) peuvent utiliser les statines sans risque accru de toxicité hépatique comparé à la population générale. Un autre effet secondaire préoccupant est la toxicité musculaire, pouvant atteindre la rhabdomolyse dans sa forme sévère (22). Les patients atteints de cirrhose avancée sont plus exposés aux effets indésirables, en raison de mécanismes tels que la réduction de l'activité du CYP3A4 (limitant le métabolisme des statines), l'altération des transporteurs MRP2 et SLCO1B, et la réduction de l'absorption hépatique. Dans une étude récente, 3 % des patients avec une cirrhose décompensée avancée prenant 40 mg de simvastatine ont développé une rhabdomolyse, contre un taux de 0,1 % dans la population générale (23). Une autre étude a montré une toxicité musculaire dose-dépendante avec l'utilisation combinée de simvastatine et rifaximine (24). Aucun des six autres essais thérapeutiques n'a observé d'événements indésirables graves liés aux statines graves liés aux statines ; cependant, ces études excluaient toutes les patients cirrhotiques avec une bilirubine > 5 mg/l, avaient des échantillons de petite taille, et une durée de suivi généralement plus courte (tableau 5). Actuellement, aucune formulation spécifique de statines n'est plus recommandée que les autres chez les patients cirrhotiques. La dose minimale efficace doit être utilisée pour atteindre les objectifs cardiovasculaires, et les statines doivent être arrêtées en cas d'effets secondaires graves.

Les fibrates

Les fibrates ne sont pas contre indiqués en cas de cirrhose compensée, en revanche ils sont plutôt déconseillés en cas de cirrhose décompensée en raison du risque d'hépatotoxicité et de rhabdomolyse. Ils sont principalement métabolisés par glucurono-conjugaison et éliminés par voie rénale. Alors qu'ils étaient initialement indiqués en raison de leur propriété hypolipémiant, ils sont depuis quelques années recommandés en 2^e ligne pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP). Récemment une équipe a rapporté, son expérience chez les patients traités par fibrates pour une CBP au stade de cirrhose parfois décompensée. L'effectif de patients est restreint mais la tolérance était bonne (25).

Connaître les règles de bon usage des antibiotiques (1, 26)

Les complications infectieuses sont fréquentes chez le patient cirrhotique, c'est donc une classe médicamenteuse régulièrement prescrite. L'augmentation des germes résistants chez les patients cirrhotiques a pour conséquence parfois l'utilisation de plusieurs lignes d'antibiothérapie avant d'obtenir l'efficacité clinique requise. Enfin il s'agit d'une des classes médicamenteuses la plus reconnue pour son risque hépatotoxique.

Les **béta-lactamines**, comprenant les pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes, sont principalement éliminées par voie rénale avec une métabolisation hépatique minime, ce qui les rend généralement sûres en cas de cirrhose. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients, mais l'utilisation prolongée des céphalosporines de troisième génération, comme la ceftriaxone, doit être évitée chez les patients avec une ascite importante, en raison du risque de précipitation biliaire. Les carbapénèmes, comme l'imipénème, doivent être réservés aux infections sévères résistantes, car ils peuvent perturber le microbiote intestinal.

Les **aminosides**, tels que la gentamicine et l'amikacine, sont éliminés par voie rénale sans métabolisation hépatique. Leur utilisation est limitée chez les patients cirrhotiques, notamment en cas d'insuffisance rénale ou de syndrome hépatorénal, en raison d'un risque élevé de néphrotoxicité. Une surveillance étroite des taux plasmatiques est nécessaire pour prévenir les toxicités.

Les **macrolides**, comme l'azithromycine et la clarithromycine, sont métabolisés par le foie via le CYP450, en particulier le CYP3A4, ce qui peut entraîner une accumulation chez les patients atteints de cirrhose avancée. Ils doivent être utilisés avec prudence dans ces cas, et l'azithromycine est préférable en raison de son métabolisme hépatique moindre et de son meilleur profil de sécurité.

Les **fluoroquinolones**, comprenant la ciprofloxacine et la lévofloxacine, sont partiellement métabolisées par le foie mais majoritairement éliminées par voie rénale. La ciprofloxacine est souvent utilisée pour la prophylaxie et le traitement de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez les patients avec ascite. Cependant, une réduction de dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale associée, et une utilisation prolongée doit être évitée pour limiter le risque de résistance bactérienne.

Les **tétracyclines**, comme la doxycycline, sont métabolisées par le foie, avec une excréption significative dans la bile. Elles doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints de cirrhose avancée, en raison du risque d'hépatotoxicité. En cas de cirrhose décompensée, il est préférable de choisir des alternatives.

Le **métronidazole** est métabolisé par le foie via le CYP450, ce qui peut conduire à une accumulation et augmenter le risque de neurotoxicité chez les patients atteints de cirrhose avancée. Une réduction de dose est nécessaire dans ces cas, avec une surveillance attentive pour détecter d'éventuels effets secondaires neurologiques comme la neuropathie ou la confusion.

Les **antibiotiques glycopeptidiques**, notamment la vancomycine, sont éliminés presque entièrement par voie rénale, avec un métabolisme hépatique négligeable. Leur utilisation nécessite une attention particulière en cas d'insuffisance rénale associée, avec une surveillance des taux sériques pour éviter la néphrotoxicité.

Enfin, la **rifampicine** est métabolisée par le foie et induit les enzymes hépatiques CYP450, pouvant modifier le métabolisme d'autres médicaments. Son utilisation prolongée doit être évitée chez les patients atteints de cirrhose décompensée, et les interactions médicamenteuses, notamment avec les anticoagulants, doivent être prises en compte.

De plus en plus d'antibiotiques peuvent être adaptés en fonction des dosages sanguin résiduels réalisés. Quand la technique est disponible elle peut être utilisée chez les patients cirrhotiques pour adapter au mieux la posologie.

Connaître les règles de bon usage des psychotropes

Les médicaments agissant sur le système nerveux central (anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques) sont souvent prescrits aux patients atteints de cirrhose du foie en raison d'une variété de symptômes psychiatriques ou de maladies associées à la cirrhose du foie (28). La plupart des médicaments psychotropes sont lipophiles et sont largement métabolisés par le foie, ce qui implique également une biotransformation par les isoenzymes CYP. Les études cliniques, ainsi que les informations sur les produits, ne fournissent souvent pas de recommandations précises concernant la posologie pour les patients atteints de maladies hépatiques, se limitant à suggérer une réduction de la dose d'un médicament spécifique sans en quantifier la réduction. Dans les études cliniques, les modifications pharmacocinétiques semblent généralement plus importantes chez les patients atteints de cirrhose hépatique que chez ceux souffrant d'hépatite active ou chronique, et elles sont généralement plus marquées à mesure que le score de Child-Pugh augmente. L'ajustement des doses est

Tableau 7 : Métabolisme et précaution d'utilisation des antibiotiques (27)

Médicament	Métabolisme hépatique (Phase I ou II)	Fixation aux protéines (%)	Interaction CYP	Ajustement de dose en cas de cirrhose
Azithromycine	Déméthylation (I)	12-50		Aucun
Cefotaxime	Désacétylation (II)	30-50		Aucun
Ceftriaxone	Non enzymatique, élimination biliaire	83-96		Aucun
Ciprofloxacine	Oxydation (I)	20-40	Inhibiteur CYP1A2	Aucun
Clarithromycine	Hydroxylation (I), déméthylation (I)	42-50	Substrat et inhibiteur CYP3A4	Aucun
Clindamycine	Métabolite sulfoxyde (I), déméthylation (I)	60-95		Child C : 50% réduction
Erythromycine	Déméthylation (I)	73-96	Substrat et inhibiteur CYP3A4	Ajustement à prévoir
Isoniazide	Acétylation (II)	4-30	Inducteur CYP2E1; inhibiteur CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4	Ajustement à prévoir
Linzolide	Oxydation (I)	31		Aucun
Metronidazole	Hydroxylation (I), oxydation (I), glucuronidation (II)	<20	Inhibiteur CYP2C9	Ajustement à prévoir
Minocycline	Hydroxylation (II), déméthylation (I)	76		Ajustement à prévoir
Moxifloxacine	Glucuronidation (II), sulfatation (II)	30-50		Aucun
Nafcilline	Oxydation (I)	90	Inducteur CYP1A2	Ajustement à prévoir
Nitrofurantoïne	inconnu	90		Précaution à prendre
Norfloxacine	Oxydation (I)	14	Inhibiteur CYP1A2	Aucun
Pyrazinamide	Hydrolyse	5-10		Reduire la dose ou éviter l'utilisation
Rifampicine	Déacétylation (II), Oxydation (I)	60-90	Inducteur CYP3A, CYP 1A2, CYP 2C	Reduire la dose de 50%
Sulfamethoxazole-Triméthoprime	Acétylation (II) hydroxylation (I), oxydation (I)	70, 44	Substrat et inhibiteur CYP2C9	Aucun
Tigecycline	Glucuronidation (II), N-acétylation (II)	71-89		Aucun

Tableau 8 : Métabolisme et recommandations d'utilisation des psychotropes

Médicament	Métabolisme	Effets indésirables hépatiques	Recommandations
Bupropion	Hydroxylation (CYP2B6), réduction	Rarement : tests hépatiques anormaux, ictere, hépatite	Commencer avec la dose la plus faible disponible (150 mg). Ajuster selon les effets indésirables dose-dépendants. Éviter chez les patients atteints de cirrhose sévère
Sertraline	N-déméthylation (CYP2D6, 2C9, 2B6, 3A4), hydroxylation, glucuronidation	Rarement: hépatite cytolytique, quelques cas d'insuffisance hépatique	Commencer avec 50 % de la dose normale (25 mg). Augmenter seulement après 15 jours. Contre-indiqué chez les patients Child C
Chlorpromazine	Hydroxylation (CYP2D6, 1A2), N-déméthylation, sulfoxydation, excrétion biliaire partielle	Risque d'encéphalopathie hépatique, hépatite cholestatique	Éviter chez les patients atteints de cirrhose, si nécessaire débuter à 25% de la dose. Peut provoquer une encéphalopathie hépatique.
Clométhiazole	CYP2A6, 3A4/5, 2B6, glucuronidation	Élévation des transaminases, rarement : jaunisse, hépatite cholestatique	Éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Commencer avec 25 à 50 % de la dose normale. Préférer la voie IV que per os.
Hydroxyzine	Métabolisme en cétirizine, 70 % de la dose éliminée par excrétion biliaire	Rarement : hépatite cholestatique, ictere	Commencer avec 50 % de la dose normale. Ajuster en fonction des effets indésirables dose-dépendants anticholinergique, somnolence).
Quetiapine	Désalkylation, hydroxylation (CYP3A4, 2D6), sulfoxydation, glucuronidation	Rarement : ictere, élévations transitoires des transaminases	Commencer avec 25 mg par jour, augmenter progressivement en fonction des réactions cliniques. Éviter chez les patients atteints de cirrhose décompensée
Buspirone	Désalkylation, hydroxylation (CYP3A4), glucuronidation	Rarement : somnolence, asthénie	Commencer avec une dose réduite de 5 mg par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
Zaleplon	Oxydase aldéhydique, désalkylation (CYP3A4), glucuronidation		Commencer avec la dose la plus faible (5 mg) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

donc particulièrement important chez les patients atteints de cirrhose. La combinaison des résultats des études pharmacocinétiques et des estimations basées sur l'extraction hépatique peut être utile pour aider les cliniciens à choisir une posologie adaptée pour ces patients. Cependant, les essais cliniques prospectifs testant la pertinence de telles recommandations posologiques font largement défaut, et ces propositions ne doivent donc pas être interprétées comme des lignes directrices définitives en matière de posologie. Les recommandations posologiques basées sur l'extraction hépatique et/ou la biodisponibilité d'un médicament sont généralement en bon accord avec les données issues des études pharmacocinétiques chez les patients atteints de cirrhose hépatique. La classification des médicaments en fonction de leur extraction hépatique constitue donc une approche utile pour l'ajustement des doses chez ces patients, en l'absence d'études cliniques appropriées. Ce ne sont pas seulement les modifications de la pharmacocinétique du médicament principal et/ou de ses métabolites actifs qui doivent être prises en compte, mais également la situation clinique du patient et l'indice thérapeutique du médicament, qui peuvent influencer le choix de la posologie pour certains traitements.

En conclusion, la prescription de traitements chez les patients cirrhotiques, et particulièrement ceux classés Child-Pugh C, requiert une vigilance accrue en raison des altérations du

métabolisme hépatique et de l'élimination des médicaments. Les ajustements posologiques doivent être basés sur une évaluation précise de la sévérité de la cirrhose et des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments. Les patients Child-Pugh C présentent un risque particulièrement élevé de toxicité, nécessitant une approche individualisée et une surveillance étroite. Cependant, les données pharmacologiques restent limitées chez cette population, du fait de leur exclusion fréquente des essais cliniques.

Références

1. Almazroo OA, Miah MK, Venkataraman R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis. 2017 Feb;21(1):1–20.
2. Dietrich CG, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. World J Gastroenterol. 2016 Jan 7;22(1):72–88.
3. Thakkar N, Slizgi JR, Brouwer KLR. Effect of Liver Disease on Hepatic Transporter Expression and Function. J Pharm Sci. 2017 Sep;106(9):2282–94.
4. El-Khatib E, Darwich AS, Achour B, Athwani V, Rostami-Hodjegan A. Review article: time to revisit Child-Pugh score as the basis for predicting drug clearance in hepatic impairment. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Aug;54(4):388–401.

5. Duthaler U, Bachmann F, Suenderhauf C, Grandinetti T, Pfefferkorn F, Haschke M, et al. Liver Cirrhosis Affects the Pharmacokinetics of the Six Substrates of the Basel Phenotyping Cocktail Differently. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Jul;61(7):1039–55.
6. El-Khateeb E, Achour B, Al-Majdoub ZM, Barber J, Rostami-Hodjegan A. Non-uniformity of Changes in Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Liver Cirrhosis: Implications for Drug Dosage Adjustment. *Mol Pharm*. 2021 Sep 6;18(9):3563–77.
7. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529–45.
8. García-Cortés M, García-García A. Management of Pharmacologic Adverse Effects in Advanced Liver Disease. *Clin Drug Investig*. 2022 Jun;42(Suppl 1):33–8.
9. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Sep;80(3):235–45.
10. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Mar 26 [cited 2019 Apr 14];0(0). Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30129-1/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30129-1/abstract)
11. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):451–8.
12. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Sep;7(9):994–9; quiz 913–4.
13. Schweighardt AE, Juba KM. A Systematic Review of the Evidence Behind Use of Reduced Doses of Acetaminophen in Chronic Liver Disease. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2018 Dec;32(4):226–39.
14. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut*. 1999 Feb;44(2):270–3.
15. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safier M, Weissman J, Mohr G, Volk M. Pain management in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2018 Jun;11(6):135–40.
16. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1356–60.
17. Pereira Portela C, Gautier LA, Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis: Rationale and current evidence. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2024 Aug;6(8):101116.
18. Ma J, Chalasani NP, Schwantes-An L, Björnsson ES. Review article: the safety of anticoagulants and antiplatelet agents in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Jan;57(1):52–71.
19. Smith FC, Stocker SL, Danta M, Carland JE, Kumar SS, Liu Z, et al. The safety and pharmacokinetics of metformin in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(5):565–75.
20. Shaffer LR, Mahmud N. Statins in Cirrhosis: Hope or Hype? *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(6):1032–46.
21. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, Angeli P, Ginès P. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):194–202.
22. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):52C–60C.
23. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1160–1170.e3.
24. Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):31–41.
25. Ao X, Zeng Y, Wang X, Fan X. Letter: Fibrates may be safe and effective in patients with primary biliary cholangitis and decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(1):105–6.
26. Crocombe D, O'Brien A. Antimicrobial prophylaxis in decompensated cirrhosis: friend or foe? *Hepatol Commun*. 2023 Sep 1;7(9):e0228.
27. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2014 Oct 1;71(19):1621–34.
28. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sanchez de la Cuesta F, the Spanish Collaborative Study Group on Therapeutic Management in Liver Diseases. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 May 1;59(1):71–6.

5

Les cinq points forts

- La cirrhose altère la clairance hépatique, la biodisponibilité et le métabolisme de premier passage, affectant particulièrement les médicaments à extraction hépatique élevée et à faible marge thérapeutique.
- En cas de cirrhose, une approche individualisée est essentielle pour minimiser les risques d'hépatotoxicité, en tenant compte des scores de sévérité (Child-Pugh, MELD), des interactions médicamenteuses et des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments.
- Les antalgiques à privilégier sont le nefopam et le paracétamol utilisables à des doses réduites. Les AINS et certains opiacés doivent être évités en raison de leur potentiel hépatotoxique et/ou de leurs effets indésirables.
- Les anticoagulants oraux directs sont contre indiqués chez les patients Child C et d'utilisation prudente chez les Child B. Les HBPM nécessitent une surveillance accrue en cas d'insuffisance rénale ou d'ascite.
- La metformine doit être arrêtée en cas de cirrhose décompensée. Les statines, bénéfiques sur le plan domitille.erard@chu-lyon.fr cardiovasculaire et hépatique, nécessitent une vigilance en raison du risque accru de toxicité musculaire.

Déficit en alpha1-antitrypsine : une pathologie pas si rare...

 **Mathias RUIZ**

 Hépato-gastro-entérologie et nutrition pédiatrique, Centre de référence atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques, Europan Reference Network (ERN) Rare-Liver - Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 59 bd Pinel - 69677 BRON (France)
 mathias.ruiz@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer un déficit en alpha 1 antitrypsine
- Connaître la démarche diagnostique
- Savoir mener l'enquête génétique
- Connaître et savoir dépister les atteintes respiratoires associées
- Connaître les modalités du traitement et de la surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

TAKEDA : consultant, orateur - CSL Behring : consultant - GRIFOLS : orateur

MOTS-CLÉS

Cholestase néonatale ; fibrose hépatique ; cirrhose ; transplantation hépatique

ABRÉVIATIONS

AAT : alpha1-antitrypsine ;
 AFP : alpha-foetoprotéine ;
 ALAT : alanine aminotransférase ;
 APRI : AST-to-platelet ratio index ;
 AUDC : acide ursodésoxycholique ;
 BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ;
 CAP : controlled attenuation parameter ;
 CHC : carcinome hépatocellulaire ;
 DAAT : déficit en alpha1-antitrypsine ;
 DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ;
 EASL : European Association for the Study of Liver disease ;
 Fib-4 : Fibrosis-4 index ;

GGT : gamma-glutamyl transférase ;
 HTP : hypertension portale ;
 IEF : iso-électro focalisation ;
 INR : International Normalized Ratio ;
 PAS-D+ : coloration par l'acide périodique de Schiff et persistant après digestion par la diastase ;
 PCR : polymerase chain reaction ;
 SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française ;
 TH : transplantation hépatique ;
 VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ;
 TP : taux de prothrombine.

Introduction

Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique concernant tous les âges et prédisposant à une atteinte hépatique et pulmonaire, de sévérité variable (1). C'est une maladie rare, mais encore largement sous-diagnostiquée, alors qu'une prise en charge adaptée permet d'en améliorer le pronostic. Elle est liée à la présence de variants pathogènes du gène *SERPINA1* codant pour l'alpha1-antitrypsine (AAT). Le variant Z à l'état homozygote est responsable du génotype ZZ, prédisposant à la forme la plus sévère de la maladie, avec des manifestations hépatiques dès la période néonatale et un risque de fibrose augmentée à l'âge adulte,

dont le seul traitement curatif est la transplantation hépatique (TH). L'atteinte pulmonaire, aussi variable et responsable d'une altération de la qualité de vie, est accessible à un traitement substitutif (1-3). La présence du variant Z à l'état hétérozygote augmente le risque de fibrose hépatique, notamment en cas d'association à d'autres cofacteurs de fibrose hépatique (2, 4, 5). De nouvelles thérapeutiques, notamment les ARN interférents, sont en cours de développement, avec des résultats prometteurs ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques (2). Des recommandations de bonnes pratiques cliniques ont été établies en 2024 par l'European Association for the Study of Liver disease (EASL) pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'atteinte hépatique liée au DAAT (6).

Physiopathologie

L'AAT est une glycoprotéine de la famille des serpines, produite principalement dans les hépatocytes en cas d'inflammation et sécrétée dans la circulation sanguine. Elle est d'une part une anti-protéase, inhibant les séries protéases, notamment l'élastase sécrétée par les neutrophiles et protégeant ainsi les tissus de la dégradation et un puissant agent anti inflammatoire. Son principal tissu cible est le poumon (1). La présence de variants pathogènes du gène *SERPINA1*, codant pour l'alpha1-antitrypsine, est responsable d'un mauvais repliement de cette protéine et d'anomalies de sa dégradation au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes : on parle alors de « gain de toxicité », responsable d'un stress protéotoxique générant des lésions hépatiques parfois sévères (7). La diminution de l'AAT dans la circulation sanguine entraîne une « perte de fonction », l'accumulation notamment d'élastase neutrophilique, favorisant la sécrétion de mucine et de protéines de l'inflammation, responsable de l'atteinte pulmonaire, se manifestant par de l'emphysème pulmonaire pan-lobulaire et/ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (1).

Les variants de l'AAT sont classés selon leur vitesse de migration en iso-électrofocalisation, le variant sauvage étant noté Pi*M (vitesse moyenne = normale), les variants pathologiques les plus courants étant Pi*Z (very slow) ou Pi*S (slow), mais plus de 600 variants sont décrits, avec une expression co-dominante des 2 allèles (8). Ainsi, le génotype « normal » est MM, permettant la sécrétion normale dans la circulation sanguine d'une AAT fonctionnelle à un taux supérieur à 1,1 g/L. La forme la plus sévère du DAAT est caractérisée par la présence de l'allèle Pi*Z (Glu342Lys = substitution d'un glutamate par une lysine en position 342) à l'état homozygote (génotype ZZ), conduisant à la production d'une AAT mal repliée (AAT-Z), s'agrégant sous forme de polymères

dégradés dans l'hépatocyte par les voies de l'autophagie et du protéasome (1). Ces polymères dégradés dans le réticulum endoplasmique conduisent à des inclusions d'AAT, visibles en histologie grâce à la coloration par l'acide périodique de Schiff et persistant après digestion par la diastase (PAS-D+), ce qui est caractéristique de cette pathologie (1). Le taux sanguin d'AAT en cas de génotype ZZ est généralement inférieur à 0,57 g/L. Un autre variant relativement fréquent peut être retrouvé, Pi*S (Glu264Val), et causer un déficit moins sévère, mais tout de même significatif lorsqu'il est associé au variant Pi*Z (génotype SZ) (9).

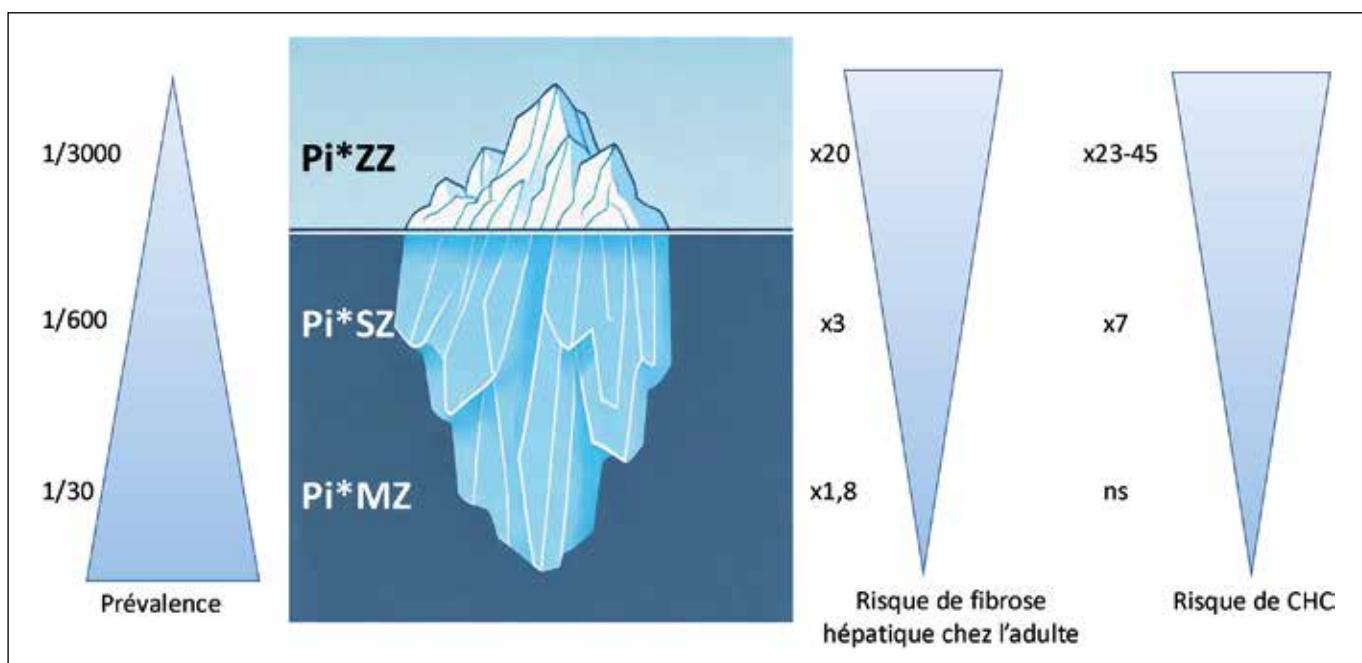
Epidémiologie

La forme classique du DAAT (génotype ZZ) est une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 3 000, tandis que la présence à l'état hétérozygote de l'allèle Pi*Z (génotype MZ) est retrouvée chez une personne sur 30 d'origine européenne (4 % de la population) (figure 1) (10). L'allèle Pi*S est retrouvé chez une personne sur 20, notamment chez les personnes originaires de la péninsule ibérique. Les autres allèles, et donc les différents génotypes qui en résultent sont plus rares (11).

Atteinte hépatique chez l'enfant

L'atteinte hépatique chez l'enfant est d'une grande variabilité (2). Environ 10 % des patients Pi*ZZ présentent une cholestase néonatale, caractérisée par un ictere dans les premières semaines de vie, des selles souvent décolorées et des urines foncées, confirmée par une hyperbilirubinémie conjuguée et une élévation de la gamma-glutamyl transférase (GGT), des transaminases et des acides biliaires (12, 13).

Figure 1 : Épidémiologie et atteinte hépatique des phénotypes de déficit en alpha1-antitrypsine [adapté de (4)]



CHC : carcinome hépatocellulaire

À ce stade, la démarche diagnostique doit systématiquement écarter les diagnostics différentiels, tels que l'atrésie des voies biliaires, le syndrome d'Alagille, la mucoviscidose, les causes infectieuses, mais aussi les autres causes de cholestases intra-hépatiques génétiques (14). Souvent, les patients sont asymptomatiques et le diagnostic est fait plus tardivement à l'occasion de perturbations du bilan hépatique, ce qui est le cas de plus de la moitié des patients, ou d'une hépatosplénomégalie. Pour la majorité des patients Pi*ZZ, l'évolution est favorable dans l'enfance, avec un bilan hépatique normal ou subnormal à la fin de l'adolescence, mais de rares patients (< 5 %) vont présenter une maladie hépatique sévère pouvant nécessiter une TH dans l'enfance (15, 16). Les facteurs de mauvais pronostic chez l'enfant sont la persistance d'une cholestase, une élévation des alanine aminotransférase (ALAT), de l'International Normalized Ratio (INR), ainsi qu'une hypertension portale (HTP) progressive (2). Les facteurs modificateurs responsables de la variabilité de l'atteinte hépatique chez l'enfant, y compris au sein de mêmes fratries, ne sont pas élucidés et impliquent probablement des polymorphismes génétiques, des différences de transport protéique, ainsi que des régulations différentes dans les mécanismes de dégradation par l'autophagie ou le protéasome (17-21).

Bien qu'elle soit rarement réalisée, la biopsie hépatique peut montrer une variété de lésions non spécifiques chez le nourrisson, comme une paucité ductulaire et une prolifération cholangiolaire, des cellules géantes, une stéatose, une hépatite lobulaire ou une fibrose portale (22). Les globules d'AAT sont visualisés chez des enfants plus âgés, et ne semblent pas corrélés à l'évolution de l'atteinte hépatique contrairement à l'adulte.

En raison de la variabilité de l'atteinte hépatique, le suivi doit être adapté selon la sévérité, avec la réalisation au moins annuellement pour les patients Pi*ZZ d'un bilan hépatique, d'une échographie et d'une mesure non-invasive de la fibrose (2). La mesure de l'élastographie hépatique est de plus en plus réalisée chez l'enfant, avec une bonne faisabilité surtout après 2 ans et permettant une bonne corrélation avec la sévérité de l'atteinte hépatique (23, 24). Les patients ayant une atteinte hépatique sévère doivent être orientés vers un centre de référence en hépatologie pédiatrique, pour prendre en charge les complications de l'HTP et déterminer le moment approprié pour envisager une TH, celle-ci étant le seul traitement curatif disponible (1, 2, 25, 26).

Chez l'enfant, le génotype hétérozygote Pi*MZ n'est généralement pas suffisant pour développer une atteinte hépatique significative (2). Il peut néanmoins se manifester par une cholestase néonatale transitoire, des perturbations légères et fluctuantes du bilan hépatique ou une hépatomégalie (12). Il s'agit également d'un cofacteur pouvant aggraver d'autres maladies hépatiques telles que l'atrésie des voies biliaires ou la mucoviscidose (27, 28). Le génotype Pi*SZ mais aussi d'autre génotypes plus rares peuvent aussi être responsables d'atteinte hépatique sévère (12, 13).

Un point clé de la prise en charge de cette hépatopathie chronique est la transition vers l'hépatologie adulte (2). Celle-ci se répand largement dans la prise en charge des maladies chroniques à début pédiatrique, et ses modalités sont de plus en plus codifiées (29). Elle dépend de plusieurs éléments tels que la sévérité de l'atteinte hépatique, la maturité de l'ado-

lescent, ainsi que de l'environnement social, familial, scolaire et professionnel. Elle est assez évidente en cas d'atteinte sévère ou d'antécédent de TH, mais demeure plus compliquée lorsque le patient est asymptomatique, d'autant que l'histoire naturelle du DAAT est peu connue entre l'adolescence et la 4^e ou 5^e décennies. Cette transition doit se préparer dès l'adolescence, notamment avec les conseils hygiéno-diététiques de prévention (alcool, tabac, alimentation), et elle doit s'articuler conjointement entre le pédiatre et l'hépatologue adulte (30). Dans le DAAT, une première consultation auprès d'un pneumologue d'adulte est conseillée à ce moment-là avec une exploration de la fonction respiratoire et des conseils de prévention du tabagisme.

Atteinte hépatique chez l'adulte

La majorité des adultes déficitaires en AAT ont un bilan hépatique normal, mais certains peuvent avoir une élévation des transaminases et GGT, notamment en cas de génotype Pi*ZZ (4, 31). Un bilan étiologique différentiel doit être réalisé pour rechercher d'autres comorbidités (2). Même en cas de perturbations minimes de la biologie hépatique, les patients DAAT ont un risque augmenté de développer une fibrose hépatique avancée, 20 fois supérieur en cas de génotype Pi*ZZ, 3 fois supérieur pour le Pi*SZ et près de 2 fois pour les Pi*MZ (4, 31). C'est pourquoi il est recommandé de réaliser une mesure non invasive de la fibrose au diagnostic, par élastographie ou en utilisant les scores biologiques de fibrose tel que l'APRI (AST-to-platelet ratio index) ou le Fib-4 (Fibrosis-4 index) (24, 32). Une valeur d'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® au-delà de 7,1 kPa permet de détecter une fibrose significative (32-35). Une stéatose hépatique peut également être présente chez certains patients, et peut être évaluée par le CAP (controlled attenuation parameter), son caractère prédictif de fibrose hépatique en l'absence d'autre cofacteur n'est pas confirmé (32, 33).

Une biopsie hépatique est rarement indiquée, elle doit être considérée en cas de difficulté d'évaluation non-invasive de la fibrose ou lorsqu'un diagnostic différentiel doit être éliminé (2, 6).

Comme chez l'enfant, l'atteinte hépatique du génotype Pi*ZZ est variable : entre 20 et 36 % des patients vont développer une fibrose hépatique significative, et plus de 10 % une cirrhose même en l'absence de comorbidités (4, 33, 35). Les facteurs de risque identifiés sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans et la présence d'un syndrome métabolique (35). Une autre caractéristique importante est le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) 20 à 50 fois supérieur chez les patients Pi*ZZ, notamment en cas de fibrose avancée, qui justifie donc son dépistage tous les 6 mois (2, 31, 36).

Le suivi est donc proposé selon la sévérité de l'atteinte hépatique et la présence de comorbidités, tous les 1 à 3 ans en cas d'atteinte légère à modérée, et au moins semestriel en cas de fibrose avancée, sans oublier le dépistage du CHC par échographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) (2).

L'allèle Pi*Z est considéré comme un gène modificateur, y compris à l'état hétérozygote, avec un risque augmenté d'événements hépatiques, tels qu'une décompensation plus rapide d'hépatopathie chronique ou un décès de cause hépatique,

un risque augmenté de fibrose hépatique en cas de maladie hépatique stéatosique alcoolique ou non-alcoolique (2, 37). Aussi, la présence de cofacteurs métaboliques tels qu'une obésité, un diabète ou un syndrome métabolique chez les sujets Pi*MZ augmente le risque d'avoir une fibrose hépatique significative (5). Cette augmentation du risque de fibrose a été décrite dans d'autres pathologies hépatiques (hépatites B, C, hémochromatose), sur de petits effectifs, et doit être confirmée à plus large échelle (4). Enfin, un sur-risque de présenter une maladie lithiasique hépatique est rapporté chez les sujets Pi*MZ (OR 1,3) (38).

En raison de ce risque augmenté d'atteinte hépatique chez les sujets hétérozygotes, et en l'absence de données évaluant systématiquement le devenir de patients greffés avec un foie de donneur hétérozygote Pi*MZ, les greffons de donneurs Pi*MZ peuvent être considérés pour une TH qu'en l'absence d'autre possibilité et de lésions hépatiques sur le greffon (6). Les greffons hépatiques de donneurs homozygotes Pi*ZZ, par contre, ne doivent pas être utilisés en routine.

Évaluation de l'atteinte pulmonaire

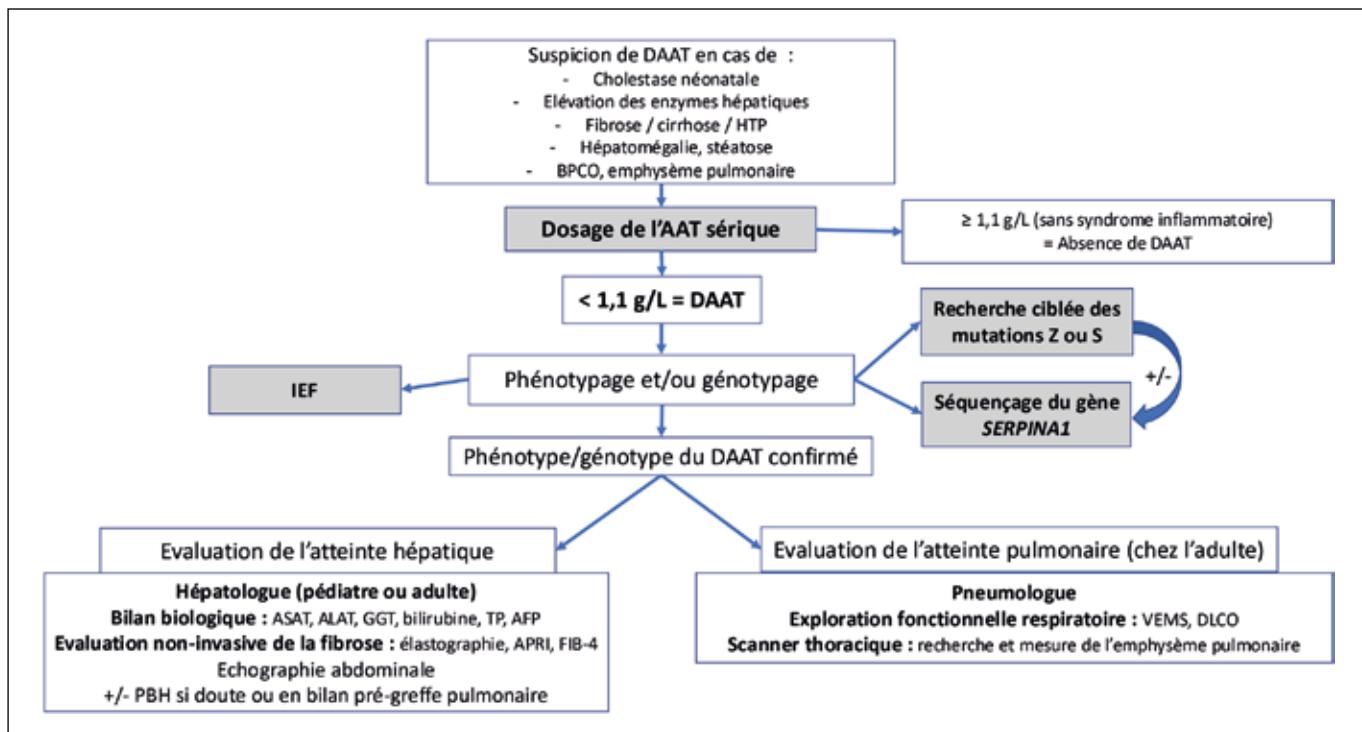
L'atteinte pulmonaire liée au DAAT est caractérisée par un emphysème pan-lobulaire prédominant habituellement aux bases, responsable d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), avec toux, dyspnée et exacerbations, et aggravée par le tabagisme (1, 3). Elle va concerner les patients de plus de 50-60 ans, et plus tôt en cas de tabagisme. Cette atteinte est variable et non spécifique, expliquant l'absence de diagnostic de cette pathologie dans environ 90 % des cas,

avec un retard diagnostique de 5 à 7 ans après le début des symptômes (39). Le scanner thoracique permet de mettre en évidence l'emphysème, et les explorations fonctionnelles respiratoires révèlent une altération de la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Un diagnostic précoce permet de délivrer des conseils de prévention, d'hygiène de vie ainsi qu'un traitement adapté, afin d'améliorer la qualité de vie (40).

Diagnostic

Un DAAT doit être évoqué dans différentes circonstances, mais cette pathologie est encore largement sous-diagnostiquée (figure 2) (2, 24, 39). Chez l'enfant, il doit être recherché en cas de cholestase néonatale ou de perturbation chronique du bilan hépatique, ainsi qu'en cas de fibrose hépatique comme chez l'adulte, *a fortiori* en cas de cirrhose. En raison du risque plus élevé de décompensation hépatique, y compris en cas de phénotype hétérozygote, la recherche d'un DAAT doit également être réalisée chez tout patient présentant une hépatopathie chronique. Ce diagnostic doit être évoqué chez tout patient adulte présentant une bronchopneumopathie chronique, et notamment en cas d'emphysème pulmonaire, peu importe l'âge ou le statut tabagique du patient, ainsi qu'en cas d'asthme réfractaire aux traitements (41). L'atteinte pulmonaire ne se manifeste pas avant la 3^e ou 4^e décennie, il n'y a donc pas d'indication à rechercher ce diagnostic chez un enfant présentant une symptomatologie respiratoire. Un dépistage familial peut également être proposé, notamment pour la fratrie d'un patient homozygote, ou en cas de mani-

Figure 2 : Diagnostic du déficit en alpha1-antitrypsine [adapté de (24)]



AAT : alpha1-antitrypsine ; AFP : alpha-fœtoprotéine ; APRI : ASAT-to-platelet ratio index ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; DAAT : déficit en alpha1-antitrypsine ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; Fib-4 : Fibrosis 4 index ; HTP : hypertension portale ; IEF : iso-électrofocalisation ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; TP : taux de prothrombine.

festations hépatiques ou pulmonaires pour les apparentés (parents ou enfants d'un cas index). D'autres situations plus rares doivent faire évoquer un DAAT, telle qu'une panniculite ou une vascularite à c-ANCA (1). Le diagnostic est parfois fortuit à l'occasion d'une électrophorèse des protéines mettant en évidence une diminution du pic d'alpha1-globulines, ou à l'occasion d'un test génétique plus large tel qu'un exome ou un génome.

Lorsque le diagnostic est évoqué, la première étape est de doser la concentration sérique d'AAT (6, 41). Une concentration < 1,1 g/L est considérée comme basse, notamment en l'absence de syndrome inflammatoire biologique, et les phénotypes les plus sévères ont généralement une concentration < 0,50 g/L (6). Lorsque la concentration est basse ou douteuse notamment en cas de syndrome inflammatoire, le phénotype doit être précisé, soit par iso électro focalisation (IEF), soit par génotypage, selon la disponibilité des techniques de laboratoire. L'IEF permet d'identifier les phénotypes liés aux allèles les plus fréquents (Pi^*M , Pi^*Z , Pi^*S) mais requiert une expertise du biologiste (3). Pour le génotypage, on peut rechercher de manière ciblée les mutations les plus fréquentes par *polymerase chain reaction* (PCR) (Pi^*Z et Pi^*S , voire plus avec des panels élargis), ou réaliser un séquençage du gène *SERPINA1* en cas de discordance entre la concentration et le phénotype afin d'identifier des variants rares. Il est important de noter que le test PCR et le séquençage du gène sont des tests génétiques, donc soumis à des règles de prescriptions, et qui doivent être réalisés avec précaution, notamment en cas de dépistage familial (3).

Lorsque le diagnostic de DAAT est confirmé, un avis spécialisé est recommandé pour évaluer l'atteinte hépatique et pulmonaire, pour le suivi, pour la prise en charge, ainsi que la mise en place d'un traitement éventuel (24). En France, le DAAT fait partie des filières de santé maladies rares FILFOIE et RESPIL, permettant d'orienter les patients vers des centres de référence ou de compétence de cette pathologie.

Traitement de l'atteinte hépatique

Chez l'enfant, en cas de cholestase, une prise en charge nutritionnelle est indispensable avec une supplémentation en vitamines liposolubles, et un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) peut être proposé mais les données sont insuffisantes à ce jour pour le recommander formellement (6, 42). Chez certains enfants, l'AUDC permet d'améliorer le bilan hépatique mais sans effet sur l'évolution des patients les plus sévères (43).

L'accumulation d'AAT-Z dans les hépatocytes est exacerbée par les autres facteurs d'atteinte hépatique tel que le surpoids et l'alcool, qui doivent donc être limités chez les patients déficitaires (6). En cas d'atteinte hépatique sévère, tout comme dans toute hépatopathie, la consommation d'alcool doit être évitée. La vaccination contre l'hépatite A et B doit également être proposée en fonction du statut sérologique, comme à tout patient atteint d'hépatopathie chronique.

Il n'y a pas de traitement approuvé pour l'atteinte hépatique du DAAT à ce jour, en dehors de la TH en cas d'hépatopathie sévère (25). Celle-ci a un bon pronostic dans cette indication, chez les enfants comme les adultes, notamment en l'absence

d'atteinte pulmonaire avancée (26). La TH permet de normaliser la concentration sérique d'AAT, mais à ce jour peu de données existent sur l'évolution au long cours de la fonction respiratoire chez les patients greffés hépatiques (2, 44, 45).

Traitement de l'atteinte pulmonaire

En plus de la prise en charge classique de la BPCO tels que l'utilisation de bronchodilatateurs, la réhabilitation respiratoire, une oxygénothérapie longue durée si nécessaire, associés à un sevrage tabagique, une supplémentation intraveineuse en alpha1-antitrypsine peut être indiquée (3, 39, 46). Ce traitement dérivé du plasma permet de réduire le déclin de la densité pulmonaire, mais n'a pas montré à ce jour, d'effet sur le VEMS, la qualité de vie ou les exacerbations de BPCO. En France, sa prescription fait l'objet de recommandations établies par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), voire de discussion en réunion de concertation multidisciplinaire (47).

Perspectives thérapeutiques pour l'atteinte hépatique

L'amélioration des connaissances physiopathologiques de cette pathologie au cours des dernières décennies ouvre la voie au développement de thérapeutiques prometteuses (1, 2, 4, 48, 49). On peut ainsi agir en diminuant la production d'AAT-Z, en améliorant son repliement, en stimulant sa dégradation dans les hépatocytes ou sa sécrétion dans la circulation sanguine. L'inhibition de la production d'AAT-Z est actuellement possible par l'ARN interférent Fazirsiran permettant de diminuer la concentration sérique et intra-hépatique d'AAT-Z, associé à une amélioration de la biologie hépatique, ainsi qu'à une amélioration de la fibrose hépatique chez certains patients, avec une sécurité sur le plan pulmonaire sur la durée de l'étude (50, 51). Ce traitement est actuellement évalué chez l'adulte dans un essai clinique multicentrique de phase 3 (NCT05677971). Un autre ARN interférent, Belcesiran, est actuellement évalué dans un essai clinique de phase 2 (NCT04764448). Des approches d'édition du génome (CRISPR-Cas9) ou d'édition de base au niveau de l'ADN et de l'ARN sont en développement avec des essais cliniques en cours de mise en place (NCT06622668 ; NCT06389877 ; NCT06405633 ; NCT06186492) (52). Enfin, le repliement de la protéine peut être amélioré par des protéines chaperonnes, la polymérisation de l'AAT-Z peut être bloquée par des petits peptides ou des anticorps intracellulaires (*intrabodies*), et l'autophagie peut être stimulée par des drogues telles que la carbamazépine ou le sirolimus (2, 48).

Conclusion

Bien qu'étant une hépatopathie rare, le DAAT représente un modèle de pathologie hépatique monogénique, dont les perspectives de traitement augmentent avec l'amélioration des

connaissances de la physiopathologie et de l'histoire naturelle. Une amélioration du diagnostic et de l'évaluation des atteintes hépatiques et pulmonaires permettrait de proposer des prises en charge thérapeutiques individualisées aux patients déficitaires. Enfin, une diminution des facteurs de risque hépatique est justifiée chez les sujets hétérozygotes en raison d'un risque accru de fibrose hépatique.

Références

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 09 2020;382(15):1443-55.
2. Ruiz M, Lacaille F, Schrader C, Pons M, Socha P, Krag A, et al. Pediatric and Adult Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Semin Liver Dis.* août 2023;43(3):258-66.
3. Mornex JF, Traclet J, Guillaud O, Dechomet M, Lombard C, Ruiz M, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency: An updated review. *Presse Med.* sept 2023;52(3):104170.
4. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol.* avr 2022;76(4):946-58.
5. Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, et al. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Non-carriers. *Gastroenterology.* 3 mai 2020;
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* août 2024;81(2):303-25.
7. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature.* 18 juin 1992;357(6379):605-7.
8. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C, et al. Serum levels and genotype distribution of α_1 -antitrypsin in the general population. *Thorax.* août 2012;67(8):669-74.
9. Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, Oakley DJ, Foreman RC, Calvin J, et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest.* avr 1999;103(7):999-1006.
10. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* déc 2007;67(4):184-208.
11. Ferrarotti I, Wencker M, Chorostowska-Wynimko J. Rare variants in alpha 1 antitrypsin deficiency: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 22 févr 2024;19(1):82.
12. Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, Joly P, Dumortier J, Aumar M, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int.* juin 2019;39(6):1136-46.
13. Teckman JH, Rosenthal P, Abel R, Bass LM, Michail S, Murray KF, et al. Baseline Analysis of a Young α -1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease Cohort Reveals Frequent Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2015;61(1):94-101.
14. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2017;64(1):154-68.
15. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med.* 10 juin 1976;294(24):1316-21.
16. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology.* août 1995;22(2):514-7.
17. Hinds R, Hadchouel A, Shanmugham NP, Al-Hussaini A, Chambers S, Cheeseman P, et al. Variable degree of liver involvement in siblings with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2006;43(1):136-8.
18. Joly P, Vignaud H, Di Martino J, Ruiz M, Garin R, Restier L, et al. ERAD defects and the HFE-H63D variant are associated with increased risk of liver damages in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179369.
19. Joly P, Ruiz M, Garin R, Karatas E, Lachaux A, Restier L, et al. A Particular SORL1 Micro-haplotype May Prevent Severe Liver Disease in a French Cohort of Alpha 1-Antitrypsin-deficient Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1 sept 2021;73(3):e68-72.
20. Karatas E, Bouchebareil M. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Disorder of Proteostasis-Mediated Protein Folding and Trafficking Pathways. *Int J Mol Sci.* 21 févr 2020;21(4):1493.
21. Leon C, Bouchebareil M. The Autophagy Pathway: A Critical Route in the Disposal of Alpha 1-Antitrypsin Aggregates That Holds Many Mysteries. *Int J Mol Sci.* 13 févr 2021;22(4):1875.
22. Kamp JC, Kappe NN, Moro CF, Fuge J, Kuehnel MP, Wrenner S, et al. Fibrosis-Related Gene Profiling in Liver Biopsies of PiZZ α_1 -Antitrypsin Children with Different Clinical Courses. *Int J Mol Sci.* 27 janv 2023;24(3):2485.
23. Schneider BL, Goodrich NP, Ye W, Sawyers C, Molleston JP, Merion RM, et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. *Hepatol Commun.* nov 2020;4(11):1694-707.
24. Guillaud O, Dumortier J, Couchonnal-Bedoya E, Ruiz M. Wilson Disease and Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of Non-Invasive Diagnostic Tests. *Diagnostics (Basel).* 10 janv 2023;13(2):256.
25. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol.* juin 2000;32(6):986-92.
26. Guillaud O, Jacquemin E, Couchonnal E, Vanlemmens C, Francoz C, Chouik Y, et al. Long term results of liver transplantation for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Dig Liver Dis.* mai 2021;53(5):606-11.
27. Campbell KM, Arya G, Ryckman FC, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF, et al. High prevalence of alpha-1-antitrypsin heterozygosity in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2007;44(1):99-103.
28. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Corvol H, French CF Modifier Gene Study Investigators. SERPINA1 Z allele is associated with cystic fibrosis liver disease. *Genet Med.* sept 2019;21(9):2151-5.
29. Antonini TM, Girard M, Habes D, Goria O, Debray D. Optimization of the transition process of youth with liver disease in adulthood: A position paper from FILFOIE, the French network for paediatric and adult rare liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2020;44(2):135-41.
30. Lin HC, Kasi N, Quiros JA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency: Transition of Care for the Child With AAT Deficiency into Adulthood. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):53-61.
31. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, Hamesch K, Pons M, Reichert MC, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut.* févr 2022;71(2):415-23.
32. Fromme M, Payancé A, Mandorfer M, Thorhauge KH, Pons M, Miravitles M, et al. Longitudinal Evaluation of Individuals With Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Pi*ZZ Genotype). *Gastroenterology.* 15 oct 2024;S0016-5085(24)05572-0.
33. Clark VC, Marek G, Liu C, Collinsworth A, Shuster J, Kurtz T, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol.* déc 2018;69(6):1357-64.
34. Guillaud O, Dumortier J, Traclet J, Restier L, Joly P, Chapuis-Cellier C, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with A1AT deficiency. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* févr 2019;43(1):77-81.

- 35.** Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology*. sept 2019;157(3):705-719.e18.
- 36.** Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, Tanash H. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. oct 2022;60(4):2103200.
- 37.** Strnad P, Buch S, Hamesch K, Fischer J, Rosendahl J, Schmelz R, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. juin 2019;68(6):1099-107.
- 38.** Ferkngstad E, Oddsson A, Gretarsdottir S, Benonisdottir S, Thorleifsson G, Deaton AM, et al. Genome-wide association meta-analysis yields 20 loci associated with gallstone disease. *Nat Commun*. 30 nov 2018;9(1):5101.
- 39.** Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 9 avr 2020;382(15):1443-55.
- 40.** Tejwani V, Nowacki AS, Fye E, Sanders C, Stoller JK. The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status. *Respir Care*. août 2019;64(8):915-22.
- 41.** Miravitles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. nov 2017;50(5):1700610.
- 42.** Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnle J, Pai N, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2019;69(4):498-511.
- 43.** Lykavieris P, Ducot B, Lachaux A, Dabadie A, Broué P, Sarles J, et al. Liver disease associated with ZZ alpha1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. nov 2008;47(5):623-9.
- 44.** Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, Nguyen JH, Krowka MJ. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis. *Liver Transpl*. déc 2013;19(12):1370-6.
- 45.** Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, Neff GW. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc*. juin 2008;40(5):1492-4.
- 46.** Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 25 juill 2015;386(9991):360-8.
- 47.** Mornex JF, Balduyck M, Bouchebareilh M, Cuvelier A, Epaud R, Kerjouan M, et al. [French clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lung disease with alpha 1-antitrypsin deficiency]. *Rev Mal Respir*. sept 2022;39(7):633-56.
- 48.** Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol*. août 2021;59:149-56.
- 49.** Loomba R, Clark G, Teckman J, Ajmera V, Behling C, Brantly M, et al. Review article: New developments in biomarkers and clinical drug development in alpha-1 antitrypsin deficiency-related liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2024;59(10):1183-95.
- 50.** Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 11 août 2022;387(6):514-24.
- 51.** Clark VC, Strange C, Strnad P, Sanchez AJ, Kwo P, Pereira VM, et al. Fazirsiran for Adults With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease: A Phase 2 Placebo Controlled Trial (SEQUOIA). *Gastroenterology*. 1 oct 2024;167(5):1008-1018.e5.
- 52.** Erion DM, Liu LY, Brown CR, Rennard S, Farah H. Editing Approaches to Treat Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chest*. 12 oct 2024;S0012-3692(24)05302-9.

5

Les cinq points forts

- Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare sous-diagnostiquée, prédisposant à une atteinte hépatique et pulmonaire de sévérité variable.
- Le DAAT est causé par l'expression du variant Z du gène *SERPINA1* à l'état homozygote. Sa présence à l'état hétérozygote, dans 3 % de la population générale, est un facteur de risque de fibrose hépatique à rechercher systématiquement lors de l'exploration d'une hépatopathie.
- L'atteinte hépatique peut concerner les enfants sous la forme d'une cholestase néonatale, d'une perturbation chronique du bilan hépatique, voire de formes sévères avec décompensation hépatique nécessitant une transplantation hépatique dans l'enfance.
- Un tiers des adultes atteints de déficit en alpha1-antitrypsine développent une fibrose hépatique devant être dépistée. La surveillance comportera régulièrement une mesure non-invasive de la fibrose et, en cas de fibrose avancée, un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire dont le risque est multiplié par 20 à 50.
- Le seul traitement curatif est la transplantation hépatique. De nouveaux traitements sont en développement, notamment reposant sur l'inhibition ou la modification de la production de l'alpha1-antitrypsine.

Parasitoses hépatiques

 Philippe REY

 Clinique Malartic, 203 chemin de Faveyrolles, 83196 Ollioules Cedex (France)
 philippe.rey@avec.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter les échinococcoses
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter un abcès amibien hépatique
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter une bilharziose
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter une leishmaniose
- Savoir évoquer, diagnostiquer et traiter les distomatoses hépatiques

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Foie ; parasites ; maladies

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction

De nombreux parasites peuvent infecter le foie (1-3). Ces parasites sont des protozoaires (tableau 1) ou des vers (helminthes) (tableau 2). Ils sont cosmopolites ou exotiques, d'incidence et de prévalences éminemment variables favorisées par une distribution géographique diffuse ou limitée par la présence d'un hôte ou d'un vecteur spécifique. Les conséquences de leur infection vont de l'épiphénomène à des manifestations anatomo-cliniques potentiellement graves mettant en jeu le pronostic vital. L'étude des parasitoses hépatiques représente ainsi une entité aux multiples facettes amenant à décliner l'ensemble des cadres nosologiques en hépatologie. L'arsenal thérapeutique, dominé par les chimiothérapies antiparasitaires, dont de récentes molécules ont constitué d'indéniables progrès, et la chirurgie peut parfois être supplantée, dans des indications bien spécifiques, par des traitements de radiologie et/ou d'endoscopie interventionnelles.

Concepts anatomo-physiopathologiques

Le foie, en tant que carrefour vasculaire, métabolique et immunitaire, peut être infesté directement ou indirectement par des parasites, dont l'expression amène à privilégier le concept de foie parasitaire à l'entité « parasitoses hépatiques ». Les parasites en cause sont des hôtes habituels ou accidentels de l'homme, à l'état larvaire ou adulte, et doués d'un tropisme hépatique potentiel ou électif. L'infection humaine est souvent liée à des conditions d'hygiène défec- tueuses (péril fécal) et parfois à des coutumes culinaires.

La rencontre entre les parasites et le foie peut se manifester de plusieurs manières :

- *une authentique cible* : amibiase (4), leishmaniose viscérale (5), schistosomiases (bilharzioses) (6), distomatoses hépatiques (7), capillariose hépatique (8), paludisme (site de réplication sans pathogénicité hépatique directe) (9) ;
- *un transit obligatoire* : trypanosomiase africaine (10), toxoplasmose (11) ;
- *une migration erratique* : giardiase (12), ascaridiose (13), strongyoïdose (anguillulose) (14), oxyurose (15), trichinose (15), anisakidose (16) ;

Tableau 1 : Principales caractéristiques épidémiologiques et pathologiques des protozooses à tropisme hépato-biliaire électif ou occasionnel (* immunodépression).

Protozooses	Parasitose	Agent pathogène	Forme parasitaire en cause	Répartition géographique	Trans-mission	Lésions hépatiques	
						Localisation	Syndrome lésionnel
Intestinales	Ambibiase	<i>Entamoeba histolytica</i>	trophozoïte	tropicale	orale	focale	abcès et complications
	Giardiase	<i>Giardia intestinalis</i>	«	cosmopolite	«	diffuse/biliaire	cholécystite, cholangite, granulomatose
	Cryptosporidiose*	<i>Cryptosporidium parvum, hominis</i>	schizonte	«	«	biliaire	cholécystite, cholangite sclérosante
	Microsporidioses*	<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	spore	«	«	«	cholécystite, cholangite
		<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	«	«	«	«	«
		<i>Encephalitozoon cuniculi, hellem</i>	«	«	«	diffuse	hépatite
Sanguicoles	Paludisme	<i>Plasmodium</i> (toutes les espèces)	trophozoïte	tropicale	anophèle	«	ischémie hépatique, fibrose périsinusoïdale
	Kala Azar*	<i>Leishmania donovani</i>	«	«	phlébotome	«	hépatite, granulomatose, fibrose
		<i>Leishmania infantum</i>	«	tempérée chaude	«	«	«
	Toxoplasmose*	<i>Toxoplasma gondii</i>	«	cosmopolite	orale	«	hépatite, granulomatose
	Trypanosomose	<i>Trypanosoma gambiense</i>	«	Afrique Ouest - Centre	glossine	«	«
		<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	«	Afrique Est	«	«	«

- une impasse parasitaire : échinococcoses (17, 18) cysticercose (19), toxocarose (20), gnathostomoses (21), pentastomoses (22) ;
- une immunodépression qui en exacerbe l'expression [leishmaniose viscérale (5), toxoplasmose (11), strongyoïdose (14), échinococcose alvéolaire (23)] ou révèle le pouvoir pathogène de parasites opportunistes tels la cryptosporidiose (24) et les microsporidioses (25).

Les conséquences physiopathologiques résultent d'interactions avec l'hôte, le milieu extérieur et le parasite dont l'agression met en jeu des phénomènes immunologiques et des contraintes mécaniques parenchymateuses et/ou biliaires.

La réponse immunologique se manifeste par :

- une hyperéosinophilie, uniquement observée avec les métazoaires et dont l'évolution dans le temps répond à la courbe de Lavier en « coup d'archet » avec une hauteur conditionnée par le nombre de parasites circulants, la durée par le temps de contact hôte-parasite et la forme par le type de parasite (26) ;
- un recrutement cellulaire et de cytokines qui exerce une toxicité directe [extension de proche en proche de l'échinococcose alvéolaire (18), nécrose de l'amibiase (4)] ou une réaction granulomateuse visant à circonscrire le parasite mais qui peut être dépassée et générer une importante fibrose comme dans les schistosomiases (6) ;

- une synthèse d'anticorps à partir de différents composants du parasite, simples témoins d'un contact ou véritables acteurs de défense.

Le parasite, doué d'une naturelle mobilité à l'état larvaire ou adulte, peut léser la capsule et/ou le parenchyme hépatiques : pentastomoses (22), strongyoïdose (14), distomatoses (7), capillariose hépatique (8), gnathostomoses (21), cysticercose (19), toxocarose (20). Une colonisation endocanalaire biliaire peut être la conséquence d'un tropisme biliaire naturel [distomatoses (7)], d'une effraction [rupture d'un kyste hydatique (17)] ou survenir lors d'une migration erratique potentiellement favorisée par une sphinctérotomie ou une anastomose cholédocho-duodénale : ascaris (13) et plus rarement oxyure (15), anisakis (16) ou giardia (12). La surinfection biliaire est favorisée par la stase liée à l'obstruction parasitaire et par un transport de bactéries digestives lors des migrations. Stase et surinfection favorisent le développement de lithiasie et de cholangiocarcinome [opistorchioses (27)]. Les traitements antiparasitaires médicaux, instrumentaux ou chirurgicaux peuvent être également responsables de lésions hépatiques toxiques et/ou mécaniques.

Cadres anatomo-cliniques

Des présentations aiguës, chroniques, voire totalement asymptomatiques, rendent compte en pratique des modalités d'expression des parasitoses hépatiques.

Tableau 2 : Principales caractéristiques épidémiologiques et pathologiques des helminthiases à tropisme hépato-biliaire électif ou occasionnel

Vers	Parasitose	Agent pathogène	Forme parasitaire en cause	Répartition géographique	Transmission	Lésions hépatiques	
						Localisation	Syndrome lésionnel
Plats	Schistosomiases	<i>Schistosoma mansoni</i>	œuf	Afrique / Amérique Sud	TC	diffuse	hépatite, granulomatose, fibrose périportale, HTP
		<i>Schistosoma japonicum</i>	«	Extrême-Orient	«	«	«
		<i>Schistosoma mekongi</i>	«	«	«	«	«
		<i>Schistosoma intercalatum, guineensis</i>	«	Afrique centrale	«	«	«
Ronds	Distomatoses	<i>Fasciola hepatica</i>	larve/adulte	cosmopolite	orale	diffuse/biliaire	hépatite, angiocholite
		<i>Fasciola gigantica</i>	«	Afrique	«	«	«
		<i>Dicrocelium lanceolatum</i>	adulte	cosmopolite	«	biliaire	«
		<i>Clonorchis sinensis</i>	«	Extrême-Orient	«	«	hépatite, angiocholite, cholangiocarcinome, CBII
		<i>Opisthorchis viverrini</i>	«	«	«	«	«
		<i>Opisthorchis felineus</i>	«	cosmopolite	«	«	«
Pentastomoses*	Hydatidose**	<i>Echinococcus granulosus</i>	larve	cosmopolite	«	focale	kyste, calcifications, masse solide, complications
	Echinococcose alvéolaire*.. **	<i>Echinococcus multilocularis</i>	«	septentrionale	«	infiltrante	masse pseudo-tumorale, granulomatose, fibrose
	Cysticercose**	<i>Taenia solium</i>	«	cosmopolite	«	focale	calcifications, nodules, abcès
	Ascaridiose	<i>Ascaris lumbricoïdes</i>	adulte	cosmopolite	VO	biliaire	cholangite, cholécystite, abcès
	Strongyoïdose*	<i>Strongyloides stercoralis</i>	larve	tropicale	TC	diffuse/biliaire	granulomatose, stéatose, cholangite
	Oxyurose	<i>Enterobius vermicularis</i>	adulte	cosmopolite	VO	diffuse/biliaire	angiocholite
	Trichinose	<i>Trichinella spiralis</i>	larve	«	«	diffuse	compression biliaire, cholécystite
	Anisakidose**	<i>Anisakis spp</i>	«	«	«	focale	hépatite
Pentastomoses*	Capillariose hépatique	<i>Calodium hepaticum, (ex Capillaria hepatica)</i>	adulte/larve/œuf	«	«	focale/diffuse	hépatite, granulome éosinophile
	Toxocarose**	<i>Toxocara canis, Toxocara cati</i>	larve	«	«	diffuse	hépatite, granulomatose
	Gnathostomoses**	<i>Gnathostoma spinigerum, hispidum</i>	«	Extrême-Orient	«	«	«
	Linguatulose	<i>Linguatula serrata</i>	larve / nymphe	cosmopolite	VO	disséminée	calcifications, granulomatose
	Armilliférose	<i>Armillifer armillifer</i>	«	Afrique	«	«	«
		<i>Armillifer moniliformis</i>	«	Extrême-Orient	«	«	«

(* immunodépression, ** impasse parasitaire, TC : transcutanée, HTP : hypertension portale, CBII : cholangite biliaire secondaire)

Il est ainsi possible d'individualiser :

- Trois tableaux aigus hépatomégalie immuno-allergique, abcès et ictere cholestatique fébrile – dont la reconnaissance étiologique est facilitée par l'échographie abdominale et les techniques d'immunologie parasitaire.
- Trois cadres chroniques, souvent plus insidieux et dont la traduction peut être biologique, radiologique ou émaillée de complications mécaniques voire carcinologiques.

- Contexte d'immunodépression.

Les traitements antiparasitaires sont présentés dans les tableaux 3 (hors immunodépression) et 4 (immunodépression).

Trois tableaux aigus

Hépatomégalie immuno-allergique

C'est le tableau le plus bruyant. Il traduit une réaction immuno-allergique à la migration et à la maturation des parasites

Tableau 3 : Principales caractéristiques des anti parasitaires indiqués dans les parasitoses hépatiques hors immunodépression. Etabli d'après VIDAL 2024*

DCI	Présentation	Indications	Posologie adulte	Principaux effets indésirables
Métronidazole	Cp 250 et 500 mg SB 125 mg/5 ml	Amibiase // Giardiasis	1.5-2g/j/7-10j // 750 mg-1g/j/j/5j	Troubles digestifs mineurs Goût métallique Allergie
Ornidazole	IV 500 mg/100 ml Cp 500 mg		1.5 g/j/5j // 1g/j/5j	Neuropathie sensitive Confusion, convulsions
Tinidazole	IV 500 mg/3 ml et 1000 mg/6ml Cp 500 mg		1.5g/j/5j // 2g en 1 prise	Neutropénie, thrombopénie Effet antabuse (10 %)
Albendazole	Cp 200 et 400 mg SB 400mg/10ml	Ascaridiose Hydatidose Echinococcose alvéolaire Toxocarose Capillariose	400 mg une prise 400 mg/j 400 mg/j 10-15 mg/kg/j/15j 400 mg/j/21-100j + corticoïdes	Troubles digestifs Céphalées, vertiges Traitement prolongé : cytolysé hépatique, fièvre, alopecie, rash, leucopénie
Flubendazole	Cp 100 mg SB100 mg/5 ml	Ascaridiose Oxyurose	100 mg x 2/j /3j 100 mg à renouveler à J15	Rares troubles digestifs
Praziquantel	Cp 600 mg	Bilharziose à <i>S. haematobium</i> Bilharziose à <i>S. intercalatum</i> , <i>S. mansoni</i> Bilharziose à <i>S. japonicum</i> Distomatoses à petites douves Fasciolose (2 ^{nde} intention)	40 mg/kg prise unique 40 mg/kg prise unique 60 mg/kg prise unique 75 mg/kg en 1 ou 3 prises 75 mg/kg/j/7) hors AMM	Troubles digestifs, rares céphalées, somnolence, vertiges Fièvre, prurit, urticaire, éruptions cutanées, arthralgies et myalgies occasionnels et liés à la charge parasitaire Diarrhée sanguinolente possible chez des patients massivement infectés par <i>S. mansoni</i> ou <i>S. intercalatum</i>
Triclabendazole	Cp 250 mg	Fascioloses (1 ^{ère} intention)	10 mg/kg prise unique A renouveler à J2 si besoin	Allongement de l'espace QT (ECG préalable), majoration des anomalies des tests hépatiques
Diethylcarbamazine	Cp 100 mg	Toxocarose	6 mg/kg/j/21j	Fièvre, malaise, troubles digestifs, céphalées, protéinurie

(Cp : comprimé, SB : suspension buvable, AMM : Autorisation de mise sur le marché)

Tableau 4 : Traitements anti parasitaires des parasitoses hépatiques impliquées dans les immunodépressions. Etabli d'après VIDAL 2024*

Parasitose	Espèce	Traitement	Délivrance
Strongyloïdose	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectine, comprimé 3 mg, 200 µg/kg/j jusqu'à résolution des symptômes et négativation des examens parasitologiques des selles pendant 2 semaines	AMM
Cryptosporidiose	<i>Cryptosporidium parvum, hominis</i>	Aucun traitement validé Nitazoxanide, comprimé 100 mg, 500-1000 mg x 2/j/3-14j Paromomycine 500 mg x4/j/7-14j Albendazole comprimé 200 et 400 mg, 400 mg x 2/j/7-14j Azithromycine 500 mg/j/5-14j	AAC pour patient immunodéprimé AAC pour patient immunodéprimé Hors AMM Hors AMM
Microsporidiose	<i>Enterocytozoon bieneusi</i> <i>Encephalitozoon spp.</i>	Fumagilline gélule 20 mg, 20 mg x 3/j/14j Albendazole, comprimé 200 et 400 mg, 400 mg x 2/j/14-28j	AMM si VIH immunodéprimé Hors AMM

(AMM : Autorisation de mise sur le marché, ACC : Autorisation d'accès compassionnel)

lors des phases d'invasion uniquement observées avec des helminthes : schistosomiases (6), distomatoses hépatiques (7), trichinose (15), capillariose hépatique (8), toxocarose (20) et gnathostomoses (21). L'expression est celle d'une maladie systémique où l'atteinte hépatique n'est qu'une des composantes. Le diagnostic, évoqué par une exposition ou au retour d'une zone d'endémie parasitaire et une hyperéosinophilie souvent majeure, ne peut être confirmé à ce stade d'invasion que par les sérologies spécifiques.

Le type de description est la phase d'invasion des schistosomiases qui constituent la seconde endémie parasitaire

mondiale après le paludisme (6, 28). Cette phase succède au bout de trois semaines à l'inconstant syndrome de pénétration transcutanée du furcocercaire lors d'un contact avec une eau douce infestée par le péril fécal en zone d'endémie. La fièvre, quasi constante et élevée (« fièvre de safari, de l'escargot ou de Katayama »), s'associe à des manifestations variées de caractère labile, cutanées (urticaire, prurit, œdème), pulmonaires (toux sèche, dyspnée asthmatiforme), douloureuses (myalgies, arthralgies, plaintes abdominales) et à une altération de l'état général. Une encéphalite ou une myocardite sont également possibles. L'examen peut montrer

une hépatomégalie sensible et régulière. La biologie confirme un syndrome inflammatoire et des anomalies des tests hépatiques de degré variable. Le praziquantel, inefficace sur les formes larvaires, n'est pas indiqué à cette phase aiguë car pouvant aggraver les symptômes et ne retardant pas l'évolution vers les formes tardives. Une corticothérapie courte est indiquée en cas de manifestations sévères.

L'atteinte hépatique au cours de la toxocarose est une infection souvent asymptomatique, les manifestations cliniques variant selon l'âge et la charge parasitaire (20). Les anomalies à l'imagerie sont la traduction des trajets de migration larvaire : foyers échographiques hyperéchogènes, hypodenses et faiblement rehaussées par l'injection en tomodensitométrie, devenant secondairement hypoéchogènes et pouvant persister pendant plus de deux ans. La biopsie hépatique non systématiquement indiquée montre des granulomes centrés sur les débris parasitaires ainsi que des micro-abcès avec nécrose et infiltrat à polynucléaires neutrophiles (figure 1). Le traitement est réservé aux formes symptomatiques avec une préférence pour l'albendazole, mieux toléré que le diéthylcarbamazine.

Abcès hépatique

Le prototype de l'abcès hépatique parasitaire est l'amibiase hépatique, localisation extra-intestinale la plus fréquente de l'amibiase maladie (4, 29). Elle est liée à l'embolisation d'*Entamoeba histolytica histolytica* par voie portale à partir d'une localisation colique initiale obligatoire, mais souvent passée inaperçue, pouvant remonter à plusieurs années, voire non détectable au moment de la complication hépatique. L'affection est plus fréquente chez les hommes jeunes ayant séjourné en zone d'endémie, parfois longtemps auparavant. Des foyers épidémiques sont possibles chez des hommes

ayant des relations sexuelles avec les hommes. Les lésions résultent d'une digestion protéolytique par des enzymes sécrétées tant par l'amibe que par les polynucléaires lysées par celle-ci, la collection de nécrose contenant un pus chocolat amicrobien qui amène à préférer l'appellation amibiase hépatique à celle d'abcès amibien hépatique. À côté de la classique hépatomégalie douloureuse et fébrile au retour d'une zone d'endémie, d'autres formes cliniques plus trompeuses peuvent faire évoquer cette protozoose : fièvre isolée (3-4 %) qui revêt ici l'unique intérêt de déclencher une douleur à l'ébranlement en masse du foie, forme atténuée lors de la prise concomitante de chloroquine dotée d'une activité amœbicide, hépatomégalie pseudo-tumorale, ictere par compression des voies biliaires, compression vasculaire intra-hépatique à l'origine d'une thrombose portale ou d'un syndrome de Budd Chiari, et forme suraiguë exceptionnelle survenant volontiers sur un terrain débilité en association à une colite amibienne aiguë grave. Le diagnostic est établi par l'anamnèse, l'imagerie qui prouve la localisation extra-colique et la sérologie qui confirme l'étiologie amibiennne. La biologie, aspécifique, montre une polynucléose neutrophile (90 %) et un syndrome inflammatoire marqué. Les tests hépatiques sont le plus souvent normaux (cholestase modérée et cytolysse inconstantes). L'échographie hépatique, décisive mais non spécifique, précise le nombre, la topographie et le volume de la(s) collection(s). Trois types d'image traduisent l'évolution de la phase pré suppurative à la phase collectée : hypoéchogène (paroi fine, sans renforcement postérieur), liquide pure (anéchogène, sans paroi et à renforcement postérieur franc) et mixte (échos internes non homogènes) (figure 2). Un discret œdème de la tête du pancréas et un épaisseissement de la paroi vésiculaire peuvent être observés à un stade très précoce avant la constitution de la collection. La tomodensitométrie (TDM), utile en cas de complications, montre une cavité à contenu hypodense, limitée par une paroi d'épaisseur variable, se rehaussant après injection de produit de contraste et parfois entourée d'un halo œdémateux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'apporte pas de plus-value. La sérologie, positive en règle générale très précocement, repose sur l'association de deux techniques sensibles et spécifiques (IFI, HAI, ELISA) qui permettent d'obtenir une sensibilité et une spécificité proche de 100 %. Ces tests sont à répéter une semaine plus tard, en cas de séronégativité initiale, mais sans retarder la mise en route d'un traitement amœbicide par imidazolés. La ponc-

Figure 1 : Toxocarose hépatique. A-TDM : lésions hypodenses mal délimitées ; B-Biopsie hépatique : granulome inflammatoire non spécifique

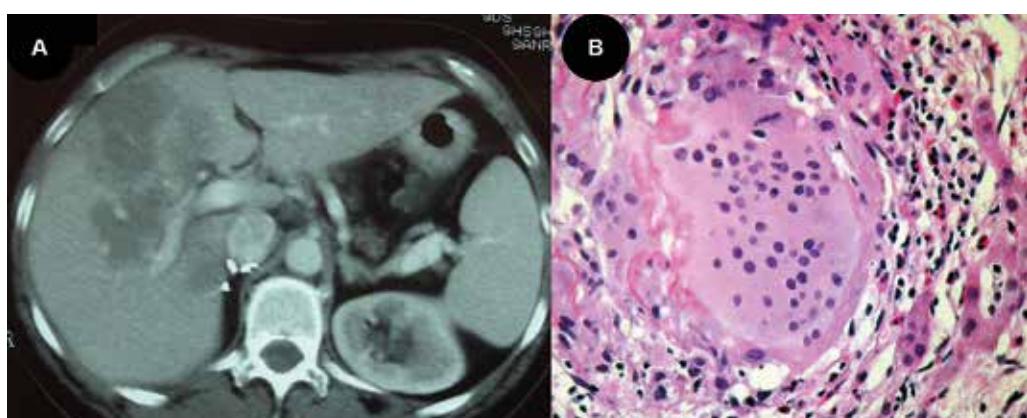


Figure 2 : Abcès hépatique amibien. Echographie : abcès en cours de collection (A) et collecté (B) ; C-TDM : 3 collections hypodenses avec un réhaussement périphérique



tion de la collection à visée diagnostique par la recherche de l'amibe, précédée de la prise d'imidazolés afin d'éviter une dissémination sur le trajet de ponction, est rarement nécessaire et souvent prise en défaut. La recherche d'antigènes circulants ou par technique PCR dans le pus de l'abcès est une alternative possible. Le diagnostic différentiel comporte en pratique les abcès à pyogènes et en zone d'endémie, le carcinome hépatocellulaire, d'autant que celui-ci peut mimer une forme pseudo-suppurative (5 %) et s'associer à une fausse séropositivité amibienne. La précision des caractères anatomiques et le terrain conditionnent la tactique thérapeutique, dominée par une approche médicale, la chirurgie étant réservée aux complications. Les amoebicides diffusibles ne concernent plus aujourd'hui que les dérivés 5 nitro-imidazolés. La 2 déhydroémétine, malgré une excellente activité tissulaire et endoluminale, n'est plus disponible en raison d'une toxicité myocardique et neurologique. Le métronidazole reste la molécule de référence en raison de son faible coût et de sa remarquable efficacité (90 %). Le tinidazole et l'ornidazole ont la même efficacité pour une durée d'utilisation plus courte. En raison d'une excellente biodisponibilité de la voie orale, la voie IV est réservée aux formes sévères et en cas d'intolérance digestive. Un traitement complémentaire par amoebicide de contact était classiquement associé et délivré sous la forme de tiliquinol-tilbroquinol. Ce médicament n'étant plus commercialisé depuis 2021, il ne reste plus en alternative que la paromomycine uniquement accessible en autorisation d'accès compassionnel (ACC) via le site e-Saturne (<https://archive.ansm.sante.fr/Services/E-Saturne-faire-une-demande-d-ATU-nominative>) de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la posologie de 15-25 mg/kg/j/7, en pratique peu prescrite. La guérison se fera sans séquelle. Le suivi échographique, non requis en l'absence de complications, peut montrer une lésion résiduelle pendant de nombreux mois.

D'autres abcès hépatiques d'origine parasitaire sont plus exceptionnellement rapportés : surinfections bactériennes d'un kyste hydatique, le plus souvent secondaires à une ponction (17), abcès compliquant une angiocholite parasitaire [distomatoses (7), rupture de kyste hydatique dans les voies biliaires (17), migration erratique d'ascaris ou oxyures (13, 15)] et abcès développés lors la phase de migration tissulaire de douvules des fascioloses avec une localisation sous capsulaire préférentielle (7).

Ictère cholestatique fébrile

L'échographie hépato-biliaire est l'examen clé dans cette forme clinique pour différencier un obstacle bilaire d'une cholestase intra-hépatique.

- Obstacle bilaire**

L'obstacle bilaire parasitaire ne revêt pas de spécificité clinique. Il peut être asymptomatique, se manifester par des accès de colique hépatique, une angiocholite ou une cholécystite aiguës et leurs complications. L'ascariose hépato-biliaire, la plus

fréquente des localisations extra-intestinales de l'ascariose avec l'ascariose pancréatique (13) (figure 3), et les distomatoses hépatiques à la phase d'état (7) sont les types de description. L'échographie détecte les vers dans l'arbre bilaire. Les ascaris apparaissent sous la forme de longues structures échogènes linéaires de plus de 10 cm sans cône d'ombre, parfois mobiles. Les « grandes » douves ou fascioloses sont identifiées sous la forme d'images mobiles de 10 à 20 mm (*Fasciola hepatica*) ou de plus de 60 mm (*Fasciola gigantica*), ovales, hyperéchogènes à centre hypoéchogène, dont la juxtaposition dans la vésicule biliaire réalise un aspect en « anneaux olympiques ». Les autres douves, *Dicrocoelium lanceolatum* ou petite douve anciennement dénommée *D. dendriticum*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* et plus rarement *O. felineus*, sont inconstamment visualisées car de petite taille et diagnostiquées par la détection d'œufs dans les selles et les sérologies. L'extraction endoscopique d'un ascaris dont l'extrémité est visible au niveau de la papille à l'aide d'une pince à corps étranger ou d'une anse doit veiller à retirer l'intégralité du ver afin de ne pas laisser de vers morts ou de résidus possiblement lithogènes dans la voie biliaire (29). La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est sinon la méthode la plus sensible pour identifier le parasite et lever l'obstacle. Ses indications sont réservées aux situations d'urgence nécessitant un drainage biliaire et aux échecs des traitements médicamenteux. Un traitement médical anti parasitaire doit toujours être associé : benzimidazolés ou ivermectine pour l'ascariose, triclabendazole en première intention pour les fascioloses et praziquantel pour les autres distomatoses hépatiques.

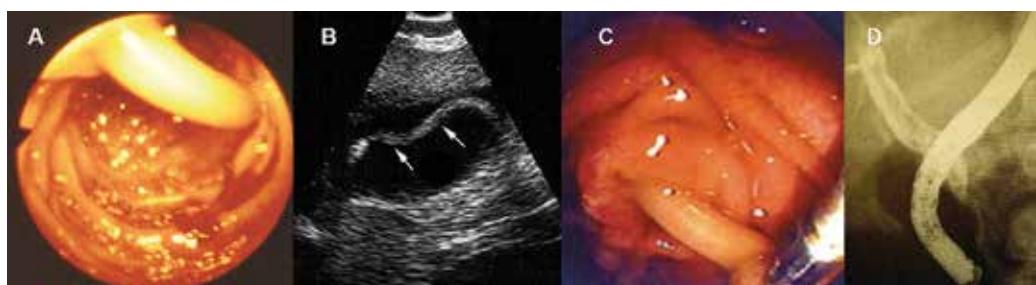
- Cholestase intra-hépatique**

Trois protozooses peuvent se manifester par une cholestase intra-hépatique, dont le diagnostic n'est pas toujours aisé et requiert de se référer constamment au contexte épidémiologique.

- Leishmaniose viscérale**

La leishmaniose viscérale est une protozoose sanguicole affectant 10 millions de patients dans le monde et responsable d'environ 70 000 décès par an (5, 29). Elle est liée à des protistes infectant les macrophages, de type *Leishmania infantum* sur le pourtour méditerranéen, au Moyen Orient et plus rarement sur d'autres continents, et *L donovani* inféodé à l'Inde et à l'Afrique centrale. L'infection est transmise par la piqûre d'un insecte de type phlébotome et rarement d'origine non vectorielle. Si une hépatomégalie est associée dans 60 % des cas à la triade clinique « fièvre, splénomégalie et pâleur », cependant inconstante, et à une pancytopenie, les

Figure 3 : Ascariose biliaire. A-Endoscopie : extrémité du ver adulte sortant de l'ampoule de Vater ; B-Echographie : ver dans la vésicule ; C-Endoscopie : extraction du ver à la pince ; D-CPRE : extraction du ver dans le cholédoque



tests hépatiques sont le plus souvent normaux. Un ictere (7 %) et une cytolysé (22 %) doivent amener à rechercher une autre cause associée, en particulier une hépatite virale ou une infection bactérienne. L'anémie est normochrome arégénérative associée à un syndrome inflammatoire biologique avec hyper gammaglobulinémie. Le diagnostic repose sur une démarche qui n'impose plus en première intention un recours à un prélèvement tissulaire (moelle, rate ou foie). La recherche de parasite dans le sang est privilégiée. Une PCR quantitative en temps réel, très sensible, est réalisée sur un culot de centrifugation contenant des monocytes qui hébergent les formes amastigotes. Un examen direct et une mise en culture (milieu de Schneider, RPMI, 3N) peuvent compléter la recherche. La sérologie (ELISA, IFI, immunoempreinte), très sensible chez l'immunocompétent, a une excellente valeur prédictive négative. L'histologie hépatique peut montrer une granulomatose dans les formes infracliniques ou paucisymptomatiques. Lorsque la maladie est établie, des formes amastigotes sont identifiées dans les cellules de Kupffer hypertrophiées et massivement envahies, d'aspect caractéristique sous la forme de corps ronds ou ovales de 2 à 3 mm, dont le cytoplasme et le noyau sont fortement colorés par la coloration de Giemsa. Les hépatocytes peuvent être infestés et les espaces portes infiltrés par des cellules mononucléées. Une fibrose focale intralobulaire est possible et réversible, sans cirrhose. Le traitement des leishmanioses viscérales est établi suivant des recommandations thérapeutiques internationales (OMS) et nationales qui ont été mises à jour en 2011. Différentes molécules sont disponibles : antimoniate de méglumine, stibogluconate de sodium, amphotéricine B liposomale ou déoxycholate, paromomycine, miltéfosine et pentamidine. Les indications dépendent de la forme clinique, du terrain (immunodépression) et de l'espèce infectante (29).

- Paludisme

Bien que l'hépatocyte soit le site initial obligatoire de l'invasion et de la multiplication des sporozoïtes injectés dans le sang par la piqûre des moustiques anophèles femelles, les perturbations de l'homéostasie hépatique lors des accès palustres aigus, ne sont que les conséquences des modifications rhéologiques, métaboliques et immunologiques liées à l'érythrocytopathie (9). Le foie, hypertrophié par l'œdème (40 %) et friable, peut devenir ferme avec la chronicité. Il prend une teinte rosée à grise liée au pigment paludéen (hémazoïne) déposé dans les cellules de Kupffer hypertrophiées et témoins de la phagocytose des hématies parasitées par le système réticulo-endothélial. Dans les formes graves liées à l'infection à *Plasmodium falciparum*, la baisse du débit sanguin hépatique, la vasoconstriction des veines hépatiques, l'obstruction sinusoidale par des hématies parasitées, l'altération du métabolisme microsomial et la libération de métabolites peuvent entraîner une hyperbilirubinémie conjuguée, une hypoglycémie par altération de la néoglucogenèse et une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a cependant été attribué de façon convaincante au paludisme. Les chimiothérapies antipaludiques peuvent générer hépatites granulomateuses (quinine) ou immuno-allergiques (amodiaquine) (29).

- Trypanosomose humaine africaine

La trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) est liée à l'infection par un protozoaire sanguicole *Trypanosoma brucei*, sous type *gambiense* ou *rhodesiense*, et transmises par

la piqûre de la mouche tsé-tsé ou glossine (10). Elle sévit en foyers en Afrique sub saharienne et son incidence a considérablement chuté depuis 25 ans grâce à des mesures de lutte anti vectorielle et à une prise en charge renforcée (dépistage et traitement) des populations exposées. Une hépatomégalie, non prépondérante, associée à une splénomégalie et des adénopathies à prédominance cervicale liées à la dissémination histio-monocytaire, peut survenir à la phase initiale lymphatico-sanguine avant la phase de polarisation cérébrale. Les tests hépatiques sont peu perturbés. Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence des trypanosomes sur un frottis (avec ou sans centrifugation) sanguin, ganglionnaire ou médullaire au cours des premières semaines de la maladie, puis dans le liquide céphalo-spinal. Le traitement fait appel aux produits trypanocides dont les indications, bien codifiées, sont fonctions des résultats de l'évaluation bio-clinique (29).

Trois tableaux chroniques

Anomalies des tests hépatiques

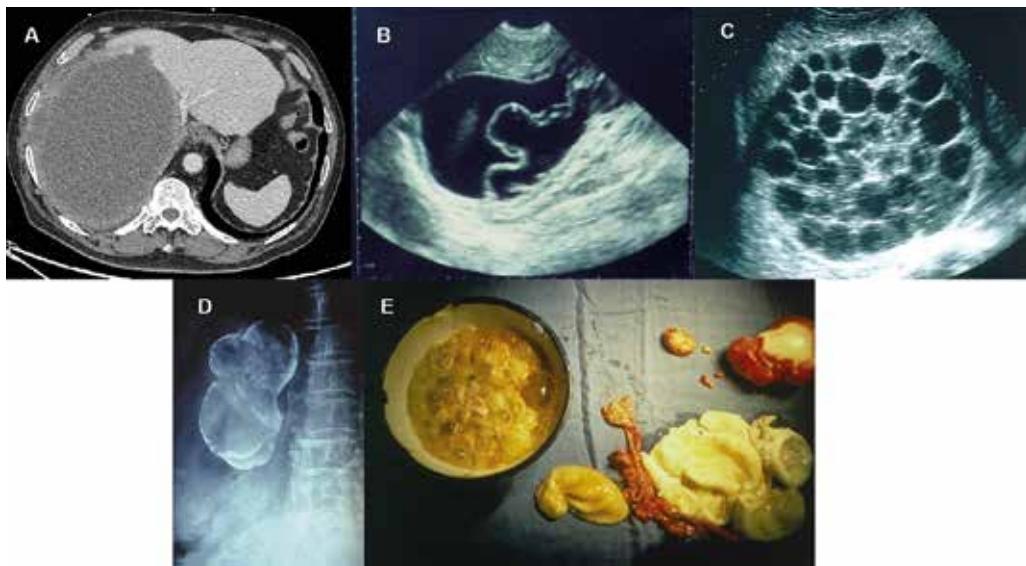
Il s'agit fréquemment d'une élévation isolée de l'activité de la gamma glutamyl transpeptidase et/ou des transaminases, sans cause habituelle décelée. Le contexte épidémiologique est déterminant, de même que la présence d'une discrète hyperéosinophilie qui orientent vers des étiologies parasitaires cosmopolites, telles la toxocarose (20) et les fascioloses (7) ou plus ciblées mais rares telles les clonorchiases (7) et la capillariose hépatique (8). L'infection toxoplasmique chez les patients immunocompétents, dont l'expression hépatique sous la forme d'une hépatite est cependant plutôt aiguë et rare, peut parfois connaître une évolution prolongée (11). Dans l'ensemble de ces situations, le diagnostic est étayé par les sérologies mais demeure *in fine* un diagnostic d'élimination. La ponction biopsie hépatique, proposée en l'absence de diagnostic, identifie souvent une granulomatose hépatique avec dans les cas les plus favorables l'identification de débris parasitaires, sous réserve de disposer d'un parasite peu remanié et de suffisamment de plans de coupe.

L'infection paludique chronique peut s'accompagner d'une perturbation des tests hépatiques par le biais d'une évolution immuno-médiée selon classiquement deux modalités qui pourraient constituer un continuum évolutif et sont traitées de façon identique : syndrome de splénomégalie tropicale (ou splénomégalie palustre hyperimmune, SPH) et paludisme viscéral évolutif (PVE) (11, 29). Le PVE affecte préférentiellement l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition. La splénomégalie souvent volumineuse est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux (fèbricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictere) sont très variables, allant d'une forme asymptomatique à une forme mimant une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible, nécessitant de répéter les frottis sanguins. La STH est observée après une longue période d'exposition palustre, plutôt chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure, très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après un traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative mais la sérologie est fortement positive comme dans le PVE.

Anomalies hépatiques à l'imagerie

Certaines parasitoses sont découvertes à l'imagerie abdominale (ASP, échographie ou TDM), parfois fortuitement.

Figure 4 : Echinococcosis kystique hépatique. A-TDM : kyste simple type I de Gharbi ; B-Echographie : décollement de la membrane proligère type II de Gharbi ; C-Echographie : vésicules filles type III de Gharbi ; D-ASP : kyste calcifié, type V de Gharbi ; E-Pièce opératoire : vésicules filles et membrane proligère



• Hydatidose hépatique

L'hydatidose, maladie hydatidique ou échinococcosis vésiculaire, est due au développement chez l'homme de la larve du tænia du chien, *Echinococcus granulosus* (2, 3, 17). Affectant jusqu'à 5 % de la population des pays d'élevage en voie de développement, elle y réalise un important problème de santé publique. L'atteinte hépatique est la plus fréquente des localisations (50 à 70 %) de cette impasse parasitaire, dont les localisations extra hépatiques sont multiples. La découverte fortuite est fréquente du fait de son caractère souvent asymptomatique en l'absence de complications mécaniques (effet de masse, rupture, compression), septiques ou toxiques (hypersensibilité systémique par libération d'antigènes parasites). L'imagerie visualise le kyste et ses éléments constitutifs comparés à une « sphère creuse contenant un liquide sous tension et des vésicules », dont la traduction apparaît différemment suivant le degré de maturation et la viabilité du parasite (figure 4). Elle permet de détecter les complications, de réaliser des dépistages de masse et d'effectuer des traitements instrumentaux. Le kyste peut présenter sur l'ASP un aspect caractéristique quasi pathognomonique dans sa forme la plus évoluée : surélévation de la coupole diaphragmatique droite et calcifications de type arciforme ou annulaire. L'échographie abdominale permet d'identifier 5 stades évolutifs selon la classification de Gharbi (1981). Celle de l'OMS (2003) est en pratique moins utilisée. L'identification est aisée dans les trois premiers types qui sont actifs : I image liquidienne pure, II décollement total ou parcellaire des membranes et III présence de vésicules endocavitaires. Le recours à une TDM est indiqué dans les deux derniers types, *a priori* considérés inactifs. Après injection intraveineuse de produits de contraste, le type IV pseudo-tumoral ne montre pas de rehaussement de densité de la paroi ou des cloisons des vésicules, ce qui permet d'éliminer une tumeur kystique, et le type V est totalement calcifié. L'IRM est réservée aux complications biliaires et au bilan étiologique d'un kyste n'ayant pas fait sa preuve. Le diagnostic est établi en confrontant les données morphologiques, biologiques,

– tests hépatiques habituellement normaux en dehors des complications, discrète hyperéosinophilie inconstante et souvent le témoin d'une fissuration du kyste –, et sérologiques. Ceux-ci combinent un test de dépistage sensible (IFI, hémagglutination, ELISA) avec une confirmation par un test spécifique Western blot pour éliminer un faux positif (réaction croisée avec d'autres parasites).

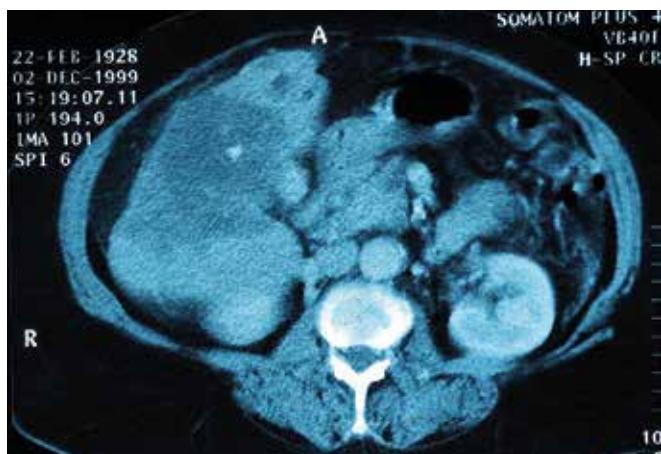
La stratégie thérapeutique de l'hydatidose va dépendre du stade évolutif des kystes, de leurs taille, nombre et localisation, ainsi que de l'identification

d'une complication (29, 30). En marge des classiques traitements chirurgicaux qui bénéficient maintenant des progrès des techniques chirurgicales mini-invasives (excision du kyste et hépatectomie laparoscopiques), l'albendazole en prise prolongée et le traitement interventionnel percutané « Ponction-Aspiration-Injection d'un scolicide-Réaspiration-PAIR » pour les kystes non compliqués ont modifié la démarche thérapeutique. Les kystes hépatiques compliqués (fissuration, rupture, surinfection, compression), mal situés (sous-capsulaires, à proximité de vaisseaux ou de voies biliaires) ainsi que les kystes multi cloisonnés doivent être opérés. Les kystes hépatiques non cloisonnés d'un diamètre > 5 cm peuvent bénéficier d'un traitement par PAIR. Il est recommandé d'encadrer le geste chirurgical ou la PAIR par un traitement par l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg par jour en deux prises, à débuter une semaine avant le geste et poursuivi 3 semaines après. Les kystes inopérables et ceux, viables, < 5 cm de diamètre, sont traités par l'albendazole durant 3 à 6 mois, voire plus en fonction de l'évolution (absence de consensus). Une surveillance biologique bimensuelle est recommandée à la recherche d'une leucopénie et d'une cytolysé hépatique. À l'inverse, les kystes considérés « inactifs », calcifiés, sont simplement surveillés (échographie). L'efficacité du traitement médical de l'hydatidose est évaluée par échographie et décroissance des taux sérologiques.

• Echinococcosis alvéolaire

L'échinococcosis alvéolaire est une impasse parasitaire rare des zones septentrionales du globe, due au développement intrahépatique de la larve du tænia du renard, *Echinococcus multilocularis* (1-3, 18). La larve, qui infeste accidentellement l'homme, gagne le foie par voie portale et se multiplie de façon indéfinie telle une néoplasie (« cancer parasitaire ») qui en fait toute la gravité. Les kystes, non limités par une coque fibreuse à la différence de ce qui est observé dans l'hydatidose, progressent lentement dans le foie en développant des lésions nécrotiques et fibreuses irréversibles, caractérisées par un tropisme vasculaire et biliaire, dont la complexité reflète le polymorphisme des aspects en imagerie. Un déter-

Figure 5 : Echinococcosis alvéolaire. TDM : lésion hétérogène mal délimitée avec une calcification centrale



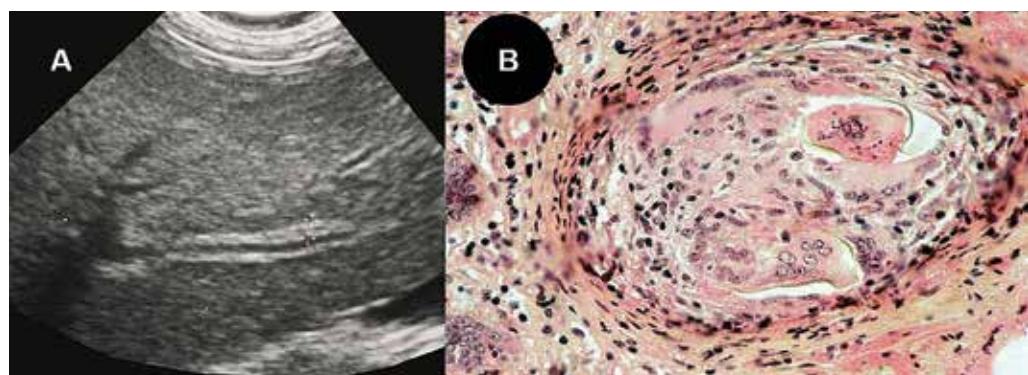
minisme génétique, immuno-médié, rendrait compte du développement de la maladie chez certains individus prédisposés. Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes depuis la généralisation de l'imagerie et devancent l'ictère cholestatique, l'hépatomégalie, les douleurs abdominales et les complications plus rarement révélatrices : infection biliaire, syndrome de Budd Chiari, hypertension portale, métastases pulmonaires. Les enzymes de cholestase, habituellement élevées, peuvent être normales malgré un important volume tumoral. L'hyperéosinophilie est inconstante. L'hyper gamma-globulinémie dépassant 30 g/l dans 80 % des cas contraste avec une protéine C réactive souvent normale. Le cliché de l'ASP peut montrer des calcifications de l'hypochondre droit en « mie de pain ». L'échographie montre dans les cas les plus typiques (75 %) un processus expansif d'échostructure hétérogène, de contours irréguliers, d'aspect nodulaire ou infiltratif. Le tissu fibroparasitaire est hyperéchogène et les plages de nécrose sont transsonores, irrégulières et centrales. Les formes focales homogènes nodulaires, massivement calcifiées et pseudo-kystiques ou cavitaires sont plus atypiques. La TDM apprécie mieux le nombre, la taille et la topographie exacte du ou des foyers parasitaires, mais ces performances sont inférieures à celles du Doppler pulsé pour apprécier l'extension vasculaire. L'aspect typique est celui d'une masse souvent unique, de grande taille, globalement hétérogène hypodense et ne se rehaussant pas ou très faiblement après injection (figure 5). L'IRM est la meilleure technique pour analyser les différents contenus des foyers parasitaires : hypointensité en pondération T1 et T2 de la fibrose prenant le contraste après injection de gadolinium, hypersignal des vésicules en pondération T2, extension vasculaire et extra-hépatique de contiguïté. La détection d'anticorps spécifiques (ELISA Em2+) a une grande valeur diagnostique et permet le suivi thérapeutique. Un diagnostic précoce autorise un traitement chirurgical curateur et

limité. L'inextirpabilité et l'extension des lésions rendent nécessaires la combinaison de chimiothérapies cependant non parasitolytiques et à poursuivre de façon prolongée (benzimidazolés), et d'interventions radioguidées (18). Une transplantation hépatique peut être proposée dans les situations extrêmes, avec un taux de survie de 60 % à 5 ans.

• Schistosomiases hépatiques

L'atteinte hépatique au cours des schistosomiases est constante mais inégale selon les 5 principales espèces pathogènes pour l'homme et est la conséquence du développement d'un granulome ovulaire fibrosant (1-3, 6) (figure 6). Les espèces *Schistosoma Mansoni*, *S.japonicum* et *S.mekongi* sont responsables des manifestations hépatiques sévères. Le granulome fait suite à l'embolisation dans les veines portes des œufs pondus par les vers adultes vivant et s'accouplant dans les vaisseaux veineux mésentériques. L'intensité de la ponte ovulaire et de la réaction immunitaire locale induite détermine la première cause d'hypertension portale par bloc intrahépatique présinusoidal dans le monde. Les antigènes ovulaires proviennent du miracidium dans l'œuf vivant qui sécrète des substances protéolytiques et cytotoxiques, et entraînent une réaction d'hypersensibilité retardée. Celle-ci est médiée par les lymphocytes T dont la sécrétion de lymphokines provoque, par un recrutement de macrophages, de polynucléaires éosinophiles et d'histiocytes, la formation d'un granulome centré par l'œuf du schistosome. La fibrose qui succède à la réaction granulomateuse évolue sur un mode concentrique périvasculaire engainant les espaces portes, à l'origine de la fibrose « en tuyaux de pipe ». Elle détermine une hypertension portale par bloc présinusoidal (gradient de pression hépatique normal) sans modification de l'architecture hépatique, le système centro lobulaire n'étant pas affecté et les hépatocytes non lésés. Le dépôt de collagène dans l'espace de Disse peut générer secondairement un bloc sinusoidal. La présence de lésions de cirrhose chez un schistosomien doit faire évoquer l'association à une autre pathologie, toxique ou co-infection virale B ou C en particulier. L'examen clinique est longtemps normal et les manifestations de l'hypertension portale sont en règle générale tardive. L'hépatomégalie est fréquente, modérée, prédominant sur le lobe gauche et à bord inférieur tranchant non douloureux. Une splénomégalie parfois volumineuse est possible, y compris en l'absence d'hypertension portale avérée et favorisée par la stimulation antigénique. L'hémogramme peut montrer une cytopénie. L'hyperéosinophilie est souvent absente à cette phase de focalisation viscérale. Les tests hépatiques, le

Figure 6 : Schistosomiase hépatique. A-Echographie : fibrose péri portale en rail ; B-Biopsie hépatique : granulome centré sur un débris ovulaire



plus souvent normaux, montrent parfois une augmentation modérée des phosphatasées alcalines et une hyper gammaglobulinémie. Cette relative latence clinico-biologique, en l'absence de complications, explique que l'échographie puisse révéler la maladie, particulièrement en zone d'endémie. L'échographie identifie la fibrose périportale sous la forme d'un épaississement de la paroi des vaisseaux portes (aspect en rail), montre l'absence de dysmorphie hépatique et apprécie le degré d'hypertension portale (réseaux veineux de dérivation porto-cave, splénomégalie, anomalies hémodynamiques en analyse Doppler) (figure 6). Différentes classifications échographiques, dont la classification de Niamey validée pour la bilharziose à *S. mansoni*, ont été proposées pour quantifier l'importance des anomalies mais ont des performances discordantes pour les lésions débutantes. Les différentes techniques de mesure de l'élasticité hépatique pour une évaluation non invasive de la fibrose hépatique ont montré leur pertinence mais ne sont pas toujours accessibles en zone d'endémie (31). Une valeur seuil de 9.4 kPa par FibroScan® dans la détection d'une fibrose avancée comparativement à la biopsie, serait pertinente. L'élastométrie splénique pour prédire le risque de saignement variqueux pourrait s'avérer plus précise que l'élastographie hépatique. L'endoscopie œso-gastro-duodénale complète les explorations à la recherche de varices œso-gastriques et d'une gastropathie d'hypertension portale. La TDM identifie la fibrose périportale extensive sous la forme d'une zone hypodense pathognomonique et peut montrer des calcifications intra et extra-hépatiques. Le diagnostic, étayé par le contexte épidémiologique, la mise en évidence directe du parasite dans le tube digestif (biopsies rectales systématiques le plus souvent positives quelle que soit l'espèce en cause) et les sérologies spécifiques, peut nécessiter le recours à une biopsie hépatique dans les cas difficiles ou lors d'association étiologique. Le traitement par praziquantel, efficace et bien toléré en une prise unique, est toujours indiqué pour interrompre la ponte ovaire en éradiquant les vers adultes dont la durée de vie peut être très prolongée et limiter la fibrose hépatique potentiellement réversible (29). La prévention des complications de l'hypertension portale répond dorénavant au consensus sur l'hypertension portale de Baveno VII (32).

• Pentastomoses

Les pentastomoses sont des larva migrans viscérales, l'homme se contaminant par l'ingestion de serpents (*Porocephalus*) ou de viscères de mouton ou chèvre (*Linguatula serrata*) mal cuits (22). Les localisations hépatiques sont le plus souvent asymptomatiques, découvertes de façon fortuite lors d'exams radiologiques, d'interventions chirurgicales et d'autopsie où elles représentent une étiologie fréquente de granulomatose hépatique en Afrique. Des calcifications hépatiques nodulaires (linguatulose) ou annulaires (porocéphalose) et des nodules blanchâtres hémicirculaires ou en anneaux brisés situés sous la capsule de Glisson et pouvant prêter à confusion avec des métastases, sont les aspects les plus souvent observés. Une compression de la voie biliaire ou du tronc porte est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique.

• Cysticercose

La cysticercose est une cestodose provoquée par la forme larvaire cesticerque de *Taenia solium* (19). L'atteinte hépatique est fréquente et classiquement asymptomatique. Une lésion abcédée, des nodules et des calcifications disséminées

ont été rapportées. Ce sont les localisations cérébrales et oculaires qui établissent le pronostic et conditionnent le traitement dont l'albendazole et le praziquantel sont les médicaments de référence.

Complications liées à la chronicité

La méconnaissance ou l'absence de suivi d'une parasitose à tropisme hépatique peut conduire à sa révélation ou à une exacerbation par une complication mécanique constituant habituellement un facteur de gravité immédiat engageant le pronostic vital ou par une complication néoplasique à un stade tardif.

Les ruptures de varices œsophagiennes mais également d'autres territoires moins habituels constituent un mode de révélation classique de l'hypertension portale d'origine schistosomienne (1-3, 6). Une anémie par déperdition liée à une gastropathie d'hypertension portale peut être aussi révélatrice. La démarche diagnostique, passée la phase aiguë d'hémostase médicale (vasoconstricteurs) et endoscopique (ligature élastique), conduit à éliminer le diagnostic d'une cirrhose et confirmer celui d'une hypertension portale pré-sinusoidale d'étiologie schistosomienne (Cf. supra). L'absence de cirrhose et d'insuffisance hépato-cellulaire faisait historiquement préférer en zone d'endémie un traitement chirurgical qui privilégiait deux interventions. La dévascularisation œsogastrique associée à une splénectomie donne des résultats équivalents aux shunts porto-systémiques sélectifs en termes de récidives hémorragiques avec une incidence d'encéphalopathie hépatique moindre. Une prise en charge médicale des varices œso-gastriques similaire à celle de l'hypertension portale de la cirrhose est actuellement privilégiée (32). La mise en place d'un shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (transjugular intrahepatic portosystemic shunt -TIPS) est possible.

Les complications mécaniques des collections hépatiques, kystes hydatiques (29) ou abcès amibiens (4), sous la forme d'une rupture dans les voies biliaires, le péritoine ou un organe de voisinage (péricarde, plèvre et poumons) ou d'une compression vasculaire, biliaire ou digestive, constituent également autant de modes de révélation dont la gestion en urgence peut s'avérer délicate et non toujours codifiée.

Le développement d'un cholangiocarcinome, fréquent lors des infestations prolongées par les distomatoses asiatiques, pose parfois de difficiles problèmes diagnostiques au sein de voies biliaires déjà sérieusement remaniées par des séquelles infectieuses répétées et la présence de lithiasies (7). L'IRM est l'examen clé, aidée de l'échoendoscopie biliaire et de la CPRE qui permettent des brossages et/ou des biopsies dirigés dans les cas les plus accessibles. Un hépatocarcinome est également possible, développé sur un foie de cirrhose biliaire secondaire à l'obstruction biliaire chronique. La bilharziose hépatique n'est pas pourvoyeuse de néoplasie en l'absence d'une autre hépatopathie chronique associée. Une relation synergique entre une infection par des douves hépatiques et le virus de l'hépatite B, non retenue pour le virus de l'hépatite C, pourrait augmenter le risque d'évolution vers un cancer du foie (33).

Foie parasitaire et immunodépression

Les circonstances d'immunosuppression, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), corticothérapie prolongée, immunosuppresseurs, favorisent une atteinte

hépato-biliaire par des agents opportunistes ou par une diffusion parasitaire systémique (14, 24, 25). La dissémination extra-intestinale des cryptosporidioses (43) et des microsporidioses (25) est fréquemment à l'origine de cholécystites alithiasiques, de sténoses des voies biliaires extra-hépatiques, de cholangite sclérosante et d'hépatite granulomateuse, à l'exclusion d'*Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon intestinalis* pour cette dernière localisation. Les manifestations de la leishmaniose sont souvent intriquées à d'autres infections opportunistes et à des interactions médicamenteuses également sources de perturbations des tests hépatiques (5). La triade clinique « fièvre, hépatomegalie, pâleur cutanéo-muqueuse » est souvent absente et la dissémination permet une plus grande variété des sites d'isolement des leishmanies, en particulier la peau, le sang circulant et le tube digestif. Les réactivations d'une infection toxoplasmique chronique et plus rarement la progression rapide d'une infection récente sont possibles (11). Le système nerveux central, les poumons et les yeux sont alors les organes le plus souvent atteints. Une nécrose focale hépatique et la détection de tachyzoïtes et pseudo-kystes dans les hépatocytes et à moindre degré dans les cellules biliaires, les cellules de Kupffer ou les cellules mésenchymateuses du système porte est possible. Une insuffisance hépatique aiguë est rare. L'expression de l'immunodépression en cas d'échinococcose alvéolaire favorise un taux élevé d'imagerie atypique, une faible sensibilité de la sérologie et des infections inhabituellement étendues ou disséminées (34). L'atteinte hépatique au cours de la strongyloïdose n'est observée qu'en cas de dissémination multiviscérale des larves, favorisée par une corticothérapie ou une infection par le rétrovirus HTLV1, l'infection par le VIH ne semblant pas impliquée (14). Des anguilluloses malignes ont été rapportées en cas de prescription de corticostéroïdes lors d'infections par la Covid-19 (34). Les larves sont produites par un cycle d'auto-infestation endogène qui caractérise cette helminthiase de l'intestin grêle. L'hyperéosinophilie manque dans cette forme. Les lésions hépatiques, directement causées par les larves ou par une infection secondaire par des microorganismes intestinaux accompagnant leur migration, déterminent une granulomatose, une stéatose, parfois une cholestase et rarement une obstruction biliaire. La détection des larves dans les selles par la méthode d'extraction de Baerman ou dans d'autres organes est aisée dans ces formes disséminées, potentiellement létales. Le traitement fait appel à l'ivermectine en protocole renforcé dans cette forme d'hyperinfestation larvaire. Afin de prévenir cette grave complication, il est recommandé de traiter par ivermectine à dose standard (200 µg/kg en prise unique) les sujets ayant fait un séjour en zone d'endémie et devant être traités par corticothérapie, chimiothérapies antinéoplasiques ou autres thérapies immuno-suppressives, avec ou sans recherche préalable de larves dans les selles.

Données thérapeutiques complémentaires

Que faire en cas de résistance thérapeutique ?

En situation d'échec thérapeutique supposé, une démarche clinique rigoureuse s'impose afin d'éviter plusieurs pièges.

Les résistances aux anti-parasitaires étant en pratique exceptionnelles, il convient d'identifier les circonstances conduisant à des erreurs diagnostiques ou thérapeutiques qui ne doivent pas faire condamner à tort l'option thérapeutique initiale : diagnostic de parasitose erroné à l'examen des selles ou à une sérologie par croisement immunitaire, parasitose en cause non identifiée, traitement inadapté ou incorrectement suivi, sans occulter une recontamination.

Traitements de la femme enceinte ou allaitante

L'innocuité des traitements antiparasitaires chez la femme enceinte ou allaitante est rarement validée. La règle générale est de déconseiller au premier trimestre de la grossesse des médicaments non indispensables ou non urgentes. Après le premier trimestre, le traitement antiparasitaire doit être discuté au cas par cas en fonction du retentissement clinique et du potentiel évolutif de l'infection pour la mère et l'enfant, et son éventuelle toxicité en consultant les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT, www.lecrat.org), tout en sachant que ces traitements sont en général bien tolérés. Si l'utilisation des antiparasitaires lors de la grossesse est étayée par la littérature internationale, elle est sous la responsabilité de son prescripteur en l'absence d'AMM et doit faire l'objet d'une information claire tracée dans le dossier de la patiente. En pratique, les molécules suivantes sont régulièrement utilisées sans incident (site consulté le 12.10.2024) : 5-nitro-imidazolés, flubendazole, albendazole, ivermectine et praziquantel.

Conclusion

Évoquer une parasitose hépatique est souvent aisément face à un tableau clinico-bio-morphologique évocateur et conduit à un traitement spécifique aboutissant à la guérison habituellement définitive. Le nombre de parasites à l'origine de rencontres hépatiques fait néanmoins suggérer leur implication dans des situations moins fréquentes, en s'aidant toujours du contexte épidémiologique et d'un antécédent de séjour en zone d'endémie parasitaire, tropicale ou non. En l'absence de vaccination protectrice et/ou thérapeutique, la prévention repose toujours sur le contrôle du péril fécal et l'évitement des conduites à risque pour ces parasitoses de contamination orale, transcutanée ou vectorielle (35) et un traitement préventif des formes invasives malignes en cas d'immunosuppression.

Références

- Ekpanyapong S, Reddy KR. Fungal and Parasitic Infections of the Liver. Gastroenterol Clin North Am 2020 Jun;49(2):379-410.
- Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Parasites of the liver: A global problem? World J Gastroenterol 2024 Aug 14;30(30):3554-3559.
- Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver - epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. J Hepatol 2021 Jul;75(1):202-218.
- Usuda D, Tsuge S, Sakurai R, Kawai K, Matsubara S, Tanaka R, et al. Amebic liver abscess by *Entamoeba histolytica*. World J Clin Cases 2022 Dec 26;10(36):13157-13166.

5. Costa CHN, Chang KP, Costa DL, Cunha FVM. From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. *Pathogens* 2023 Jul 24;12(7):969.
6. Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N, Gobbi FG. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis* 2021 Mar 25;15(3):e0009191.
7. Harrington D, Lamberton PHL, McGregor A. Human liver flukes. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 Sep;2(9):680-689.
8. Y Manor U, Doviner V, Kolodziejek J, Weidinger P, Dagan A, Ben-Haim M, et al. *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) as a Cause of Asymptomatic Liver Mass. *Am J Trop Med Hyg* 2021 May 17;105(1):204-206.
9. Simon F, Lavarde V. Paludisme. Épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement, principes de la prévention individuelle. *Rev Prat* 1999 Jan 1;49(1):81-7.
10. Pays E, Radwanska M, Magez S. The Pathogenesis of African Trypanosomiasis. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24;18:19-45.
11. Rouatbi M, Amairia S, Amdouni Y, Boussaadoun MA, Ayadi O, Al-Hosary AAT, et al. Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis in North Africa: a review. *Parasite* 2019;26:6.
12. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: an overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019;13(2):134-143.
13. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Human Ascariasis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2020;14(2):133-145.
14. Gordon CA, Utzinger J, Muhi S, Becker SL, Keiser J, Khieu V, Gray DJ. Strongyloidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2024 Jan 25;10(1):6.
15. Pyzocha N, Cuda A. Common Intestinal Parasites. *Am Fam Physician* 2023 Nov;108(5):487-493.
16. Ito K, Ide T, Tanaka T, Nagayasu E, Hasegawa H, Noshiro H. A surgical case of inflammatory pseudotumor by hepatic anisakiasis. *Clin J Gastroenterol* 2024 Feb;17(1):143-147.
17. Govindasamy A, Bhattacharai PR, John J. Liver cystic echinococcosis: a parasitic review. *Ther Adv Infect Dis* 2023 May 11;10:20499361231171478.
18. Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Semin Liver Dis* 2021 Aug;41(3):393-408.
19. Venkat B, Aggarwal N, Makhaik S, Sood R. A comprehensive review of imaging findings in human cysticercosis. *Jpn J Radiol* 2016 Apr;34(4):241-57.
20. Koumar Y, Lechiche C, Sotto A, Lachaud L. Invasive toxocariasis with hepatic lesions. *Med Mal Infect* 2017 Feb;47(1):71-72.
21. Liu GH, Sun MM, Elsheikha HM, Fu YT, Sugiyama H, Ando K, Sohn WM, Zhu XQ, Yao C. Human gnathostomiasis: a neglected food-borne zoonosis. *Parasit Vectors* 2020 Dec 9;13(1):616.
22. Marty P, L'Ollivier C, Simon L. Pentastomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2023 Nov 20;110(1):7.
23. Autier B, Gottstein B, Millon L, Ramharter M, Gruener B, Bresson-Hadni S, Dion S, Robert-Gangneux F. Alveolar echinococcosis in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect* 2023 May;29(5):593-599.
24. Schneider A, Wendt S, Lübbert C, Trawinski H. Current pharmacotherapy of cryptosporidiosis: an update of the state-of-the-art. *Expert Opin Pharmacother* 2021 Dec;22(17):2337-2342.
25. Wei J, Fei Z, Pan G, Weiss LM, Zhou Z. Current Therapy and Therapeutic Targets for Microsporidiosis. *Front Microbiol* 2022 Mar 9;13:835390.
26. Groh M, Rohmer J, Etienne N, Abou Chahla W, Baudet A, Chan Hew Wai A, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2023 Apr 30;18(1):100.
27. Hata T, Hiromichi I. Biliary Parasitic Diseases Associated with Hepatobiliary Carcinoma. *Visc Med* 2023 Aug;39(3-4):71-75.
28. Lo NC, Bezerra FSM, Colley DG, Fleming FM, Homeida M, Kabatereine N, et al. Review of 2022 WHO guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. *Lancet Infect Dis* 2022 Nov;22(11):e327-e335.
29. CMIT. ePilly Trop : Alinea Plus ed;2022. Accessible en ligne à <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
30. A JD, Chai JP, Jia SL, A XR. Historical changes in surgical strategy and complication management for hepatic cystic echinococcosis. *World J Gastrointest Surg* 2023 Aug 27;15(8):1591-1599.
31. Santos JC, Pereira CLD, Domingues ALC, Lopes EP. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: a comprehensive review. *World J Hepatol* 2022 Apr 27;14(4):696-707.
32. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022 Apr;76(4):959-974.
33. O'Rourke A. A systematic review of the effects of hepatitis B and C virus on the progression of liver fluke infection to liver cancer. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2024 Mar 15;10(1):6.
34. Jenks NP, Driscoll B, Locke T. Strongyloidiasis Hyperinfection Syndrome in COVID-19 Positive Migrants Treated with Corticosteroids. *J Immigr Minor Health* 2022 Dec;24(6):1431-1434.
35. Recommandations sanitaires du haut conseil de la santé aux voyageurs du Haut Conseil de Santé Publique pour les voyageurs actualisées en mai 2024. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1379>

5

Les cinq points forts

- L'abcès amibien, diagnostiqué par échographique et sérologie, doit être traité sans délai par des 5 nitro-imidazolés. La ponction-drainage n'est requise que dans les formes à risque de complication.
- Les schistosomiases hépato-spléniques doivent être évoquées devant une hypertension portale sans cirrhose, après un séjour en zone d'endémie. Un traitement minute par praziquantel guérit la trématodose et prévient ses complications à un stade précoce.
- Les échinococcoses hépatiques alvéolaires et kystiques doivent être traitées par albendazole. Un traitement local de radiologie interventionnelle est une alternative à la chirurgie en cas de kyste hydatique non compliqué. La chirurgie est le traitement de choix pour l'échinococcose alvéolaire.
- Les distomatoses hépatiques sont traitées par triclabendazole ou praziquantel suivant l'espèce en cause et nécessite une extraction endoscopique en cas d'obstacle biliaire.
- La leishmaniose viscérale est diagnostiquée par PCR sanguine. Les indications thérapeutiques dépendent de la forme clinique, du terrain (immunodépression) et de l'espèce en cause.



Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

 **Marika RUDLER**

 Service d'hépato-gastroentérologie - Sorbonne Université - Hôpital de la Pitié Salpêtrière 75013 PARIS (France)
 marika.rudler@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie, les facteurs favorisants et savoir comment prévenir l'encéphalopathie hépatique
- Savoir mener l'enquête diagnostique
- Connaître les enjeux pronostiques
- Connaître les options thérapeutiques et les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Oratrice pour Gore, Abbvie

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; ammoniaque ; facteurs précipitants

ABRÉVIATIONS

AFFE : association française pour L'étude du foie
 CFF : Critical Flicker Frequency
 EEG : électro-encéphalogramme
 EH : encéphalopathie hépatique
 EHM : encéphalopathie hépatique minime
 IRM : imagerie par résonance magnétique
 PHES : Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
 TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt
 TH : transplantation hépatique

Introduction

Définition, épidémiologie, histoire naturelle et pronostic

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques causés par une maladie du foie et/ou par des shunts portosystémiques (1). La prévalence de l'EH clinique est d'environ 30 à 50 % chez les patients atteints de cirrhose, son incidence de 20 %. Dans sa forme infra clinique, appelée EHM, la prévalence est beaucoup plus difficile à estimer, et semble assez dépendante de la fonction hépatique (2) : elle varie de moins de 25 % chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A à plus de 50 % chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh C. Elle pourrait constituer le

principal élément prédictif du développement ultérieur d'une EH clinique (3). Le recours de plus en plus important au TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) dans la prise en charge de l'hémorragie digestive sur hypertension portale ou au cours de l'ascite pourrait être à l'origine d'une augmentation de la prévalence de l'EH (1, 4).

L'EH clinique est associée à un pronostic plus péjoratif que les autres modes de décompensations de la cirrhose : en effet, la survie à 1 an est de 42 % et à 3 ans de 23 % après un épisode d'EH (5). L'EHM, quant à elle, est associée à une altération de la qualité de vie, à un plus fort taux de chutes, d'accidents de la voie publique, etc. Elle est également associée à un plus fort risque de développement ultérieur d'EH clinique et une survie altérée (3). Ainsi, il semblerait logique de dépister l'EHM dans toute la population de patients atteints de cirrhose, afin de la traiter et diminuer la probabilité de développer ultérieurement une EH clinique.

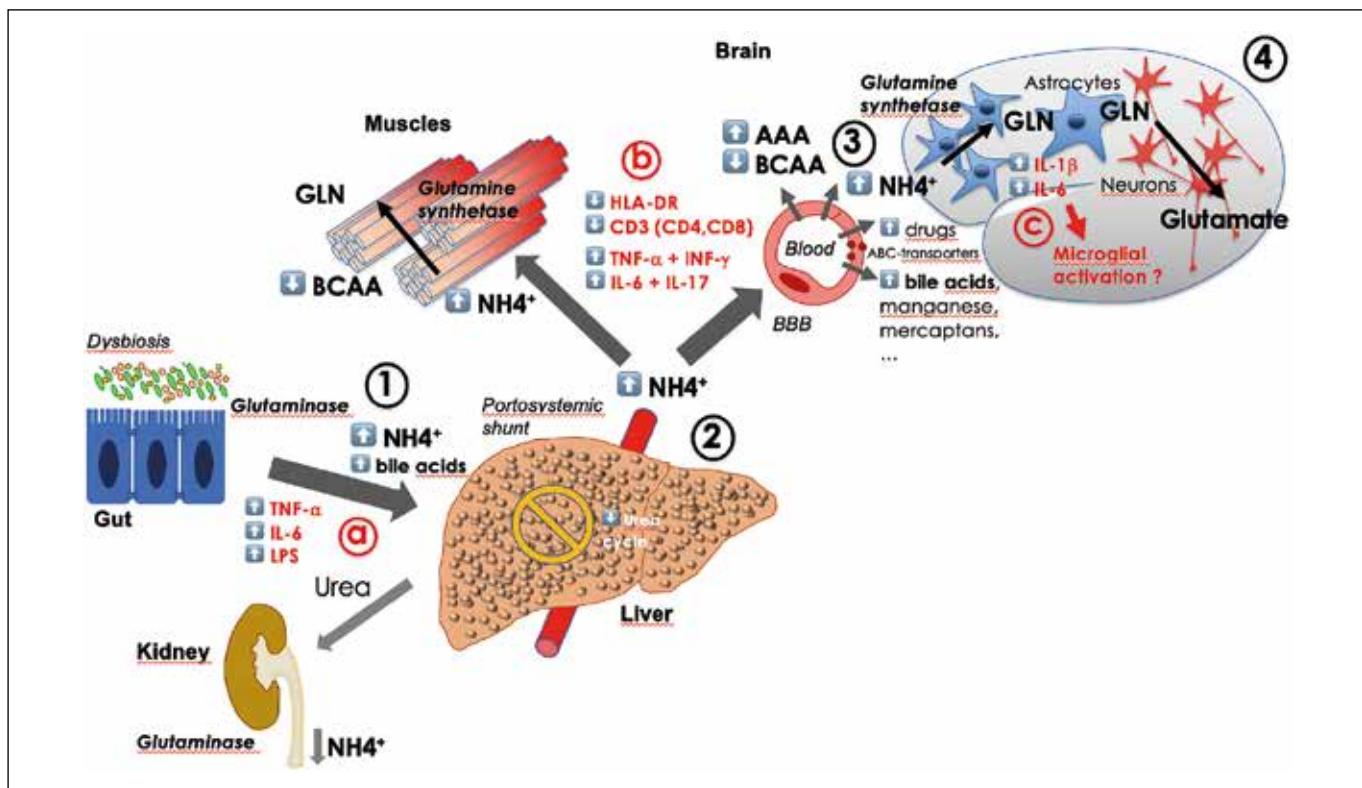
Le diagnostic de l'EH, et à plus forte raison de l'EHM ne fait pas consensus. Les mécanismes physiopathologiques sont par ailleurs encore mal élucidés.

Des recommandations françaises et européennes ont été récemment publiées (1, 6). Dans cette mise au point, nous décrirons la physiopathologie de l'EH, les modalités diagnostiques, puis de prise en charge. Nous insisterons sur les diagnostics différentiels à évoquer, et dans quelles circonstances. Enfin, nous décrirons l'évolution connue à ce jour de l'EH après transplantation hépatique (TH), chez des patients qui sont candidats à une TH pour EH ou pour une autre raison (indication de TH avec EH).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH est complexe et non élucidée à ce jour (figure 1). Il est admis que le métabolisme de l'ammonium joue un rôle central : il existe une altération de la détoxicification hépatique de l'ammoniaque en raison d'un fonctionnement pathologique du cycle de l'urée. D'autre part, la détoxication de l'ammoniaque peut se faire en périphérie, grâce notamment à la glutamine synthétase musculaire. Celle-ci est déficiente en cas de sarcopénie, fréquente au cours de la cirrhose. L'ammoniaque s'accumule, et pourrait tenir un rôle neurotoxique direct au niveau cérébral ou encore jouer un rôle via la synthèse astrocytaire de la glutamine. D'autres facteurs ont été impliqués : il est admis, voire indispensable pour certains auteurs, que l'inflammation joue un rôle primordial dans la physiopathologie de l'EH (7, 8). En effet, l'EH ne serait déclenchée par une hyperammoniémie provoquée que de façon contemporaine à des phénomènes inflammatoires mais pas après leur résolution. Des altérations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique liées à une déficience de certains transporteurs (9-11), une dysbiose, une accumulation d'autres substances ressemblant aux benzodiazépines, ont également été décrites.

Figure 1 : Physiopathologie de l'EH



D'après Rudler, Clinics in Liver Disease 2020 - La dysbiose du microbiote intestinal et l'augmentation de la production intestinale d'ammoniac par les entérocytes entraînent une hyperammoniémie, une augmentation des acides biliaires secondaires (1) et une augmentation des marqueurs inflammatoires (lipopolysaccharide, IL-6, TNF-alpha) dans la veine porte (a). L'insuffisance hépatique responsable d'une diminution de la fonction du cycle de l'urée et la présence d'un shunt portosystémique aggraveront l'hyperammoniémie (2), l'inflammation systémique (avec une augmentation des taux d'IL-6, d'IL-17, de TNF-alpha et une diminution de l'expression de HLA-DR et T- lymphocytes) (b) mais aussi dans plusieurs autres substances qui ne peuvent plus être métabolisées par le foie. L'ammoniac peut être métabolisé dans les cellules musculaires en glutamine via la glutamine synthétase, mais a pour effet secondaire de diminuer les niveaux de BCAA. L'ammoniac et la plupart des marqueurs inflammatoires traversent la barrière hémato-encéphalique (3) et peuvent ainsi être métabolisés en glutamine via la glutamine synthétase dans le cytosol des astrocytes. Le pouvoir osmotique de la glutamine est compensé par l'extrusion d'autres composés osmotiques (myoinositol et taurine) en dehors des astrocytes. Alors que la présence d'une inflammation systémique est clairement établie dans l'EH, l'existence et le schéma de la neuro-inflammation sont moins bien compris (c). L'activation microgliale est incriminée, qui pourrait être associée à d'autres mécanismes physiopathologiques. Prises ensemble, l'augmentation des niveaux de glutamine associée à la neuro-inflammation entraîne à la fois une augmentation des tonus glutamatergiques et GABAergiques qui expliquent les symptômes neurologiques (4). Plusieurs substances s'accumulent dans le système nerveux central : acides aminés aromatiques, mercaptans, manganèse, composés de type benzodiazépine ou médicaments (3). Certains sont dus à une altération du métabolisme hépatique (mercaptans, manganèse) tandis que d'autres sont dus à un déséquilibre abnormal du transport à travers la barrière hémato-encéphalique (acides aminés aromatiques) ou à une modulation de la pompe d'efflux des transporteurs ABC associée à une altération du métabolisme hépatique.

Dans le cas particulier de la pose d'un TIPS, la physiopathologie de l'EH est encore moins claire, car moins étudiée. Le shunt crée une hyperammonémie en raison du court-circuit du cycle de l'urée. Les phénomènes ischémiques du shunt y participent également ; enfin, des modifications de l'activité de la glutaminase dans le cerveau, l'intestin et le rein de rats après shunt porto cave chirurgical ont été décrites (12).

Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique

L'EH peut se présenter sous une forme clinique, chez des patients qui vont présenter un examen clinique anormal. Elle peut également se présenter sous forme infraclinique, au cours de laquelle il n'existe pas d'anomalie de l'examen clinique standard. Cette forme s'appelle l'EH minime (EHM) et ne peut être détectée qu'à l'aide de tests neurocognitifs. L'EH ayant un pronostic défavorable, il convient de la rechercher de façon systématique chez tous les patients atteints de cirrhose. Les recommandations françaises préconisent également de dépister l'EHM chez tous les patients (6).

Classifications de l'EH

Plusieurs classifications de l'EH existent. La première fait référence à la physiopathologie : l'EH de type A correspond à l'EH qui survient au cours des hépatites aiguës ; l'EH de type B à celle qui survient chez des patients porteurs de shunts porto-systémiques ; l'EH de type C à celle qui survient au cours de la cirrhose. On ne traitera que de l'EH de type C

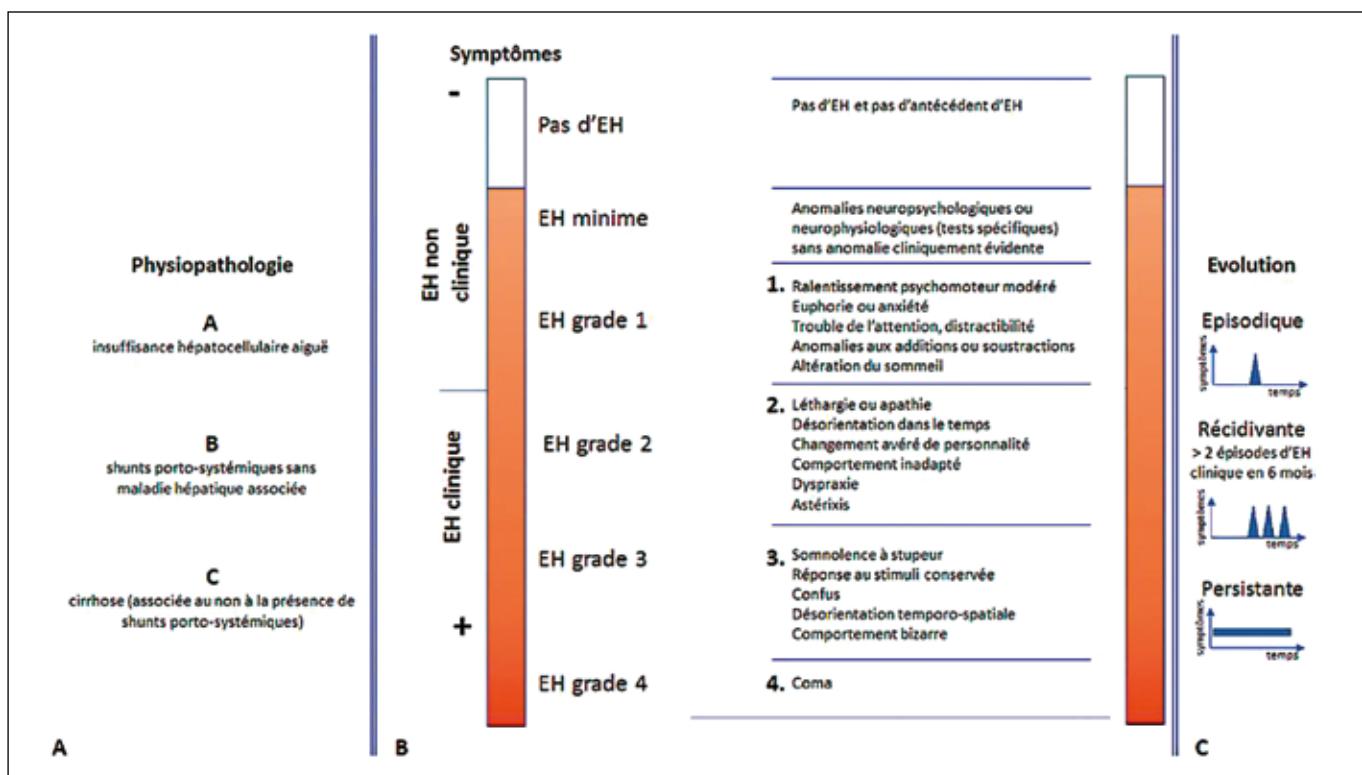
au cours de cette mise au point. La principale classification clinique est celle de West Haven. Elle permet de distinguer 5 grades, de 0 à 4. Les grades 0 et 1 correspondent à l'absence d'EH clinique, l'EH clinique des grades 2 à 4. Le grade 0 correspond à l'absence d'EH, le grade 1 à l'EHM. Enfin, en fonction de l'évolution de l'EH dans le temps, on distingue l'EH épisodique, au cours de laquelle un épisode résolutif est survenu, l'EH récidivante, définie par au moins 3 épisodes en 6 mois, et l'EH persistante, au cours de laquelle il n'y a pas de résolution complète des symptômes. Les différentes classifications sont résumées dans la figure 2.

Diagnostic clinique de l'EH clinique

La présentation de l'EH clinique est extrêmement variable. Les symptômes les plus fréquents sont l'asterixis, le ralentissement psychomoteur, et la confusion, qui ne sont pas pathognomoniques de l'EH clinique. En effet, ces signes peuvent survenir au cours d'autres encéphalopathies d'origine métabolique (insuffisance rénale avec hyperurémie, hypercapnie, encéphalopathie septique, médicamenteuse). D'autres symptômes, tels que la léthargie, le syndrome extra-pyramidal, les crises convulsives ou le coma sont rencontrés moins souvent (13). L'inversion du cycle nycthéméral peut être associée à d'autres signes d'EH clinique mais, isolée, ne doit pas être considérée comme telle ; on la retrouve dans l'EHM.

Les manifestations de l'EH varient au cours du temps, ce qui peut rendre le diagnostic difficile chez un patient donné. Le diagnostic est avant tout clinique, dans un contexte évocateur, c'est-à-dire chez un patient atteint de cirrhose. Pour autant, tout signe neurologique survenant chez un patient atteint de cirrhose ne doit pas être considéré comme une EH, et il faut savoir éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels

Figure 2 : Classifications de l'EH
(A : physiopathologique, B : échelle de West-Haven, C : Selon l'évolution)



D'après Thabut, FMC 2020

(cf. *infra*). De ce fait, des examens complémentaires peuvent aider au diagnostic : le dosage de l'ammoniémie, l'électro-encéphalogramme (EEG) et l'imagerie cérébrale (6).

Diagnostic clinique de l'EH minime

L'EHM se définit par un examen clinique neurologique normal, bien que celui-ci ne soit pas standardisé, et la présence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques. Bien qu'il n'existe pas de critères diagnostiques stricts, le bilan neuropsychologique reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'EH minime. Au cours de l'EH de grade 1, on peut retrouver des anomalies discrètes, comme un ralentissement psychomoteur, une inversion du cycle nycthéméral, des difficultés à effectuer des calculs simples, ou bien des troubles comme de l'anxiété ou une euphorie. Les principales fonctions cognitives atteintes en cas d'EH minime sont l'attention, les fonctions exécutives – en particulier la flexibilité mentale et l'inhibition, les fonctions visuo-spatiales, la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information. Ce profil particulier distingue ces malades de patients présentant d'autres troubles neurocognitifs, maladies neuro-dégénératives ou vasculaires. Une façon simple de dépister ces anomalies est d'interroger en premier lieu le patient ou son entourage, afin de détecter des difficultés éventuellement rencontrées par le patient-dans sa vie de tous les jours : oubli, difficultés de concentration notamment dans la gestion des papiers, ou dans la lecture, etc.

En raison d'un accès difficile à un bilan neuropsychologique complet pour les patients ayant une maladie du foie, un ensemble de tests neuropsychologiques adaptés au profil particulier de l'EH minime a été proposé. Le score psychométrique d'encéphalopathie hépatique [*Psychometric Hepatic Encephalopathy score (PHES)*] est le plus répandu. Il évalue la vitesse psychomotrice et la coordination visuo-spatiale. Il rassemble 5 tests : le *Digit Symbol Test*, le *Line Tracing Test*, le *Number Connexion Test (NCT)*-A, le *NCT*-B, et le *Serial Dotting test*. Le PHES, validé en français, est de réalisation longue (30 à 45 minutes), ce qui en limite son utilisation en pratique courante. D'autres tests explorant les fonctions cognitives exécutives comme le *Continuous Reaction Time (CRT)*, l'*Inhibitory Control Test (ICT)*, le *SCAN Test*, et le test de Stroop peuvent également être utilisés. Parmi eux, le test de Stroop est probablement le plus prometteur car automatisable sur *smartphone* et tablette. De manière encore plus pragmatique, les recommandations françaises ont proposé d'utiliser le test d'ennumération de noms d'animaux en raison de sa facilité de mise en œuvre et sa brièveté en pratique clinique courante (6). Il consiste à demander au patient de nommer le plus grand nombre possible d'animaux en une minute. Dans la publication princeps, un nombre inférieur à 20 permettrait de distinguer avec 78 % de spécificité et 64 % de sensibilité les patients ayant une EH minime (14). Le test n'est pas spécifique de l'EHM et doit être utilisé en dépistage. Une cohorte française, financée par la SNFGE, va bientôt colliger des données de patients ayant un test de dénomination des animaux pathologique.

Diagnostic paraclinique de l'EH

Comme cité précédemment, le diagnostic d'EH est avant tout clinique. Cependant, un certain nombre d'examens complémentaires peuvent aider au diagnostic : le dosage de l'ammoniémie, l'électro-encéphalogramme (EEG) et l'ima-

gerie cérébrale (6). De façon simple, l'ammoniémie et l'EEG viennent étayer le diagnostic d'EH, et l'imagerie élimine des diagnostics différentiels.

Dosage de l'ammoniémie

Étant donné le rôle central de l'hyperammoniémie dans la physiopathologie de l'EH, toutes les recommandations préconisent de remettre le diagnostic d'EH en question lorsque l'ammoniémie est normale. À l'inverse, une hyperammoniémie peut être retrouvée sans qu'il y ait d'EH. Plus récemment, des études ont montré qu'il existait une valeur pronostique de l'ammoniémie chez des patients atteints de cirrhose et ce en l'absence d'EH (15). L'AFEF et l'EASL recommandent donc le dosage de l'ammoniémie en cas de suspicion d'EH, car sa normalité devrait remettre en question le diagnostic d'EH et faire évoquer des diagnostics différentiels (1, 6).

L'Électroencéphalogramme

L'EEG, au cours de l'EH, montre typiquement un tracé ralenti avec des ondes lentes triphasiques (1, 14, 15), mais qui n'est pas spécifique de l'EH et que l'on peut retrouver au cours d'autres encéphalopathie métaboliques (respiratoire, insuffisance rénale, infection, médicament). Ainsi, l'EEG permet d'étayer le diagnostic d'EH, et parfois d'éliminer des diagnostics différentiels tels que l'état de mal épileptique infra clinique (16).

L'imagerie cérébrale

Enfin, l'imagerie cérébrale en coupe, scanner ou au mieux IRM cérébrale, permet d'éliminer des diagnostics différentiels. En effet, la fréquence des hémorragies cérébrales est plus élevée chez des patients atteints de cirrhose que dans la population générale (17), diagnostic qui peut être posé facilement sur un scanner cérébral sans injection de produit de contraste. À l'IRM cérébrale, on peut retrouver des hypersignaux T1 des noyaux gris centraux, non spécifiques. Des techniques plus sophistiquées telles que la spectro-IRM permettent d'étayer le diagnostic d'EH : en effet, il existe, en relation avec l'hyperammoniémie périphérique, une élévation du pic glutamate glutamine, en faveur d'une EH (18). La spectroIRM n'est cependant pas recommandée en routine.

Diagnostic différentiel de l'EH clinique

De façon pragmatique, un diagnostic différentiel doit être évoqué lorsque la clinique n'est pas typique, lorsqu'il n'existe pas d'hyperammoniémie, et si l'EEG ne retrouve pas d'ondes lentes triphasiques. Le tableau 1 résume l'ensemble des diagnostics différentiels à évoquer dans de telles circonstances. On s'aidera des éléments suivants afin de préciser le diagnostic : anamnèse, examen clinique complet, biologie de routine (ionogramme, créatininémie, CRP, NFS, TP, calcémie, ammoniémie), EEG, imagerie cérébrale en coupes. La figure 3 propose une démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH clinique.

Diagnostic différentiel de l'EH minime

De nombreuses pathologies peuvent mimer une EHM, en particulier des troubles psychiatriques (dépression, anxiété), des effets indésirables des médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), médicaments sédatifs), des pathologies neurodégénératives d'origine vasculaire ou non. Un diagnostic différentiel de l'EHM doit être évoqué devant les éléments suivants : un trouble important de l'orientation

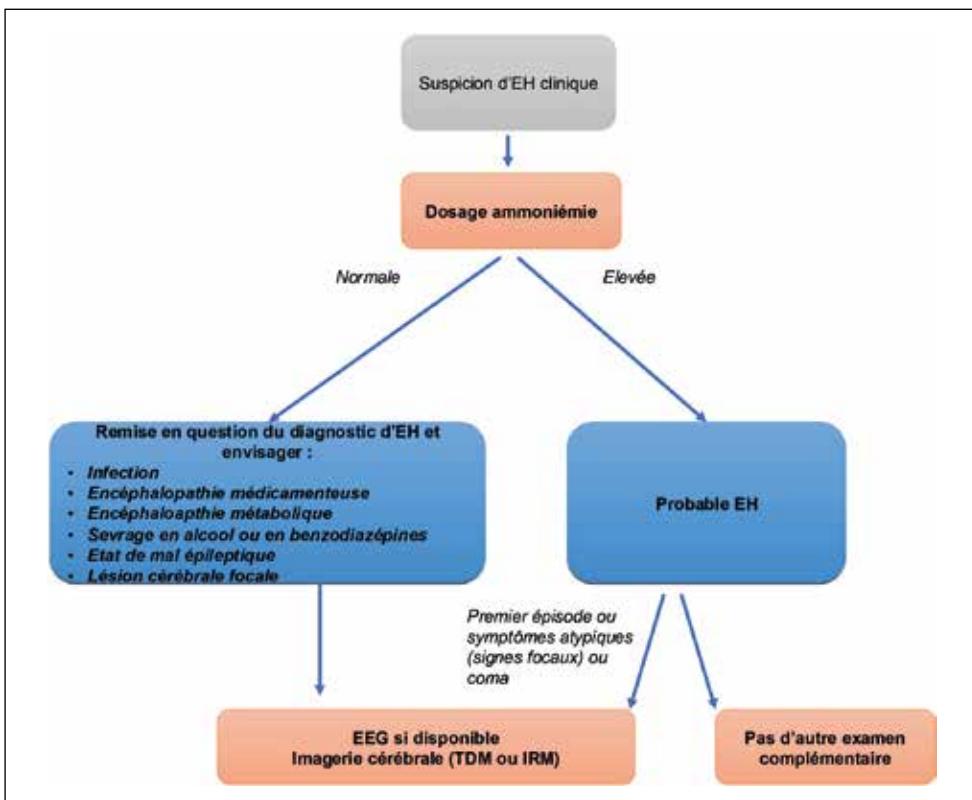
Tableau 1 : Diagnostics différentiels de l'EH clinique

	Diagnostic différentiel	Circonstances	Signes neurologiques et confirmation diagnostique	Commentaires
	Épilepsie, état de mal	Parfois lié à un sevrage en alcool ou à l'arrêt de certains médicaments, à des lésions cérébrales	Crises convulsives Parfois coma ; si non convulsivant, faire EEG	
Causes métaboliques				
	Encéphalopathie médicamenteuse	TraITEMENT par plusieurs médicaments Infection par le VIH	Dosage du médicament dans le sang	Possible même en l'absence de médicament neurotoxique
	Autres causes métaboliques (urémique ou hypercapnique ou septique hypo- ou hypernatrémie)	Insuffisance respiratoire, rénale, infection, déshydratation	Tests biologiques (urée, gaz du sang, syndrome inflammatoire biologique), Même tracé à l'EEG que l'EH (ondes lentes triphasiques)	
	Sevrage en alcool	Parfois lié à une hospitalisation	Contexte clinique Tremblements, sueurs, hallucinations, crises convulsives	TraITEMENT par benzodiazépines
	Sevrage en benzodiazépines	Parfois lié à une hospitalisation	Contexte clinique Crises convulsives Toxiques urinaires utiles	
	Encéphalopathie carentielle (Gayet-Wernicke-Korsakoff, déficit en acide folique, en vitamine B12 ou PP)	Dénutrition sévère, consommation d'alcool, maladie auto-immune, maladie hématologique ou chirurgie bariatrique, hyperémésis gravidarum	Anomalie oculomotrices, nystagmus, amnésie, fausses reconnaissances, delirium, fièvre, paresthésies Dosage vitamines Ammoniémie normale	Aggravation progressive le plus souvent, mais début aigu possible
	Myélinolyse centro ou extra pontine	Fluctuations rapides de la natrémie	Tétraparésie et/ou paralysie faciale Hypersignal FLAIR à l'IRM cérébrale (pontine ou extra-pontine, le cas échéant)	
Lésions cérébrales focales				
	Hématome sous dural ou extra dural	Chute avec traumatisme crânien	Hyperdensité à la TDM cérébrale sans IV	
	Thrombophlébite cérébrale	Thrombophilie	Obstruction d'une veine cérébrale au scanner cérébral avec IV ou à l'IRM	
	Accident vasculaire ischémique ou hémorragique	Facteurs de risque cardiovasculaires,	IRM cérébrale	
Divers				
	Leuco-encéphalopathie réversible postérieure	Immunosuppression, HTA, insuffisance rénale	Delirium, céphalées, crises convulsives, cécité corticale Œdème de la substance blanche (localisation occipitale postérieure et lobes pariétaux) à l'IRM cérébrale	
	Encéphalite auto-immune ou paranéoplasique	Contexte clinique néoplasique ou auto immun	Delirium, crises convulsives, dyskinésies de la face et de la bouche Méningite lymphocytaire Auto- anticorps spécifiques (anti-NMDA-R, anti-LGI-1, anti-Caspr-2, anti-Hu)	
	Anomalies innées du métabolisme de l'urée	Contexte familial	Ammoniémie très élevée Chromatographie des acides aminés Dosage des acides organiques urinaires ???	Ammoniémie très élevée Discordances avec des anomalies frustres du bilan hépatique

temporo spatiale, des difficultés praxiques, une évolution progressive vers l'aggravation. Dans de telles circonstances, un bilan neuropsychologique complet doit être réalisé, ainsi qu'un examen neurologique et des examens complémentaires.

Le tableau 2 résume l'ensemble des diagnostics différentiels de l'EHM. Il est important de souligner qu'il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic d'EHM. Une méthodologie a été récemment publiée par notre groupe,

Figure 3 : Démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH clinique



EH, encéphalopathie hépatique ; EEG, électroencéphalogramme ; TDM : tomodensitométrie ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

mettant en exergue qu'une évaluation multimodale grâce à un examen clinique par un neurologue et un hépatologue, un bilan neuropsychologique complet, une biologie standard, un EEG et une IRM cérébrale avec spectro-IRM permettent probablement de mieux poser le diagnostic d'EHM, mais également de chercher d'autres diagnostics de troubles neuro cognitifs, seuls ou associés à l'EHM. Ainsi, dans ce travail, le diagnostic d'EHM est retenu dans 75 % des cas, alors qu'un autre diagnostic est évoqué dans 78 % des cas (19). En outre, le diagnostic d'EHM posé par un comité d'adjudication permettait de prédire la survenue d'événements hépatiques mieux que le PHES. Bien entendu, il est difficile d'imaginer que cette méthodologie soit systématiquement exportée, mais la validité du modèle semble solide et pourrait être reproduite.

Une démarche diagnostique en cas de suspicion d'EHM est proposée figure 4. En cas de suspicion d'EHM, un traitement d'épreuve de l'EHM par lactulose peut aussi être proposé : une amélioration de la plainte neuro cognitive ou des anomalies détectées sur les tests serait un argument fort en faveur de l'EHM.

Prise en charge de l'EH clinique

La prise en charge de l'EH clinique repose sur les principes suivants : 1) l'exclusion d'un diagnostic différentiel (cf. *supra*), 2) l'évaluation de la sévérité de l'EH selon la classification de West-Haven, afin de déterminer si le patient doit être hospitalisé, et, le cas échéant, dans quel type de structure, 3) la

recherche systématique de facteurs précipitants et leur traitement, 4) un traitement empirique par hypoammonié-miant, et 5) la prévention de la récidive. Elle est résumée dans la figure 5.

Recherche systématique et traitement de tous les facteurs précipitants

Différents facteurs précipitants sont reconnus : l'hémorragie digestive, l'infection, l'insuffisance rénale, les troubles ioniques, la constipation, et l'utilisation de médicaments sédatifs. Il est important de noter que plusieurs facteurs précipitants peuvent coexister chez un même patient, et que la coexistence de plusieurs facteurs est associée à un pronostic plus sombre (20).

Hémorragie digestive

L'EH est fréquemment provoquée par une hémorragie digestive, probablement par

le biais d'une translocation bactérienne accrue. Elle est de mauvais pronostic (21).

Infection

Les patients atteints de cirrhose sont plus susceptibles que la population générale de développer des infections. Pour certains auteurs, l'inflammation systémique est même indispensable au développement de l'EH (7, 8). La prévention des infections fait partie intégrante de la prévention de l'EH, sa recherche systématique et son traitement de la prise en charge thérapeutique.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie < 130 mol/L est associée à un surrisque d'EH (22), et il existe par ailleurs une corrélation entre la sévérité de l'hyponatrémie et de l'EH. Même si les recommandations de EASL pour la prise en charge de l'ascite préconisent d'arrêter les diurétiques si la natrémie est < 125 mmol/L, d'un point de vue neurologique, il semble raisonnable de recommander de maintenir une natrémie > 130 mmol/L chez tous les patients atteints de cirrhose.

Constipation

Les patients atteints de cirrhose souffrent souvent de constipation, en raison de la présence d'ascite, de l'alimentation prolongée et d'une dysautonomie. L'EH au cours de la constipation est probablement liée à une pullulation bactérienne augmentée. Il est à noter que la constipation comme facteur précipitant de l'EH est très fréquente dans les études menées en Asie, et qu'elle est rare dans les études menées en Europe ou aux États-Unis. Une définition de la constipation n'est en effet pas consensuelle dans ces différents travaux.

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'EHM

Diagnostic différentiel	Circonstances	Signes cliniques	Examens paracliniques
Troubles neurocognitifs	Encéphalopathie carencielle (Gayet-Wernicke, Syndrome de Korsakoff, carence en vitamines B9, B12 ou PP)	Dénutrition Alcool Chirurgie bariatrique Hémopathie Pathologie auto-immune Hyperémésis	Absence de fluctuation des troubles Anomalies oculomotrices Nystagmus Fausses reconnaissances Paresthésies
	Démence vasculaire	Âge Cirrhose dysmétabolique	
	Démence liée à l'alcool	Terrain d'alcoolisme chronique	Absence de fluctuation des troubles
	Maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer ou démence fronto-temporale)	Antécédents familiaux	Aggravation progressive
	Endocrinopathie (Hashimoto, Addison) (rare)	Thyroïdite Terrain auto-immun	Réponse rapide aux corticoïdes en cas d'encéphalopathie de Hashimoto
Troubles psychiatriques	Dépression	Terrain	Diagnostic d'élimination
Toxiques	Iatrogène (opiacés, benzodiazépines)	Ordonnances antérieures	
	Alcool	Consommation d'alcool connue Contexte de sevrage	Zoopsies Hypertension artérielle Sueurs
Syndrome d'apnée du sommeil et autres troubles du sommeil		Obésité Syndrome métabolique	Céphalées Siestes durant la journée Hypercapnie
			Ammoniémie normale Polysomnographie

Médicaments

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré un lien entre l'utilisation des IPP et l'EH (23). Les IPP provoquent des altérations du microbiote intestinal. L'élimination de la barrière acide gastrique peut faciliter la dysbiose, conduisant à une prolifération bactérienne. Une autre hypothèse repose sur une interaction médicamenteuse avec la barrière hémato-encéphalique (24). Dans une série prospective récente portant sur plus de 300 patients, l'utilisation d'IPP a été associée à une EHM, une EH clinique et à une mortalité accrue chez les patients atteints de cirrhose (25). Il semble donc opportun d'évaluer régulièrement la balance bénéfice risque dans de telles situations. Les mêmes résultats sont observés avec l'utilisation de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ; plusieurs études rétrospectives suggèrent un lien entre l'EH et les benzodiazépines (26), qui doivent être considérées comme des facteurs déclenchants. De tels médicaments ne devraient donc pas être prescrits aux patients atteints de cirrhose, sauf en cas de delirium tremens ou de crises convulsives, situations dans lesquelles l'efficacité des benzodiazépines a été clairement démontrée (27).

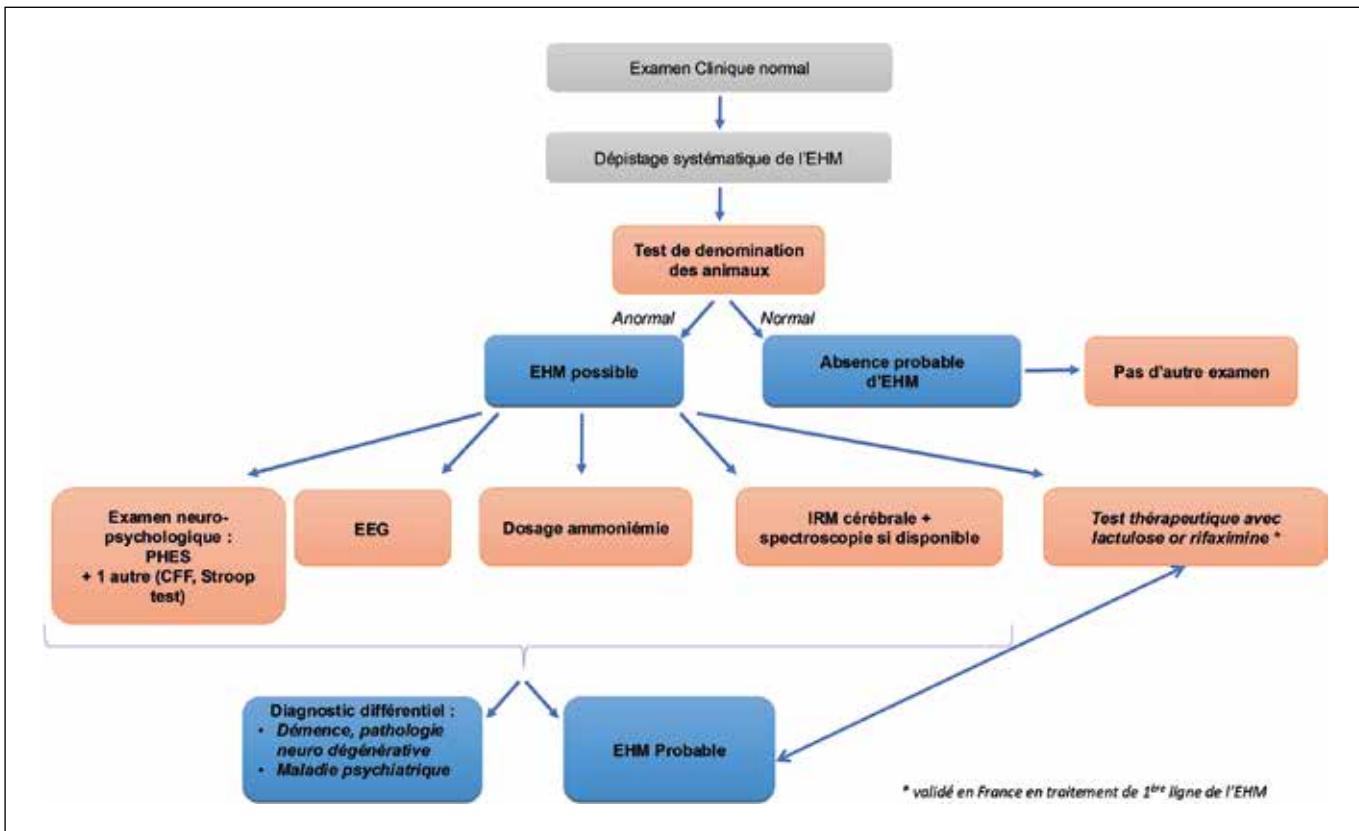
Traitement empirique par un hypoammoniémitant

Le lactulose et le lactitol sont des disaccharides non absorbables qui réduisent la production/absorption intestinale d'ammoniac par différents mécanismes (28) : 1) un effet laxatif, entraînant une diminution globale du temps de transit ; 2) une réduction du pH intraluminal, conduisant à une formation accrue de NH4+ à partir de NH3, le NH4+ n'étant pas absorbé ; et 3) une diminution des bactéries produisant de l'ammoniac. Leur utilisation est ancienne, et sûre. Cependant, le principal frein à leur utilisation reste une tolérance moyenne en raison de la survenue de diarrhée et de flatulences qui limitent souvent une bonne compliance.

Une méta-analyse incluant 31 essais contrôlés randomisés (ECR) (29) a montré que le lactulose améliorait la résolution des épisodes d'EH (RR=0,62, IC à 95 % : 0,39-0,99), ainsi que la survie (RR=0,49, 95 % IC : 0,23-1,05) par rapport au placebo/absence d'intervention.

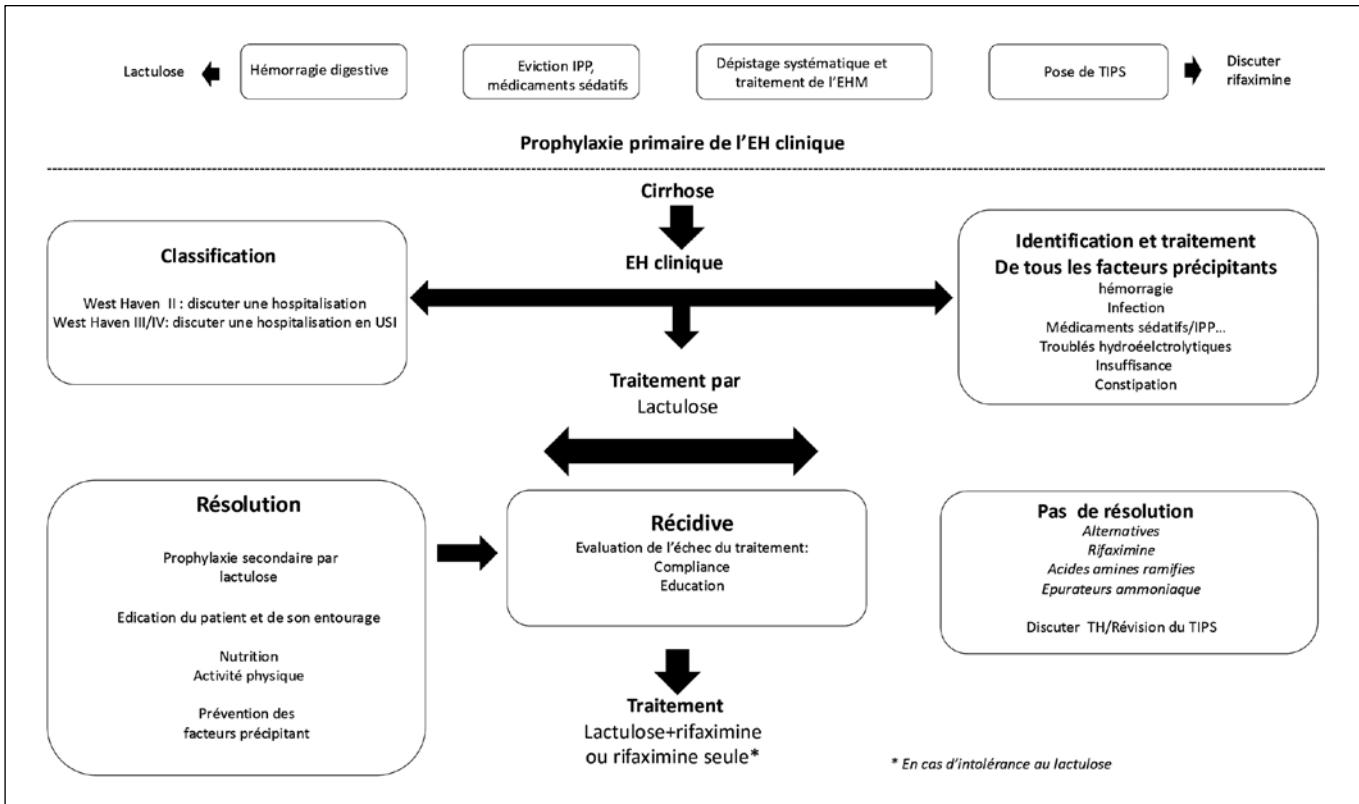
Le polyéthylène glycol (PEG) est un laxatif osmotique qui augmente l'excrétion d'ammoniac. Le PEG a été étudié dans 2 ECR seul (30) ou en association avec le lactulose (31). Le PEG était associé à une amélioration de l'EH à 24 heures, à

Figure 4 : Démarche diagnostique en cas de suspicion d'EH minime



EHM, encéphalopathie hépatique minime ; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score ; CFF, EEG, électroencéphalogramme, IRM, imagerie par résonance magnétique.

Figure 5 : Prise en charge thérapeutique de l'EH clinique



EHM, encéphalopathie hépatique ; USI, unité de soins intensifs ; IPP, inhibiteurs de la pompe à protons.

une résolution plus rapide ou à une plus grande amélioration de l'EH par rapport au placebo à 24 heures, et à une durée d'hospitalisation plus courte par rapport au lactulose seul. Néanmoins, ces ECR ont été menés sur une petite série de patients avec un suivi court.

Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique à large spectre, non absorbable, qui réduirait la production d'ammoniac en éliminant les bactéries du côlon productrices d'ammoniac. Dans une méta-analyse récente (32) comparant la rifaximine et un placebo ou le lactulose, la rifaximine améliorait la probabilité de résolution de l'EH (RR=1,34, IC à 95 % : 1,11-1,62) et la survie (RR= 0,64, IC à 95 % : 0,43-0,94). Il convient de noter que cette méta-analyse incluait des études publiées il y a plus de 15 ans portant sur moins de 65 patients. Il n'est donc pas indiqué actuellement de traiter un épisode d'EH clinique avec la rifaximine seule. Plus récemment, un ECR (33) a démontré l'efficacité de la rifaximine en association avec le lactulose par rapport au lactulose seul dans les EH de grades 2 à 4. La combinaison a montré une probabilité plus élevée d'atteindre la résolution de l'EH, une durée d'hospitalisation plus courte et une amélioration de la survie par rapport au lactulose seul. Cependant, l'utilisation de la rifaximine dans le traitement de l'EH doit être confirmée.

Flumazénil

Le flumazénil est un antagoniste spécifique des récepteurs GABA. Son efficacité a été suggérée dans plusieurs ECR et 2 méta-analyses (34, 35). Il existe dans la physiopathologie de l'EH une sécrétion de substances qui ressemblent aux benzodiazépines, ce qui explique l'efficacité du flumazénil. Dans la première méta-analyse, le flumazénil était associé à une amélioration significative de l'EH et des anomalies électroencéphalographiques, et dans la seconde méta-analyse, le flumazénil améliorait significativement la résolution de l'EH sans amélioration de la survie.

Les épurateurs de l'ammoniaque

Les épurateurs de l'ammoniaque comprennent le benzoate de sodium, le phénylbutyrate de sodium, le phénylbutyrate de glycérol et le phénylacétate d'ornithine, et sont indiqués dans les déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Les données préliminaires suggèrent qu'ils pourraient être efficaces dans l'EH (36) ; le phénylbutyrate de sodium s'est avéré efficace chez les patients atteints d'EH hospitalisés en soins intensifs en termes d'amélioration clinique et de réduction de l'ammoniémie (36). L'ornithine phénylacétate stimule l'activité de la glutamine synthétase dans les organes périphériques. Un ECR de phase IIb a comparé l'ornithine phénylacétate à un placebo dans l'EH et a suggéré une amélioration clinique chez les patients atteints d'hyperammoniémie, bien que le critère d'évaluation principal concernant tous les patients n'ait pas été atteint (37). Une étude de phase III sera menée prochainement chez des patients présentant une hyperammoniémie.

Prévention de la récidive d'EH clinique (prévention secondaire)

La prévention de l'EH clinique repose sur les disaccharides non absorbables en première intention, le lactulose ou le

lactitol, recommandé par toutes les sociétés savantes (1, 6). En effet, 2 essais ont montré que le lactulose diminuait significativement le risque de récidive de l'EH (HR=0,44, IC 95 % [0,31-0,64]) (38, 39).

La rifaximine fait également partie de l'arsenal thérapeutique : un essai incluant 299 patients, contrôlé vs. placebo, a en effet montré, chez des patients ayant déjà présenté 2 épisodes d'EH clinique résolutifs, que la rifaximine diminuait significativement (plus de 50 %) le risque de 3^e récidive. Dans ce travail, 90 % des patients étaient sous lactulose. Il est donc recommandé de prescrire la rifaximine en prophylaxie chez des patients ayant déjà présenté 2 épisodes d'EH, en association avec le lactulose, ou seule en cas d'intolérance (40).

Prévention primaire de l'EH clinique

La prévention primaire de l'EH repose sur la prévention de facteurs de risque. Ainsi, le dépistage de l'EHM et son traitement font partie intégrante de la prévention de l'EH. De plus, il convient d'éviter de prescrire chez ces patients des médicaments associés à un plus fort risque d'EH (IPP, benzodiazépines). Enfin, une prophylaxie primaire systématique doit être mise en place au cours de l'hémorragie digestive : en effet, dans cette situation clinique, le lactulose permet de diminuer la probabilité de développer une EH. Ces éléments sont résumés figure 3.

Traitement de l'EHM

Le traitement de l'EHM doit être systématique car il permet de diminuer l'incidence de l'EH clinique. Les disaccharides non absorbables doivent être utilisés en première intention, dont l'efficacité a été montrée dans 3 méta-analyses : ils améliorent les fonctions cognitives par rapport au placebo (41-43). L'intérêt de la rifaximine a été évaluée dans différents essais randomisés : elle améliore la conduite automobile, la qualité de vie et les performances cognitives par rapport au placebo, avec une bonne tolérance (44). L'AMM de la rifaximine n'a pas été obtenue dans cette indication, mais il semble raisonnable de proposer ce traitement en l'absence d'alternative thérapeutique.

Autres traitements de l'EH

Dans la prise en charge non médicamenteuses de l'EH, on peut citer 2 éléments simples à mettre en œuvre : la lutte contre la sarcopénie, et l'éducation thérapeutique. En effet, la sarcopénie est fréquente chez les patients atteints de cirrhose et de nombreux travaux montrent que ces patients sont plus à risque de développer une EH. Cela tient au fait qu'une partie de la détoxicification de l'ammoniaque est faite par de la glutamine synthétase musculaire, dont le fonctionnement est altéré en cas de sarcopénie. À l'heure actuelle, aucun travail n'a mis en évidence le fait que la correction de la sarcopénie permettait de d'améliorer une

EH ou de diminuer le risque de récidive. Ainsi, au cours de l'EH, les recommandations nutritionnelles sont les mêmes que celles qui sont émises au cours de la cirrhose (45) : apports journaliers de 35-40 kcal/kg/jour et 1,2 à 1,5 g/kg/jour de protéines, associés à une activité physique.

Concernant l'éducation thérapeutique, aucun travail n'a fait la preuve de son efficacité à ce jour, mais il semble logique de proposer ce genre de programme à des patients ayant une pathologie lourde, et ce, en présence de l'aïdant accompagnant.

Situations particulières

EH et TIPS

L'incidence de l'EH après pose de TIPS peut varier entre 35 et 50 %, et dépend de l'indication du TIPS. Elle est plus élevée après TIPS de sauvetage ou TIPS pré-emptif.

En situation élective (TIPS pour ascite ou en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive)

Des outils permettant de pronostiquer la survenue de l'EH manquent encore, même si des facteurs de risque d'EH après TIPS électifs ont été bien décrits : un âge élevé, une insuffisance hépatique avancée, l'antécédent d'EH, l'EHM, la sarcopénie, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, et le gradient de pression bas après pose de TIPS sont significativement associés à un plus fort risque d'EH après TIPS. Par ailleurs, dans toutes les séries publiées, l'EH au moment de la pose du TIPS était considérée comme une contre-indication absolue. L'EH clinique doit donc être recherchée le jour de la pose d'un TIPS, et pour l'annuler le cas échéant.

De façon plus générale, le TIPS améliore la survie et la survie d'une décompensation ultérieure, et de fait, la balance bénéfice/risque mérite d'être étudiée au cas par cas, en fonction des différents facteurs de risque d'EH après TIPS. Le mieux est probablement de mettre en place une réunion pluridisciplinaire, au cours de laquelle toutes les options thérapeutiques seront discutées (TIPS, TH, etc.) chez les candidats à la pose d'un TIPS.

La prophylaxie de l'EH avant TIPS est maintenant recommandée par toutes les sociétés savantes. En effet, un essai randomisé contrôlé incluant 174 patients a montré que le traitement par rifaximine, administré 15 jours avant la pose du TIPS et poursuivi 6 mois après permettait de diminuer de moitié la probabilité de développer une EH, par rapport au placebo (46).

En situation urgente : TIPS de sauvetage ou TIPS pré-emptif

Dans la situation clinique précise de l'hémorragie digestive nécessitant un traitement pas pose de TIPS, soit en situation de sauvetage ou pré-emptive, l'EH est souvent favorisée par l'hémorragie elle-même. Le risque d'EH, et en particulier les facteurs de risque d'EH après pose de TIPS urgent ont été beaucoup moins bien décrits qu'en situation élective. Pour un TIPS de sauvetage, il est classique de considérer que le TIPS est une urgence absolue et qu'il n'existe pas de contre-indication vis à vis du risque d'EH post TIPS. Dans la

situation précise des patients à haut risque de récidive, il a été montré que l'EH était un facteur de mauvais pronostic et que la pose d'un TIPS préemptif améliorait le pronostic et n'augmentait pas le risque d'EH (47). Ainsi, en situation urgente, l'EH clinique ne doit jamais être considérée comme une contre-indication à la pose d'un TIPS.

EH et transplantation hépatique

Les enjeux de l'EH en cas de transplantation hépatique (TH) reposent sur plusieurs aspects, en ayant en tête que s'il est décidé de greffer un patient atteint d'EH, le postulat selon lequel l'EH régresse après TH est admis que la TH soit réalisée chez un patient avec EH ou que la raison de la TH soit une EH réfractaire.

Dans la perspective de la TH, il est primordial d'éliminer les diagnostics différentiels, en particulier un trouble neuro-dégénératif dont il est illusoire de penser qu'il régressera après la TH. Ceci est encore plus vrai lorsqu'il est décidé de greffer un patient pour la seule indication d'EH réfractaire. Dans ces situations, il est important de réaliser le bilan para clinique qui permettra d'éliminer les diagnostics différentiels évoqués dans cette mise au point.

Références

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol 2022 Sep;77(3):807-824.
2. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S, et al. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Multicenter Study. Am J Gastroenterol. 2023 Dec 1;118(12):2191-2200.
3. Gairing SJ, Mangini C, Zarantonello L, Gioia S, Nielsen EJ, Danneberg S, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with a higher risk of overt hepatic encephalopathy and poorer survival. J Intern Med. 2024 Mar;295(3):331-345.
4. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. Am J Gastroenterol. 2008;103(11):2738-46.
5. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. Hepatology. 2010;51(5):1675-82.
6. Larrue H, Allaix M, Weil-Verhoeven D, Barge S, Thabut D, Payance A, et al. French guidelines on TIPS : Indications and modalities. Liver Int. 2024; doi.org/10.1111/liv.15976.
7. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, et al. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol. 2004;40(2):247-54.
8. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, et al. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2007;22(1):125-38.
9. Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. Intensive Care Med. 2018;44(2):231-4.
10. Bouzbib C, El Mourabit H, Wendum D, Lasnier E, Mouri S, Housset C, et al. ATP-binding cassette transporters expression in rats with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Nov;46(9):101784.

11. Schaefer A, Journaux M, Mourabit HE, Mouri S, Wendum D, Lasnier E, et al. A systemic mechanism of increased transendothelial migration of leukocytes through the blood-brain barrier in hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Mar;46(3):101801.
12. Romero-Gómez M. Phosphate-activated glutaminase activity is enhanced in brain, intestine and kidneys of rats following portal-caval anastomosis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(15):2406
13. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal Neurological Signs in Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients: An Underestimated Entity? *American Journal of Gastroenterology*. 2001 Feb;96(2):515-8.
14. 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.
15. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982-994.
16. Rudler M, Marois C, Weiss N, Thabut D, Navarro V, Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS). Status epilepticus in patients with cirrhosis: How to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure*. 2017;45:192-7.
17. Rudler M, de Matharel M, Bouzbib C, SMouri S, Kheloufi L, Weiss N, et al. Multiple concomitant precipitating factors of hepatic encephalopathy are associated with a poor prognosis in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *UEG journal* 2024, sous presse.
18. Rudler M, Weiss N, Perlberg V, Mallet M, Tripone S, Valabregue R, et al. Combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy to predict neurological outcome before transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(8):863-74.
19. Sultanik P, Khelouf L, Leproux A, Bouzbib C, Mouri S, Santiago A, et al. Other causes of neurocognitive impairment than covert hepatic encephalopathy (CHE) are very frequent, either alone, or associated with CHE, in cirrhotic patients with cognitive complaints. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60 (6): 749-764.
20. Groenbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalization for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 16.
21. Rudler M, Bureau C, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallat A, et al. Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding.
22. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1382-9.
23. Chia-Fen Tsai, Mu-Hong Chen, Yen-Po Wang, Chi-Jen Chu, Yi-Hsiang Huang Han-Chieh Lin, et al. *Gastroenterology* 2017; 152 : 134-141.
24. Assaraf J, Weiss N, Thabut D. Proton Pump Inhibitor Administration Triggers Encephalopathy in Cirrhotic Patients by Modulating Blood-Brain Barrier Drug Transport. *Gastroenterology*. 2017;152(8):2077.
25. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(2):640-649.
26. Benzodiazepine-associated hepatic encephalopathy significantly increased healthcare utilization and medical costs of Chinese cirrhotic patients: 7-year experience. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59:1603-16.
27. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD005063.
28. Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(4):433-6.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 ; 64:908-22.
30. Naderian M, Akbari H, Saeedi M, et al. Polyethylene Glycol and Lactulose versus Lactulose Alone in the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017 ; 9:12-19.
31. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174:1727-33.
32. Kimer N, Krag A, Moller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40:123-32.
33. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108:1458-63.
34. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16:361-72.
35. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, et al. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 8: Cd002798.
36. Weiss N, Tripone S, Lodey M, Guiller E, Junot H, Monneret D, et al. Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Apr;32(2):209-215.
37. Safadi R, Rahimi RS, Thabut D, Bajaj JS, Ram Bhamidimarri K, Pyrsopoulos N, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of L-ornithine phenylacetate in overt hepatic encephalopathy and the effect of plasma ammonia concentration reduction on clinical outcomes. *Clin Transl Sci*. 2022 Jun;15(6):1449-1459.
38. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1043-50.
39. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):885-91, 891.e1.
40. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
41. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3):908-22.
42. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4:CD003044. doi: 10.1002/14651858.CD003044.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 06;(5):CD003044.
43. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;2016(5):CD003044.
44. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164-71.
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193.

- 46.** Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alterocche L, Dharancy S, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2021;174(5):633–40.
- 47.** Rudler M, Hernández-Gea V, Procopet BD, Giráldez A, Amitrano L, Villanueva C, et al. Hepatic encephalopathy is not a contraindication to pre-emptive TIPS in high-risk patients with cirrhosis with variceal bleeding. Gut. 2023;72(4):749–58.

5

Les cinq points forts

- Les signes fortement évocateurs d'encéphalopathie hépatique (EH) clinique (ralentissement psychomoteur, désorientation temporo-spatiale, astérixis et inversion du cycle nycthéméral) doivent être recherchés chez tous les patients atteints de cirrhose.
- Le dépistage de l'EH minime à l'aide du test de dénomination des animaux doit être systématique chez tous les patients atteints de cirrhose.
- Après élimination des diagnostics différentiels, le traitement de l'EH clinique comporte la gestion de tous les facteurs précipitants éventuels et la prescription de médicaments hypo-ammoniémiants.
- La prophylaxie primaire de l'EH repose sur la prévention des facteurs précipitants, la recherche et le traitement par lactulose de l'EH minime et l'administration systématique de lactulose après hémorragie digestive.
- Le lactulose est le traitement de première intention de la prévention secondaire de l'EH. Un traitement par rifaximine, en association ou seul en cas d'intolérance au lactulose, doit être proposé après 2 épisodes d'EH clinique.

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)

→ Colites aigues graves bactériennes en l'absence d'immunodépression

Nicolas BENECH (Lyon)

1 seule réponse exacte

● Question 1

Quel pathogène n'est pas associé à une colite aiguë grave de l'immunocompétent ?

- A. *Campylobacter spp.*
- B. *Shigella spp.*
- C. *Salmonella enterica non typhi.*
- D. *Clostridioides difficile.*
- E. *Escherichia coli* entéro-toxinogène.

● Question 2

Quel traitement antibiotique de première intention prescrire en cas d'infection à *C.difficile* sévère non compliquée ?

1 seule réponse exacte

- A. Métronidazole intra-veineux.
- B. Vancomycine intra-veineux.
- C. Métronidazole per os.
- D. Fidaxomicine per os.
- E. Tigécycline intra-veineux.

● Question 3

Quel traitement a montré son efficacité en alternative à la colectomie dans les formes d'infection à *C.difficile* sévère-compliquée réfractaire ?

1 seule réponse exacte

- A. Le bezlotoxumab.
- B. L'association fidaxomicine – métronidazole.
- C. L'association vancomycine – métronidazole.
- D. La transplantation de microbiote fécal.
- E. La tigécycline.

→ Hernies hiatales : diagnostic, complications et place de la chirurgie

Régis FARA (Marseille)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Concernant la hernie hiatale de type I :

- A. Elle est toujours asymptomatique.
- B. Elle est responsable d'un risque élevé de volvulus gastrique.
- C. Elle est la plus fréquente et souvent associée au reflux gastro-œsophagien.
- D. Elle nécessite systématiquement un traitement chirurgical.
- E. Elle n'affecte jamais la jonction œsogastrique.

● Question 2

Parmi les types de hernies hiatales suivants, lequel est particulièrement à risque de complication aiguë comme l'étranglement ou le volvulus gastrique ?

- A. Type I (glissement).
- B. Type II (roulement).
- C. Type I et II à égalité.
- D. Type I seulement en cas de brachy-œsophage.
- E. Type III exclusivement.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

En ce qui concerne le diagnostic de la hernie hiatale, quel examen est considéré comme la référence morphologique la plus précise pour confirmer l'existence et le type de hernie ?

- A. L'endoscopie œsogastroduodénale (EGD).
- B. La pH-métrie de 24 heures.
- C. Le transit baryté (TOGD).
- D. La manométrie œsophagienne.
- E. Le scanner thoraco-abdominal.

1 seule
réponse
exacte

→ **Pathologies de la vésicule biliaire hors lithiasse : cholécystite alithiasique, polypes, cancer**

Jean-Christophe VALATS (Montpellier)

1 seule réponse exacte

● **Question 1**

Concernant les polypes de la vésicule biliaire :

- A. On différencie les vrais polypes des pseudopolypes. Les vrais polypes sont les plus fréquents.
- B. En échographie transpariétaire, les polypes adénomateux de vésicule biliaire sont souvent à l'origine d'artefact en queue de comète.
- C. Les patients atteints de cholangite sclérosante primitive sont plus à risque d'adénome vésiculaire. Une cholécystectomie doit être discutée en cas de polypes de plus de 6 mm.
- D. L'écho endoscopie est l'exploration la plus sensible pour le diagnostic des polypes vésiculaires ; cet examen apporte un bénéfice net pour différencier les vrais polypes des pseudo polypes.
- E. Après le diagnostic fortuit d'un polype de la vésicule biliaire de moins de 5 mm, un suivi annuel est proposé pendant 2 ans.

● **Question 2**

Concernant le cancer de la vésicule biliaire :

- A. Le cancer de la vésicule biliaire peut être diagnostiqué de manière fortuite.
- B. Il existe une nette prédominance chez la femme.
- C. Lorsqu'une tumeur superficielle Tis ou T1 est diagnostiquée fortuitement sur une pièce de cholécystectomie, une résection chirurgicale du lit vésiculaire est indiquée.
- D. Cette tumeur est plus rare dans les pays où les populations ont des hauts revenus.
- E. Le pronostic est mauvais car cette tumeur est souvent diagnostiquée à un stade avancé.

1 seule réponse fausse

● **Question 3**

Quelle est l'affirmation exacte concernant la cholécystite alithiasique :

- A. Après cholécystectomie la mortalité péri-opératoire est comparable à celle observée après chirurgie pour cholécystite lithiasique.
- B. Le drainage vésiculaire par mise en place d'une prothèse d'apposition est contre indiqué dans cette situation du fait des phénomènes ischémiques dans la paroi vésiculaire.
- C. Les cholécystites aiguës gangréneuses sont moins fréquentes en cas de cholécystite aiguë alithiasique.
- D. La cholécystite aiguë alithiasique doit être traitée préférentiellement en laparotomie.
- E. Après traitement conservateur de la vésicule biliaire, le taux de récidive de cholécystite aiguë est moins fréquent en cas de cholécystite alithiasique.

1 seule réponse exacte

→ Prise en charge de l'halitose : quelle place pour le gastro-entérologue ?

Antoine de LEUSSE (Lyon)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Parmi les affirmations concernant l'halitose :

- A. L'halitose est en lien avec une origine buccale dans la moitié des cas.
- B. Il est recommandé de rechercher une infection à *Helicobacter pylori* en cas d'halitose d'origine extra buccale isolée.
- C. Il est recommandé de réaliser une endoscopie œsogastroduodénale lorsque l'halitose est associée à un reflux gastro œsophagien.
- D. L'un des mécanismes de l'halitose d'origine digestive est l'absorption digestive de composés sulfurés volatils avec élimination alvéolaire.
- E. Les composés sulfurés volatils sont normalement absents dans l'air expiré.

● Question 2

Parmi les affirmations concernant l'halitose :

- A. La chromatographie en phase gazeuse est une technique rapide mais peu sensible.
- B. Le test organoleptique est l'étape initiale de confirmation du diagnostic d'halitose.
- C. L'halimètre est une technique adaptée au diagnostic de l'halitose de cause extra orale.
- D. Les techniques diagnostiques objectives sont fréquemment disponibles chez les dentistes libéraux.
- E. Le test BANA de Loesche est une technique subjective adaptée au diagnostic de l'halitose d'origine digestive.

1 seule
réponse
exacte

● Question 3

Parmi les affirmations concernant l'halitose :

- A. La pseudo halitose relève d'une prise en charge psychologique.
- B. Les IPP sont une cause reconnue d'halitose.
- C. La prescription de probiotique est recommandée dans la prise en charge de l'halitose.
- D. Au cours des maladies inflammatoires chronique de l'intestin, l'halitose est principalement liée à la présence de lésions buccales induites.
- E. La prescription de bains de bouche antiseptiques quotidiens est recommandée en cas d'halitose.

1 seule
réponse
exacte

→ Constipation chronique de l'adulte : quand évoquer les causes digestives rares

Francisca JOLY (Clichy-la-Garenne)

1 seule
réponse
exacte

● Question 1

Concernant la pseudo-obstruction intestinal chronique (POIC) :

- A. Le rôle principal de l'endoscopie est de faire le diagnostic histologique par la réalisation de biopsies muqueuses au niveau duodénal.
- B. Les causes secondaires de POIC chez l'adulte représentent environ 1/3 des causes.
- C. La manométrie du grêle peut permettre de différencier les formes myogènes des formes neuropathiques.
- D. Le lavement baryté est un examen radiologique de première intention pour objectiver la dilatation des segments intestinaux.

● Question 2

Concernant l'inertie colique :

1 seule
réponse
exacte

- A. La chirurgie par colectomie partielle est préalable comme test thérapeutique et diagnostique avant une colectomie totale.
- B. En cas d'indication chirurgicale, l'iléostomie terminale est à proposer en première intention.
- C. La stimulation nerveuse sacrée a montré une efficacité dans plus d'un cas sur 2.
- D. En cas de traitement chirurgical, la colectomie avec anastomose iléo-rectale sera proposée.

● Question 3

Concernant la maladie de Hirschsprung :

1 seule
réponse
exacte

- A. Il s'agit d'une maladie rare héréditaire avec une prédominance féminine.
- B. Il s'agit d'une constipation chronique sévère très ancienne remontant à l'âge pédiatrique, une exonération possible qu'après utilisation de suppositoires ou lavements, une réponse pauvre aux traitements par voie orale.
- C. Une manométrie anorectale réalisée chez l'adulte permet d'orienter le diagnostic par l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur.
- D. Le diagnostic histologique nécessite une biopsie muqueuse per endoscopique au niveau du rectum.



Colites aiguës graves bactériennes en l'absence d'immunodépression

 Nicolas BENECH

 Service d'Hépato-gastroentérologie - Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse 69004 LYON (France)
 nicolas.benech@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales bactéries à potentiel pathogène et leur épidémiologie
- Connaître les critères de gravité
- Connaître le bilan à réaliser devant une colite aiguë grave
- Connaître la prise en charge thérapeutique et ses mesures complémentaires (Isolement -DO)
- Connaître les complications des colites aiguës graves

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant : Ferring Pharmaceuticals ; Tillots pharma ; Frais de voyage : Tillots pharma

MOTS-CLÉS

Iléocolites infectieuses ; colite à *Clostridioides difficile* ; colite aiguë sévère

ABRÉVIATIONS

BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes
 BMR : Bactéries Multi-Résistantes
 BU : Bandelette urinaire
 CMV : Cytomégalovirus
 ECBU : Examen cytobactériologique des Urines
 ICD : Infection à *Clostridioides difficile*
 MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
 RCH : Rectocolite hémorragique
 TIAC : Toxi-infection alimentaire collective
 TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

Introduction

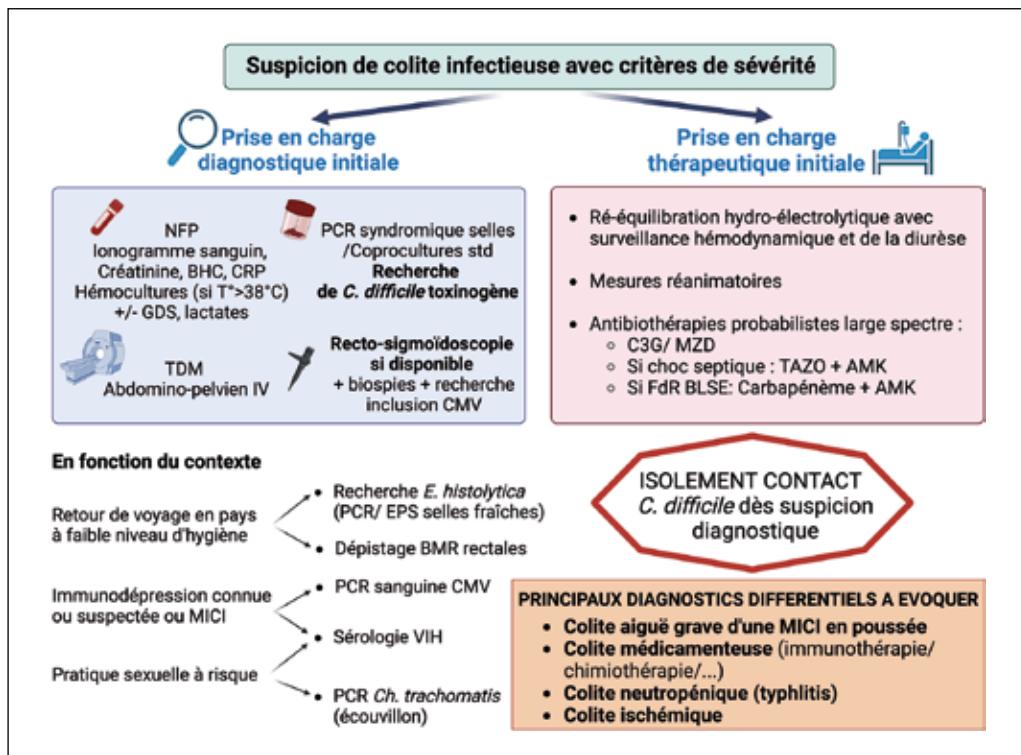
En dehors de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD ; cf. *infra*), les critères de sévérité d'une iléocolite infectieuse reposent sur les critères cliniques habituels de sévérité d'une infection avec la présence de signe de sepsis (score de quick SOFA ≥ 2 , tableau 1) (1), de signes de gravité biologiques (troubles hydroélectrolytiques et insuffisance rénale aiguë), des signes de complication chirurgicale ou pré-chirurgicale clinique (défense, contracture) ou radiologiques (colectasie $\geq 5,5$ cm quel que soit la portion colique, pneumatose pariétale, aéroportie, perforation, amincissement ou défaut de rehaussement de la paroi colique, épanchement intra-abdominal abondant). La prise en charge diagnostique infectieuse initiale repose sur la recherche systématique de pathogènes dans les selles à l'aide de

Tableau 1 : Score de quick SOFA. Un score ≥ 2 est associé à une mortalité hospitalière $\geq 10\%$

Paramètres cliniques	Score
Pression Artérielle ≤ 100 mmHg	1
Fréquence respiratoire $\geq 22/\text{min}$	1
Altération de la conscience (Glasgow score ≤ 14)	1

méthode moléculaire de PCR syndromique si disponible, de résultats plus rapides et plus sensibles que les coprocultures standards qui nécessitent au moins 5 jours de culture. Le diagnostic différentiel principal est une colite aiguë grave survenant dans le cadre d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) dont le diagnostic sera à recher-

Figure 1 : Prise en charge initiale dans la cadre d'une suspicion de colite infectieuse avec critères de sévérité



AMK : amikacine ; BHC : bilan hépatique complet ; C3G : céphalosporine de 3^e génération ; CMV : Cytomégavirus ; CRP : protéine-c-réactive ; GDS : gaz du sang ; MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinal ; MZD : métronidazole ; TAZ : pipéracilline/tazobactam. Fait avec Biorender.

cher à l'aide d'une recto-sigmoïdoscopie et la réalisation de biopsies à la recherche d'inclusion à CMV et de signes histologiques d'inflammation chronique. En particulier, une distorsion des cryptes ou un infiltrat lympho-plasmocytaire ne sont pas observés dans le cadre d'une colite aiguë infectieuse isolée et doit orienter vers le diagnostic de MICI (2). Les autres diagnostics différentiels sont à évoquer en fonction du contexte (neutropénie ou traitement médicamenteux spécifique, **figure 1**).

Une fièvre élevée ($> 38,5^\circ\text{C}$) et un début brutal doivent faire évoquer une cause infectieuse (3).

Épidémiologie des iléo-colites infectieuses sévères

Les iléo-colites sévères purement infectieuses chez l'immunocompétent restent un événement clinique peu fréquent en France. Leur épidémiologie reprend les principales causes virales et bactériennes d'entérocolites infectieuses (**tableau 2**) (4). Il n'existe pas de registre spécifique intégrant l'ensemble des pathogènes responsables de ce type de pathologie mais en reprenant les statistiques des colites infectieuses les plus fréquentes à partir des données agrégées des différents CNR correspondants (*Campylobacter*, *C. difficile*, *Salmonella*, *E. coli* productrice de Shiga-toxin, *Shigella*, *Yersinia* spp), on peut estimer un ordre de grandeur des colites infectieuses sévères, c'est-à-dire avec nécessité d'hospitalisation, de l'ordre de

15 000 cas/an en France (**tableau 2**) (5). On peut mettre ce nombre en perspective avec l'incidence classiquement décrite des colites aiguës graves survenant dans un contexte de MICI estimée de l'ordre de 10 à 15 % dans la rectocolite hémorragique (RCH) pour 80 000 patients en France. La mortalité des colites infectieuses bactériennes reste toutefois très faible avec moins de 4 000 décès par an en Europe pour ICD et moins de 200 décès pour colite bactérienne hors ICD par an en France.

Les colites à CMV en dehors d'un contexte connu d'immunodépression ou de MICI restent extrêmement rares et les cas décrits chez l'immunocompétent surviennent essentiellement dans un contexte que l'on pourrait qualifier « d'immunodépression fonctionnelle » chez des patients âgés

comorbides hospitalisés ou en réanimation (6). Pour le gastroentérologue, le diagnostic de colite à CMV doit surtout être évoqué systématiquement dans un contexte de RCH en poussée sévère réfractaire aux corticoïdes (7).

Enfin, la colite à *Klebsiella oxytoca* est une entité rare mais qu'il convient d'évoquer dans un contexte de colite hémorragique survenant dans les suites d'un traitement antibiotique notamment par amoxicilline ou pristinamycine. Elle serait à l'origine de 50 à 80 % des cas de colites hémorragiques *C. difficile* négatives après antibiotiques (8). La recherche de *K. oxytoca* ne se fait pas sur les coprocultures standards ou par PCR syndromique et n'est pas systématiquement réalisée par les laboratoires de biologie. Sa recherche doit donc faire l'objet d'une demande spécifique au moment de l'envoi du prélèvement de selles pour une mise en culture sur milieu spécifique. Le traitement de *K. oxytoca* sera alors orienté suivant les résultats de l'antibiogramme et repose en première intention sur l'utilisation des céphalosporines de 3^e génération et l'arrêt si possible des autres traitements antibiotiques favorisant.

Chez les patients au retour de voyage en pays tropical ou à faible niveau d'hygiène, la recherche d'*Entamoeba histolytica* devra également être réalisée en particulier dans un contexte de syndrome dysentérique avec diarrhée glairo-sanglante sans fièvre associée. Les formes graves d'amoebose intestinale surviennent essentiellement chez le sujet de plus de 60 ans. La recherche peut se faire par PCR spécifique ou examen direct des selles fraîchement émises (< 4 h) pour identifier les formes végétatives hématophages (non kystiques). Il n'est toutefois pas possible de différencier les kystes d'*Entamoeba*

histolytica de ceux d'*Entamoeba dispar* qui est non pathogène. Comme pour tout examen parasitologique des selles, un examen négatif ne suffit pas et il faut, dans l'idéal, réaliser

l'examen 3 jours non consécutifs sur un intervalle maximal de 10 jours (source BioBook - Hospices Civils de Lyon).

Tableau 2 : Principaux pathogènes impliqués dans les formes sévères d'iléocolites infectieuses et leurs traitements

Bactéries	Nombre d'hospitalisation estimée/ an	Contexte	Traitement de 1 ^{re} intention après documentation	Mesures associées
<i>Campylobacter spp</i>	~6900*	Contamination alimentaire. Epidémie estivale (Juillet-Août-Septembre)	AZT 500mg/jour - 3 jours – (<2% de résistance sauf pour <i>C. coli</i> aux alentours de 7%) Si hospitalisation : AMOX/Ac. CLAV 1g/8h (>1% de résistance)	DO si TIAC associée
<i>Clostridioides difficile</i>	~6800**	TOUT contexte	FIDAXOMICINE 200mg/12h ou VANCOMYCINE per os 125mg/6h Si ICD sévère-compliquée : Vancomycine per os 500Mg/6h + lavement vancomycine 500mg/100mL /6h +/- ajout MZD IV 500mg/8h ou TIGECYCLINE IV 50mg/12h (dose de charge 100mg)	Isolement précautions contact spécifiques <i>C. difficile</i> (cf texte). Signalement au CCLIN et à l'ARS de tout cas sévère d'ICD nosocomiale et de tous cas groupés ou épidémie
<i>Salmonella enterica non typhi</i>	~4400*	Contamination alimentaire. Epidémie estivale (Juillet à Octobre)	AZT 500mg/jour – 3 jours (<1% de résistance) Si hospitalisation : C3G - 7 jours	DO si TIAC associée Isolement précautions contact si hospitalisation
<i>E. coli</i> productrice de Shiga-Toxine	~510*	Contamination alimentaire. Syndrome dysentérique – Syndrome hémolytique et urémique notamment chez l'enfant	Indication discutée – Possibilité de traiter par AZT 500mg/ jour – 3jours	DO si TIAC associée Isolement précautions contact si hospitalisation
<i>Shigella spp</i>	~250*	Transmission inter-humaine par transmission oro-fécale – incluant des pratiques sexuelles à risque	AZT 500mg/jour – 3 jours Si hospitalisation : C3G – et à orienter selon l'antibiogramme du fait de l'émergence de souches multi-résistantes – 7 jours	DO si TIAC associée Isolement précautions contact si hospitalisation
<i>Yersinia spp</i>	~220*	Contamination alimentaire ou par contact avec animaux infectés (porcs+++)	Oflaxacine 200mg/12h – 7 jours Alternative : Doxycycline 100mg/12h – 7 jours En cas de forme sévère : C3G +/- GENTA – 7 jours	DO si TIAC associée
<i>Klebsiella oxytoca</i>	NC	Traitemet antibiotique en cours ou récent (amoxicilline, pristinamycine+++) – Tableau de colite hémorragique	Arrêt de l'antibiothérapie en cours si possible C3G – 7 jours	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	NC	Retour de voyage en zone de faible niveau d'hygiène Syndrome dysentérique avec diarrhée glairo-sanglante sans fièvre	Métronidazole 500mg per os /8h - 7 jours + amoebicide de contact : sulfate de paromomycine 25mg/kg/jour en trois prises lors des repas – 10 jours	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	NC	Rectite principalement en contexte de pratique sexuelle à risque	Doxycycline 100mg/12h pendant 7 jours	Dépistage des partenaires et des autres IST
<i>Cytomégalovirus</i>	NC	RCH réfractaire à la corticothérapie Immunodépression ou réanimation	Ganciclovir IV 5mg/kg/12h 14-21 jours avec relai per os possible (valganciclovir 900mg/12h	-

A AMOX/ Ac. CLAV : amoxicilline/acide clavulanique ; AZT : azithromycine ; C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération ; CCLIN : Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales ; CIP : ciprofloxacine ; FQ : fluoroquinolones ; GENTA : gentamicine ; IST : infections sexuellement transmissibles ; MZD : métronidazole ; NC : Non connu ; TIAC : toxi-infection alimentaire collective. A partir de : www.ePOPI.fr.

* Estimation période 2008-13 (dernières estimations disponibles en France) ; ** Estimation Rapport HAS 2016 - Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile*. Source : (17) ; (18) ; (19).

Bilan initial en cas de colite grave présumée infectieuse

En cas de colite aiguë avec élément de sévérité clinique, biologique ou radiologique se présentant au service d'accueil des urgences, on recherchera une immunodépression en particulier une neutropénie, un terrain de MCI connu, et des facteurs de risque épidémiologiques spécifiques orientant vers un pathogène particulier : voyage à l'étranger, contexte de prise alimentaire ou conduite sexuelle à risque, contexte de contagion ou de toxi-infection alimentaire collective (TIAC ; ≥ 2 cas groupés d'une symptomatologie similaire, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire) ou de prise d'antibiotique récente. La démarche diagnostique et thérapeutique initiale est résumée **figure 1**.

Le bilan paraclinique initial devra comporter au minimum :

Un bilan étiologique :

- une recherche de pathogènes dans les selles par PCR syndromique ou coprocultures standards selon la technique disponible ;
- une recherche associée **systématique** même en l'absence de facteur de risque identifié de *Clostridioides difficile* toxinogène.

En cas de fièvre : une hémoculture aérobie et anaérobie+ Bandelette Urinaire+/- ECBU pour la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'une complication de la diarrhée.

Un bilan du retentissement : Numération Formule Sanguine, ionogramme sanguin, créatinine, protéine-C-réactive. Gaz du sang et lactates artériels en cas de signe de mauvaise tolérance hémodynamique ou qSOFA≥2.

Un examen morphologique :

- tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste à la recherche d'une complication chirurgicale en particulier en cas d'anomalie de la palpation abdominale ou choc septique.
- Si possible : recto-sigmoïdoscopie + biopsies pour examen histologique avec recherche d'inclusion CMV. La PCR CMV sur biopsie reste d'interprétation non consensuelle et l'examen histologique doit être privilégié pour orienter la décision de débuter un traitement antiviral.

Suivant le contexte :

- Retour de voyage en pays tropical :
 - Examen parasitologique à la recherche d'*Entamoeba histolytica*
 - Dépistage de BMR/BHRe rectal
- Immunodépression suspectée ou MCI : PCR CMV sanguine
- Contexte de pratique sexuelle anale à risque :
 - PCR *Chlamydiae trachomatis*
 - Sérologie VIH

En France, près de 30 % des cas d'ICD surviennent dorénavant en dehors de tout facteur de risque d'ICD et de manière

communautaire. Cela implique de rechercher de manière systématique une ICD dans un contexte de diarrhée aiguë prolongée ou avec des éléments de sévérité même en l'absence de prise d'antibiotiques récente ou d'hospitalisation.

Le diagnostic d'ICD en 2024 en France est centré sur la recherche par PCR de la toxine B dans les selles. En cas de positivité, le diagnostic d'ICD sera confirmé par la recherche de toxine libre par méthode immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique (9) toutefois certains centres à grand volume ne réalisent pas cette deuxième étape de manière systématique, considérant que l'association d'un test PCR positif et d'une clinique évocatrice est suffisante dans la très grande majorité des cas.

Une stratégie diagnostique utilisant uniquement les méthodes immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique reposant sur la détection conjointe de la glutamate deshydrogénase (GDH), signant la présence de *C.difficile*, et de la toxine A/B libre, signant sa pathogénicité, est également possible. L'association de la détection conjointe de la GDH et de la toxine libre ou de la GDH et du gène de la toxine B confirme le diagnostic chez un patient présentant un tableau clinique d'ICD. Les délais de rendus normalement courts (< 24 h) de ces différentes techniques doivent permettre de débuter rapidement un traitement antibiotique adapté.

Infections à *C.difficile* sévères et sévère-compliquées

L'ICD sévère et sévère-compliquée sont des entités cliniques à bien connaître du fait de leur prise en charge spécifique et de leur forte mortalité estimée entre 30 et 80 % notamment en cas de colite pseudo-membraneuse (10).

On distingue deux entités nosologiques différentes dans les formes graves d'ICD :

- L'ICD sévère-compliquée qui présente des critères de sepsis, de mégacôlon toxique (colectasie associée à un sepsis), d'iléus ou d'insuffisance circulatoire (hyperlactatémie) devant faire hospitaliser le patient en service de soins intensifs ou réanimation ;
- l'ICD sévère, qui ne nécessite pas forcément de manœuvre réanimatoire, mais une surveillance rapprochée du fait d'un risque d'évolution vers une forme compliquée.

Les critères de sévérité ne sont pas strictement consensuels entre les sociétés américaines (11) et européennes d'Infectiologie (12) mais les critères communs à connaître lors d'une première évaluation clinique sont :

- Une hyperleucocytose > 15 G/L : celle-ci est le signe d'une réaction inflammatoire majeure traduisant l'importance de l'atteinte muqueuse ;
- Une insuffisance rénale aiguë définie par une augmentation de plus de 50 % de la créatinine de base traduisant l'intensité des pertes hydrosodées et du retentissement hémodynamique ;
- Une fièvre > 38.5°C : l'ICD est classiquement une maladie muqueuse sans retentissement systémique inflammatoire

majeure. Une fièvre élevée dans ce contexte doit faire réaliser des hémocultures sanguines à la recherche d'une bactériémie par translocation intestinale et une évaluation morphologique à la recherche de signe de gravité radiologique ou endoscopique de l'ICD en particulier dans le contexte d'une palpation abdominale présentant des anomalies notables (météorisme douloureux, défense, ...);

- Des signes de gravité radiologiques : défaut de rehaussement ou amincissement de la paroi colique, épanchement abdominal abondant, infiltrat inflammatoire du mésentère notamment.

Une hypoalbuminémie < 30 g/L, d'interprétation parfois plus compliquée en contexte inflammatoire et de dénutrition chronique a également été décrite comme associée à la sévérité. La présence de ces différents critères de sévérité doit faire hospitaliser le patient pour une surveillance rapprochée en début de traitement.

Le traitement de l'ICD sévère ne diffère pas de celui de l'ICD non sévère avec la fidaxomicine 200 mg/12 h à privilégier en première intention en France en 2024 pour un premier épisode. En cas d'ICD sévère compliquée en réanimation, les données sont limitées concernant l'utilisation de la fidaxomicine et un traitement par vancomycine *per os* à 500 mg/6 h est recommandé associé à un traitement par métronidazole IV 500 mg/8 h. La tigécycline IV 50 mg deux fois par jour (dose de charge de 100 mg) en traitement alternatif au métronidazole est possible et à évaluer au cas par cas. À noter qu'il existe une discordance entre les recommandations américaines et européennes sur la place et le choix du traitement parentéral pour l'ICD sévère-compliquée mais que les recommandations pratiques de la société française d'infectiologie proposent en systématique l'ajout d'un traitement parentéral dans ce contexte. Dans la forme compliquée sans possibilité d'une administration orale ou par SNG, un traitement par vancomycine 500 mg à diluer dans 100 ml en lavement/6 h est recommandé (12).

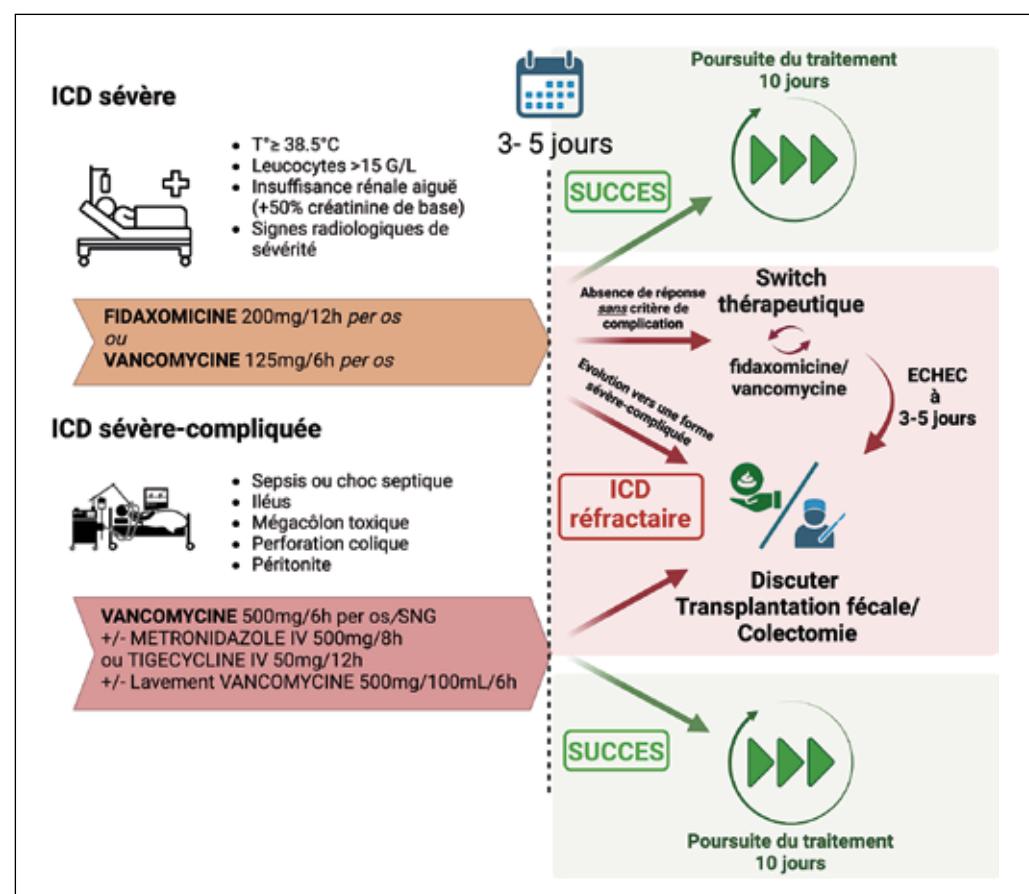
En l'absence d'évolution clinique favorable après 3 à 5 jours de traitement bien conduit, l'ICD est dite **réfractaire** et doit faire discuter un changement thérapeutique. Un switch thérapeutique (par fidaxomicine si traitement préalable par vancomycine ou

vancomycine si traitement préalable par fidaxomicine) a pu être décrit comme efficace en cas d'échec primaire d'un de ces deux traitements et semble raisonnable dans l'ICD sévère non compliquée.

Toutefois en cas d'ICD sévère-compliquée réfractaire un traitement par transplantation de microbiote fécal (TMF) devrait être systématiquement discuté du fait d'une diminution de la mortalité associée à la TMF en alternative à la colectomie, chirurgie à haut risque dans ce contexte (13). L'efficacité de la TMF dans cette indication a également été confirmée dans l'expérience française de TMF pour ICD publiée récemment avec un taux de guérison à 8 semaines de près de 60 % et une bonne tolérance malgré la sévérité de l'atteinte colique (14). Plusieurs TMF peuvent être répétées pour une efficacité thérapeutique optimale en particulier en cas de pseudo-membranes persistantes. La liste des centres de TMF opérationnels à contacter pouvant délivrer des transplants en urgence est disponible sur le site du Groupe Français de Transplantation Fécale (<https://www.gftf.fr/53+centres-ry-fy-rents-y-contacter.html>).

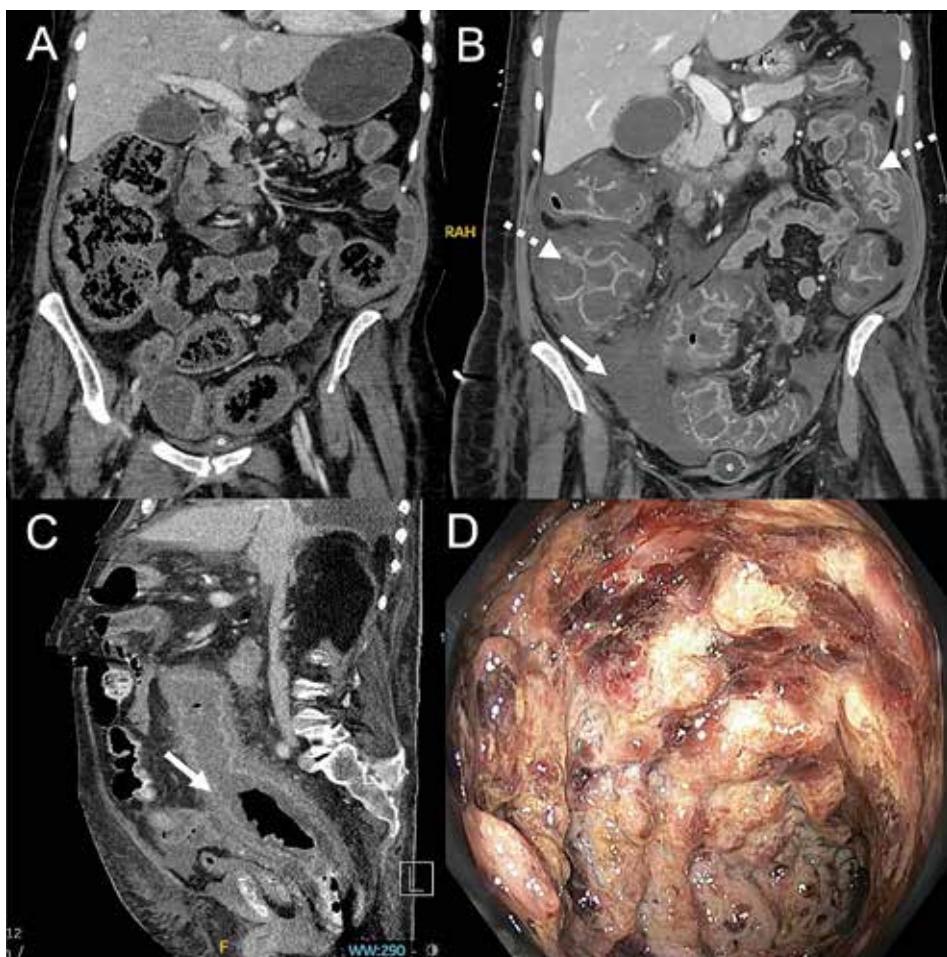
Les schémas thérapeutiques pour l'ICD sévère, l'ICD sévère-compliquée et leur forme réfractaire sont résumés **figure 2**. La **figure 3** illustre deux exemples d'évolution et de prise en charge d'une ICD sévère-compliquée réfractaire dans un cas traité par colectomie (**figure 3, panel A et B**) et dans l'autre cas résolutive après transplantation de microbiote fécal (**figure 3, panel C et D**).

Figure 2 : Prise en charge thérapeutique dans les infections à *C.difficile* (ICD) sévères et sévère-compliquées



SNG : Sonde nasogastrique. Fait avec Biorender.

Figure 3 : Exemples d'imageries de colites sévère-compliquées réfractaires à *C.difficile*. A-B et C-D sont issus des mêmes patients respectivement



A. TDM abdomino-pelvien avec injection au temps portal à l'admission du patient en réanimation, on observe un œdème muqueux sans signe de gravité radiologique.

B. TDM abdomino-pelvien avec injection au temps portal du même patient après 5 jours d'évolution défavorable sous traitement par vancomycine + métronidazole avec apparition de signes de souffrance pariétale avec un amincissement de la paroi colique sans défaut de rehaussement (flèches pointillées) et un épanchement intra-abdominal (flèche pleine). La patiente a été colectomisée sans complication au décours.

C. TDM abdomino-pelvien avec injection au temps portal montrant une colite sévère avec défaut de rehaussement pariétal (flèche pleine).

D. Aspect endoscopique en rectosigmoidoscopie de la patiente du panel C. On observe les pseudomembranes pathognomoniques de l'infection à *C.difficile* avec des éléments nécrotiques et spontanément hémorragiques. La patiente non éligible à la chirurgie a été traitée par transplantation de microbiote fécal ayant permis une amélioration rapide du tableau de choc septique et de la diarrhée en moins de 24 h avec une évolution finalement favorable et un retour à domicile.

Prise en charge thérapeutique d'une iléocolite bactérienne sévère hors ICD

Devant une colite infectieuse suspectée bactérienne, le traitement antibiotique associé au spectre le plus large et au moindre risque de résistance est l'azithromycine. Il présente l'avantage d'une demi-vie longue (40 h) et d'une diffusion tissulaire importante (jusqu'à x 50 des concentrations plasmatiques) permettant un traitement court (500 mg/jour pendant 3 jours) pour cet antibiotique d'efficacité temps-dépendante.

En cas de signe de sévérité imposant l'hospitalisation, un traitement parentéral sera à débuter en première intention devant couvrir les principaux pathogènes intra-abdominaux (entérobactéries, streptocoques et anaérobies), par l'association céphalosporines de 3^e génération (ceftriaxone 1 g/24 h ou cefotaxime 1 g/8 h) couvrant la plupart des entérobactéries (y compris *Salmonella*, *Shigella*) et les streptocoques en association avec du métronidazole (500 mg/8 h IV), ciblant les anaérobies.

La présence de signe de défaillance hémodynamique ou de sepsis (qSOFA≥2) devra faire débuter un traitement par pipéracilline/tazobactam (4 g/8 h ou idéalement 12 g/24 h au pousse-seringue électrique après dose de charge) +

amikacine (25 mg/kg IV- 30 min). En cas de facteur de risque de bactéries à bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), un traitement par carbapénèmes et aminosides sera à privilégier. Ces facteurs de risques d'infections à BLSE sont dans ce contexte un traitement par pipéracilline/tazobactam datant de moins de 1 mois ou un antécédent de colonisation/infection à entérobactéries BLSE (15).

Il faut en effet considérer que la très grande majorité des infections gastro-intestinales sont auto-limitées et que le pathogène responsable de la colite reste la plupart du temps au niveau du tractus digestif. En revanche, la sévérité de l'atteinte muqueuse va favoriser la translocation de germes digestifs responsables de bactériémie ou de complications loco-régionales qui doivent être prioritairement couverts dans un contexte d'urgence clinique. En particulier, *Campylobacter coli* ou *jejuni*, les pathogènes les plus fréquents en dehors du *C.difficile*, ne sont associés à une bactériémie que dans seulement 1 % des cas (16). Toutefois, il est primordial d'adapter le traitement en cas de bactériémie prouvée à *Campylobacter spp*, du fait de la résistance naturelle des *Campylobacter* aux céphalosporines de 3^e génération et à l'association pipéracilline/tazobactam. Une bactériémie à *Campylobacter spp* pourra notamment être suspectée dès le rendu de l'examen direct des hémocultures avec la mise en évidence de bacilles gram-négatifs spiraliés mobiles. L'association amoxicilline/acide clavulanique (1 à 2 g/8 h IV) est alors à privilégier car associée à moins de 1 % de résistance (tableau 2).

Dans les autres situations, l'antibiothérapie sera à simplifier suivant les données de l'antibiogramme en cas d'identification d'un pathogène spécifique pour un traitement de 7 jours au total sauf complication secondaire.

En l'absence de réponse clinique après 48-72 h du traitement initial de l'iléo-colite présumée infectieuse, une endoscopie digestive (recto-sigmoïdoscopie) diagnostique devra être réalisée si celle-ci n'a pas déjà été faite, pour l'obtention de biopsies à la recherche d'éléments en faveur d'un diagnostic différentiel comme une MCI ou une cause ischémique notamment.

Le **tableau 2** fait la synthèse des différents traitements recommandés en fonction des pathogènes identifiés.

À noter qu'un contrôle des selles n'est indiqué que dans 2 situations :

- La colite amibienne : examen parasitologique des selles à 4 semaines de la fin du traitement ;
- La lymphogranulomatose vénérienne à *Chlamydiae trachomatis* : contrôle PCR sur écouvillon rectal à 4 semaines de traitement.

Il n'y a en particulier aucun intérêt à réaliser de manière systématique une recherche de *C.difficile* toxinogène en cas de normalisation des symptômes, la prévalence de patient guéris avec une PCR toxine B positive dans les selles étant de 50 % à 4 semaines de la fin de l'antibiothérapie. Un résultat positif sans symptôme associé ne doit donc surtout pas faire débuter de nouveau traitement et il convient de rassurer le patient sur ce résultat qui n'implique pas non plus la nécessité d'isoler de nouveau le patient ou un risque accru de transmission à l'entourage, inquiétudes fréquentes des patients dans ce contexte.

Complications aiguës associées aux colites infectieuses sévères

Les complications à surveiller sont de 3 ordres :

- les complications hydro-électrolytiques sur l'intensité des pertes hydriques dont on surveillera la survenue notamment par une évaluation de la diurèse quotidienne et la surveillance biologique du ionogramme sanguin et de la créatininase. En particulier en cas de survenue d'un iléus paralytique, la constitution d'un troisième secteur et l'intolérance alimentaire peuvent favoriser la survenue d'un choc hypovolémique et d'une hypokaliémie sévère ;
- les complications septiques et inflammatoires associées à une défaillance hémodynamique dans un contexte de choc septique à la prise en charge réanimatoire spécifique ;
- les complications chirurgicales, dont la perforation, compliquant une nécrose pariétale qui sont à évoquer devant la survenue d'une défense/ contracture, de douleur projetée à l'épaule évocatrice de pneumopéritoine ou de signe de gravité radiologique (pneumatose pariétale, aéroportie, pneumopéritoine, colectasie ≥ 5,5 cm, cf. ci-dessus).

Enfin, étant donné le caractère très inflammatoire et l'exsudation protéique importante associés à une hypoalbuminémie parfois profonde, le risque thrombo-embolique devra être

particulièrement surveillé chez ces patients et un traitement anti-coagulant à visée préventive devra être systématiquement débuté, sauf contre-indication spécifique.

Mesures associées

Déclaration aux autorités de santé

Toute infection survenant dans le cadre d'une TIAC doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'ARS. Dans le cas des ICD, un signalement au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et à l'ARS devra être réalisé en cas de forme sévère d'ICD nosocomiale et de tous cas groupés ou épidémie.

Mesures d'isolement

Il existe un risque (faible) de transmission croisée pour les patients présentant une infection à *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* entéro-hémorragique imposant donc la mise en place de mesures d'isolement précautions contact en cas d'hospitalisation (chambre individuelle, tablier à usage unique si contact direct avec le patient, friction hydro-alcoolique avant et après entrée dans la chambre, **pas** de port de gant systématique).

Du fait de la persistance des spores de *C.difficile* dans l'environnement, des mesures d'isolement spécifiques sont à mettre en place en cas d'ICD et **ce dès la suspicion diagnostique** comportant :

- Une friction hydroalcoolique, **puis** le port de gants à l'entrée dans la chambre ;
- Le retrait des gants puis lavage des mains prolongé simple au savon doux pour éliminer les spores de *C.difficile*, puis friction hydroalcoolique ;
- Le port de surblouse à manches longues dans la chambre ; tablier en plastique imperméable en cas de soins avec contact avec des sécrétions du patients ;
- L'utilisation de petit matériel de soin à usage unique et dédié ;
- Le nettoyage des chambres puis désinfection par eau de Javel diluée au 1/5^e (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau pour un volume final de 5 litres).

Les mesures d'isolement ICD peuvent être en théorie levées après nettoyage de la chambre selon la procédure spécifique décrite ci-dessus et après > 48 h de résolution de la diarrhée (< 3 selles liquides par jour).

Conclusion

Le raisonnement diagnostique et thérapeutique dans les colites graves infectieuses est le même que pour les formes non sévères. La prise en charge initiale doit être centrée au plan diagnostique sur (i) la réalisation des examens complémentaires microbiologiques sanguins et dans les selles avec en particulier la recherche de *C.difficile* toxinogène systématique, (ii) un bilan morphologique rapide si possible incluant une endoscopie courte. Au plan thérapeutique, l'urgence

initiale est à la mise en place (i) des mesures réanimatoires et de ré-équilibration hydro-électrolytiques adaptées et (ii) d'un traitement antibiotique large spectre qui pourra être orienté suivant le contexte mais associant en première intention une combinaison de céphalosporine de 3^e génération et métronidazole par voie parentérale ou l'association pipéracilline/tazobactam + amikacine en cas de choc septique. Une évolution défavorable d'une ICD sévère-compliquée doit faire systématiquement discuter une TMF de sauvetage en alternative d'une prise en charge chirurgicale à la morbi-mortalité majeure.

Références

1. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–70. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.
3. Surawicz CM. What's the best way to differentiate infectious colitis (acute self-limited colitis) from IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S157-158. <https://doi.org/10.1002/ibd.20615>.
4. Benech N. Antibiothérapies en pathologie digestive : iléo-colites infectieuses, diverticulites et appendicite n.d.
5. Bilans annuels CNRCH | Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters n.d. <https://www.cnrch.fr/bilans-et-publications/bilans-annuels-cnr-ch/> (accessed October 16, 2021).
6. Iqbal T, DuPont HL. Approach to the patient with infectious colitis: clinical features, work-up and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37:66–75. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000693>.
7. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis* 2020;14:1162–71. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa036>.
8. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial Diarrhea: Evaluation and Treatment of Causes Other Than Clostridium difficile. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;55:982–9. <https://doi.org/10.1093/cid/cis551>.
9. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2016;22 Suppl 4:S63-81. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.010>.
10. Bishop EJ, Tiruvoipati R, Metcalfe J, Marshall C, Botha J, Kelley PG. The outcome of patients with severe and severe-complicated *Clostridium difficile* infection treated with tigecycline combination therapy: a retrospective observational study. *Intern Med J* 2018;48:651–60. <https://doi.org/10.1111/imj.13742>.
11. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021;73:755–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab718>.
12. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2021;S1198-743X(21)00568-1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>.
13. Fischer M, Sipe B, Cheng Y-W, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes* 2016;1–14. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1273998>.
14. Benech N, Cassir N, Alric L, et al. Impact of Clinical and Pharmaceutical Parameters on Faecal Microbiota Transplantation Outcome in *Clostridioides difficile* Infections: Results of a 5-Year French National Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2024. <https://doi.org/10.1111/apt.18330>.
15. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/en/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives (accessed January 23, 2022).
16. Tinévez C, Velardo F, Ranc AG, et al. Retrospective Multicentric Study on *Campylobacter* spp. Bacteremia in France: The *Campylobacteremia* Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2022;75:702–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab983>.
17. VAN C, CAUTEREN (D.) V, STRAT (Y.) L, et al. Estimation de la morbidité et de la mortalité liées aux infections d'origine alimentaire en France métropolitaine, 2008-2013. *Estim Morb Mortal Liées Aux Infect Orig Aliment En Fr Métropolitaine 2008-2013* 2018.
18. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile*. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607794/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-diagnostic-biologique-des-infections-a-clostridium-difficile (accessed October 26, 2021).
19. CNR ESS. RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024 - CNR ESSS- n.d.

5

Les cinq points forts

- Le *Clostridioides difficile* (*C.difficile*) est la principale cause de colite infectieuse sévère compliquée chez l'immunocompétent et doit être recherchée systématiquement même en l'absence de prise récente d'antibiotiques ou d'hospitalisation.
- La survenue d'une fièvre > 38,5°C et/ou d'une insuffisance rénale aiguë (> 50 % d'augmentation du taux de créatinine) et/ou d'une hyperleucocytose > 15 G/L sont des critères de sévérité de la colite à *C.difficile* et impliquent une hospitalisation.
- En cas d'infection à *C.difficile* sévère-compliquée réfractaire, une transplantation de microbiote fécal doit être envisagée en alternative à la colectomie.
- En cas de colite sévère présumée infectieuse, en plus des mesures réanimatoires, un traitement antibiotique probabiliste par céphalosporines de 3^e génération et métronidazole [ou pipéracilline/tazobactam en cas de défaillance hémodynamique ou de SEPSIS (qSOFA ≥2)] devra être débuté après réalisation des prélèvements infectieux.
- Une bactériémie à *Campylobacter spp* doit faire débuter un traitement par amoxicilline-acide clavulanique du fait d'une résistance naturelle des *Campylobacter spp* aux céphalosporines de 3^e génération ou à l'association pipéracilline-tazobactam.



Hernies hiatales : diagnostic, complications et place de la chirurgie

 Régis FARA

 Chirurgien viscéral et digestif, Hôpital Européen 13000 MARSEILLE (France)
 regis.fara@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères diagnostiques
- Connaître leurs mécanismes physiopathologiques
- Connaître les symptômes et les complications des différentes hernies hiatales
- Connaître la prise en charge thérapeutique et la place de la chirurgie

LIENS D'INTÉRÊTS

Non communiqués

MOTS-CLÉS

Hernie hiatale ; Reflux Gastro œsophagien ; Fundoplication

ABRÉVIATIONS

EOGD : Endoscopie œsogastroduodénale
JOG : Jonction œsogastrique
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage
TOGD : transit œsogastroduodénal

Définition et classification

Définition

La hernie hiatale se définit par le passage (partiel ou total) de structures abdominales (généralement une portion de l'estomac) à travers l'orifice hiatal du diaphragme vers la cavité thoracique

Classification

On distingue quatre types de hernies hiatales, décrits par la classification « A, B, C, D » ou la classification classique « I, II, III, IV » (les deux sont très proches, la première étant davantage utilisée dans certains pays anglo-saxons) (annexe 1).

- **Type I ou hernie par glissement :** la jonction est remontée en intrathoracique mais le fundus gastrique reste en dessous de la jonction. L'estomac conserve son orientation longitudinale. C'est le type le plus fréquent (environ 80 à 90 % des cas) et le plus souvent associé à un reflux gastro-œsophagien (RGO).

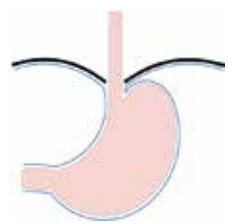
- **Type II ou hernie par roulement :** La jonction œsogastrique (JOG) reste en place au niveau du diaphragme, mais une partie du fundus gastrique passe à travers l'orifice hiatal le long de l'œsophage. Cette forme expose à un risque plus élevé d'étranglement, même si le reflux peut parfois être moins prononcé.
- **Type III Combinaison des types I et II :** la JOG et une portion du fundus sont ascensionnés au-dessus du diaphragme et le fundus est au-dessus de la jonction remontant le long de l'œsophage. Cette forme est souvent symptomatique et à haut risque de complications.
- **Type IV : Forme la plus complexe :** d'autres organes (côlon, grand épiploon, pancréas, rate, intestin grêle) peuvent remonter dans le thorax en plus de l'estomac. C'est la forme la plus rare mais potentiellement grave.

Les Types I et III sont le plus souvent associés à un RGO.

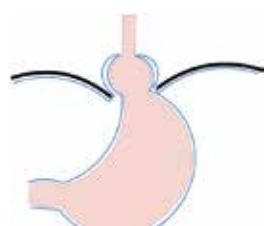
Les Types II et III forment le groupe de hernies para-œsophagiennes et ont une forme de présentation clinique assez similaire sous la forme de conflit hiatal.

Le Type IV regroupe les hernies hiatales complexes avec une symptomatologie variable en fonction de leur configuration et des organes herniés.

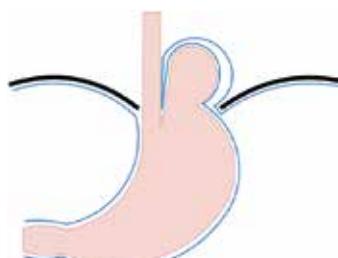
Annexe 1 : Types de hernies hiatales



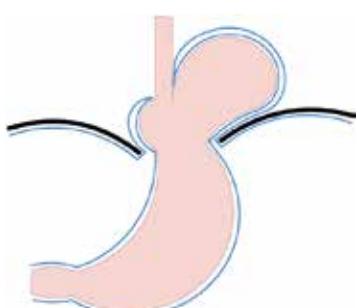
Anatomie normale



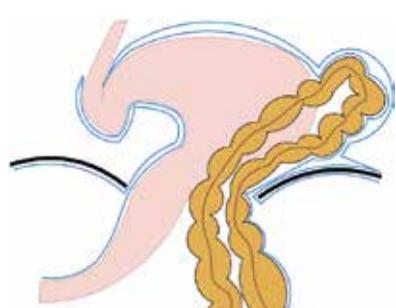
Hernie par glissement



Hernie par roulement, para œsophagienne



Hernie par mixte para œsophagienne



Hernie complexe

Épidémiologie

Les hernies hiatales sont très fréquentes, surtout dans la population occidentale.

Leur prévalence augmente avec l'âge : on estime qu'au-delà de 50 ans, une proportion importante de la population peut présenter une hernie hiatale [jusqu'à 50 % dans les études endoscopique, 80 % dans des études autopsiques (1)]. Le type I (glissement) est de loin le plus fréquent (80-90 %).

L'augmentation croissante de l'obésité dans la population générale participe à l'augmentation de la fréquence d'observation des hernies hiatales par augmentation des pressions abdominales (2).

Physiopathologie et facteurs de risque

Le développement d'une hernie hiatale s'explique par la combinaison d'un ou plusieurs facteurs :

- L'augmentation de la pression intra-abdominale : L'obésité, la grossesse, l'ascite, la toux chronique, les efforts de vomissements ou éternuements répétés exposent au risque de développer une hernie hiatale.
- La faiblesse des structures de soutien (3) : les piliers du diaphragme peuvent être affaiblis par des facteurs congénitaux portant sur des anomalies du tissu conjonctif (4) ou acquis comme le vieillissement, l'intoxication tabagique, le traumatisme (accident, chirurgie) ou par la soumission à une hyperpression abdominale chronique. La détérioration progressive des tissus facilite la migration de la JOG.
- Le brachy-œsophage (5) ou œsophage court est une entité clinique accompagnant certaines hernies hiatales. Il existe de rares formes congénitales. Le brachy-œsophage est le plus souvent acquis secondairement aux séquelles d'inflammations chroniques, engendrant perte d'élasticité et fibrose de la musculature de l'œsophage, – provoquant un raccourcissement progressif et une attraction de la JOG en intrathoracique.

Manifestations cliniques

La hernie hiatale est le plus souvent asymptomatique et découverte de manière fortuite sur un examen endoscopique ou bien visualisée sur un examen d'imagerie.

Les manifestations cliniques pouvant accompagner une hernie hiatale peuvent être les suivantes :

- **Le Reflux gastro-œsophagien (RGO) :** Il se manifeste le plus souvent par un pyrosis en rapport avec une brûlure de l'œsophage par le contenu acide de l'estomac, et les régurgitations qui peuvent aller de la simple sensation de remontée alimentaire dans l'œsophage et la bouche, à des inhalations compliquées de pneumopathies. Le RGO est très fréquent dans les hernies de type I. Le glisse-

ment de la JOG au travers du hiatus œsophagien altère le fonctionnement de la barrière anti-reflux composée d'éléments anatomiques et fonctionnels, principalement le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et le diaphragme (6). La perte des moyens de fixation de JOG par élongation des tissus altère l'anatomie de l'angle de His, et en conséquence le bon fonctionnement du SIO. Par ailleurs, le régime de pressions inversé entre la cavité thoracique et la cavité abdominale favorise le RGO et le développement d'une hernie hiatale. La contraction du muscle diaphragmatique pendant la phase inspiratoire engendre une dépression à l'étage sus diaphragmatique et une hyperpression à l'étage sous diaphragmatique. Le contenu gastrique abdominal est écrasé et remonte dans l'estomac hernié favorisant le reflux.

- **La dysphagie :** la dysphagie est observée en cas de conflit hiatal, que l'on observe plus fréquemment dans les hernies de grande taille altérant la vidange de l'œsophage ou du contenu gastrique hernié.
- **Douleurs thoraciques ou épigastriques :** plus fréquemment observées dans les hernies para œsophagiennes. L'engouement gastrique au travers du hiatus peut entraîner une douleur par mise en tension, jusqu'à une souffrance ischémique. Devant une douleur thoracique, après avoir éliminé une cause cardiaque ou pulmonaire, il faut penser à rechercher une hernie hiatale potentiellement compliquée. Le remplissage du contenu gastrique hernié peut aussi comprimer les organes adjacents, les cavités cardiaques, les bases pulmonaires, entraînant des manifestations atypiques orientant vers des troubles cardiaques d'où l'importance de l'examen diagnostique différentiel.
- **Anémie par ulcération ischémique de la muqueuse gastrique en regard du collet hiatal (lésion de Cameron) (7) :** Les lésions de Cameron sont des érosions ou ulcérations linéaires de la muqueuse gastrique (corps ou fundus) qui surviennent principalement chez les patients ayant une hernie hiatale, notamment de grande taille (> 5 cm). Elles résultent de la combinaison d'une ischémie locale due à la pression du diaphragme sur le sac hiatal et de l'agression acide gastrique sur la zone fragilisée. Les mouvements respiratoires aggravent l'effet mécanique de constriction. Leur fréquence varie de 1 % (petites hernies) jusqu'à 13 % (hernies de grande taille). Elles peuvent provoquer un saignement microscopique (responsable d'anémie ferriprive) ou un saignement manifeste (hématémèse, méléna). Le diagnostic est souvent difficile : les lésions, parfois discrètes ou transitoires, peuvent échapper à l'endoscopie. Dans le bilan d'une anémie ferriprive dont le bilan étiologique a éliminé les causes fréquentes de saignement digestif, l'existence d'une hernie hiatale doit faire discuter son imputabilité et l'introduction d'un traitement médical voir chirurgical.
- **Complications aiguës (surtout dans les hernies de type II, III, IV) :** Le volvulus gastrique est la complication la plus redoutée dans les grandes hernies hiatales. Cette situation rare complique 4 % des hernies hiatales, c'est une urgence absolue car le risque de mortalité est élevé (30 %) par ischémie voire nécrose gastrique (8). Dans les hernies de type IV, tout organe ascensionné peut s'engouer et souffrir d'une ischémie.

Diagnostic

- L'endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) est l'examen de première intention pour évaluer la muqueuse œsophagienne, la JOG et l'estomac. La constatation d'une œsophagite et sa gradation peut être observée chez un patient souffrant d'un reflux acide pathologique favorisé par une hernie hiatale. L'examen doit par ailleurs rechercher un endobrachyœsophage et le biopsier pour confirmation histologique de la métaplasie et rechercher une dysplasie exposant au risque de dégénérescence. L'endoscopie peut visualiser une hernie hiatale, mais l'estimation de sa taille peut être difficile. Par ailleurs, la constatation endoscopique ne se traduit par forcément par une objectivation morphologique radiologique ou lors de l'exploration chirurgicale. L'endoscopie peut visualiser les ulcérations de la muqueuse gastrique accompagnant une hernie hiatale (Cameron). L'endoscopie peut évoquer également l'existence d'un brachy-œsophage par mesure externe sur l'endoscope de la position de la ligne Z.
- Transit baryté (TOGD) est un examen radiologique balisé simple permettant la visualisation de l'œsophage et de l'estomac. Cet examen est utile pour caractériser le type de hernie (glissement vs. para-œsophagienne), pour évaluer la dynamique de la déglutition et l'existence d'un reflux, et pour évaluer la longueur de l'œsophage (rechercher un brachy-œsophage). Il ne donne pas d'information sur la configuration anatomique de l'anneau hiatal ou l'association d'autres organes herniés dans les types IV.
- La pH-métrie œsophagienne sur 24 heures est l'examen qui confirme et quantifie le reflux acide (temps d'exposition acide et score de Meester). La pH-métrie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'une hernie hiatale, mais a un intérêt thérapeutique pouvant conditionner le geste opératoire. La pH-métrie peut être demandée dès qu'un reflux gastro œsophagien est évoqué chez un patient rapportant un pyrosis ou des régurgitations en l'absence de complication du reflux telles qu'une œsophagite peptique grade B ou la constatation d'un endobrachyœsophage signifiant le reflux acide pathologique. Plus largement une pH-métrie doit être demandée dans le bilan préopératoire d'une hernie hiatale pour rechercher un reflux acide pathologique frustré ou au second plan des plaintes, et permettre d'adapter le geste opératoire par confection d'une valve anti-reflux en cas de hernie hiatale relevant d'une indication chirurgicale.
- La manométrie œsophagienne évalue le fonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage et de la motricité œsophagienne. Cet examen est très utile dans le bilan préopératoire chez un patient présentant un RGO pathologique associé à la hernie hiatale, pour ne pas méconnaître un trouble du péristaltisme œsophagien exposant au risque de dysphagie postopératoire après fundoplication.
- Le scanner thoraco-abdominal est l'examen de référence à visée morphologique, il permet de confirmer l'existence ou non d'une hernie hiatale, précise son type et évalue la longueur œsophagienne à la recherche d'un brachy

œsophage. Il permet la mesure de la surface du défaut hiatal, observe la vascularisation et d'éventuelles complications (strangulation, ischémie).

Traitements

L'indication opératoire.

Il est important de distinguer les hernies hiatales symptomatiques des formes asymptomatiques découvertes fortuitement.

Dans les formes symptomatiques, il faut distinguer les hernies hiatales accompagnant un RGO pathologique symptomatique dans les formes par glissement, et les hernies hiatales symptomatiques responsables d'une autre gêne au premier plan (dysphagie, douleur, anémie) dans les formes para œsophagiennes.

Hernie hiale par glissement (type I) asymptomatique

Aucune opération n'est recommandée en l'absence de symptômes. Seule une fraction réduite de patients pourra développer ultérieurement des signes cliniques ne justifiant pas d'une chirurgie préventive.

Hernie hiale par glissement (type I) accompagnant un reflux gastro œsophagien

L'indication opératoire repose sur le reflux acide pathologique, et non pas sur la hernie elle-même. La présence d'une hernie hiale (le plus souvent de type I, dans 30-50 % des RGO) est un facteur prédisposant au reflux. Toutefois un patient répondeur au traitement médical bien conduit et ne souffrant pas de régurgitation ou de complications du reflux (œsophagite peptique, EBO) ne nécessite pas forcément de traitement chirurgical. Le traitement médical par IPP tamponne l'acidité du reflux et peut parfaitement effacer le pyrosis, mais nécessite une prise régulière sur le long terme. Le traitement chirurgical a vocation à supprimer totalement le reflux, et par là même le pyrosis sans nécessité de poursuivre le traitement par IPP. La régurgitation relève d'un traitement chirurgical. Les patients répondeurs au traitement médical sont les meilleurs candidats à la chirurgie. Les dossiers des patients présentant une complication évolutive du RGO doivent être discutés pour un traitement chirurgical. Si l'option chirurgicale est retenue, le geste anti-reflux doit nécessairement combiner la réparation d'une hernie hiale à une fundoplication.

Hernie hiale para œsophagienne (type II III IV) asymptomatique

La discussion de l'indication opératoire portera autour de la balance bénéfice/risque entre une prise en charge prophylactique et l'évolution naturelle de la hernie hiale. Le terrain du patient, l'âge, les comorbidités, la taille de la hernie hiale et les difficultés opératoires présumées seront à évaluer. Le risque opératoire est très faible avec une mortalité inférieure à 1 %, mais le risque de complication évolutive est assez faible 2-5 %. Toutefois en cas de complication aiguë le risque de mortalité est significatif pouvant monter jusqu'à 30 %.

Hernie hiale para œsophagienne (type II III IV) symptomatique

L'indication opératoire est justifiée, car le risque de complications sévères est augmenté. Les complications telles que le volvulus gastrique, l'hémorragie digestive, l'étranglement d'une viscère abdominal hernié peuvent conduire à une intervention en urgence s'accompagnant d'une morbi mortalité significative, d'où l'intérêt de traiter les patients dès qu'ils sont symptomatiques. Dans ce cas l'indication opératoire repose sur la hernie hiale elle-même. Le reflux gastro-œsophagien peut y être associé mais n'est pas au premier plan. Le bilan préopératoire doit cependant rechercher un RGO pathologique qui devra être traité dans le même temps que la hernie hiale, pour adapter au mieux le geste.

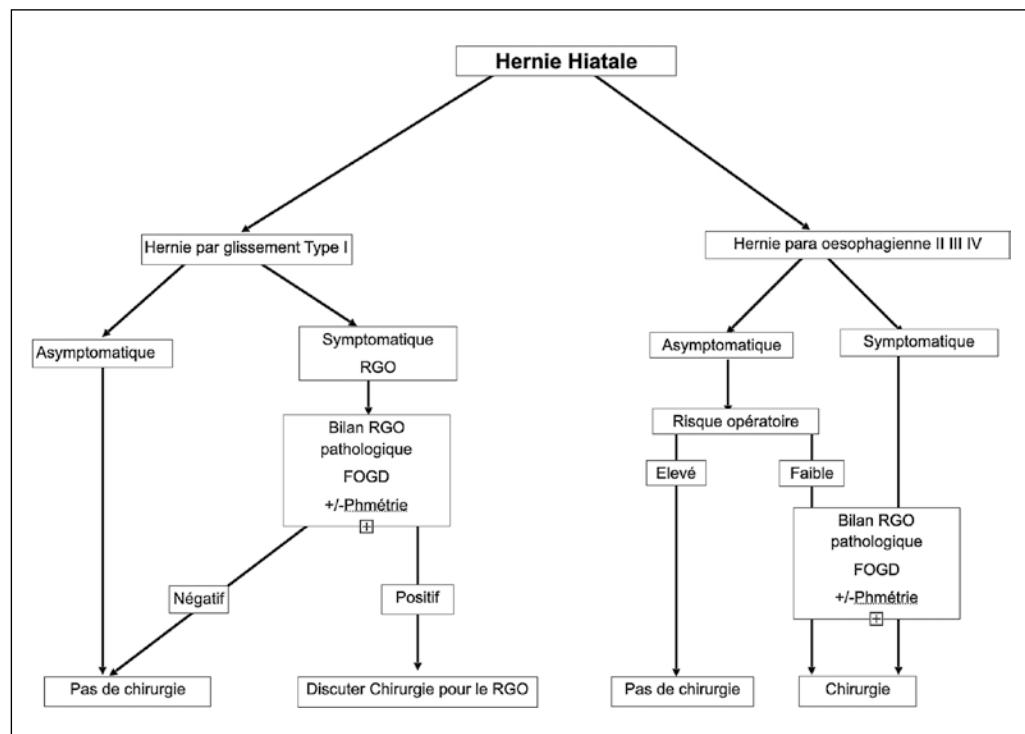
Le diagramme décisionnel résume les indications opératoires. (Annexe 2)

Le traitement chirurgical

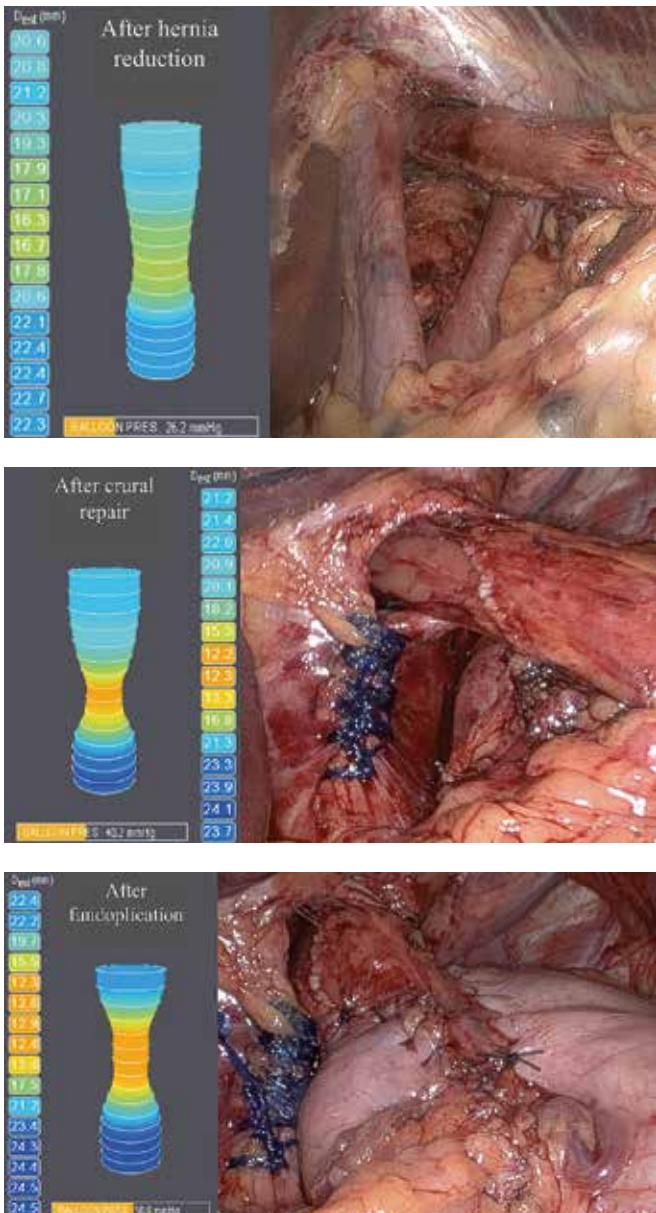
Il existe une grande variabilité dans les approches chirurgicales rendant difficile l'analyse des données publiées dans la littérature.

Toutefois, il existe un consensus général pour reconnaître la supériorité de la voie laparoscopique par rapport à la chirurgie

Annexe 2 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge d'une hernie hiale



Annexe 3



ouverte, tant en termes de complications que de durée d'hospitalisation et de qualité de vie (9).

L'intervention chirurgicale comporte plusieurs étapes : réduction herniaire en position abdominale, curoplastie, fundoplication. Chaque étape participe significativement à améliorer la barrière anti reflux (10) (annexes 3) et prévenir la récidive herniaire.

Réduction de la hernie

Le hiatus œsophagien doit être disséqué, avec identification des piliers droit et gauche. Le sac péritonéal accompagnant la hernie hiatale doit être totalement libéré du médiastin et idéalement réséqué dans son intégralité (9) pour prévenir le risque de récidive. L'œsophage, l'estomac, les plèvres, le péricarde, les piliers diaphragmatiques, et les nerfs vagaux cheminant sur les faces antérieure et postérieure de l'œsophage doivent être identifiés et respectés.

La réintégration en place abdominale de la JOG sans tension nécessite une mobilisation de l'œsophage médiastinal inférieur jusqu'aux veines pulmonaires inférieures.

Dans le cas d'un brachy-œsophage ne permettant pas la réintégration de la JOG en position abdominale sans tension malgré une dissection médiastinale poussée, une plastie d'allongement œsophagien peut être nécessaire par résection atypique et tubularisation du fundus gastrique sur un tube de calibrage [colli-Nissen (11)]. Cet artifice permet d'allonger l'œsophage par un tube gastrique, l'estomac retrouvant sa place en position abdominale.

Curoplastie

Une fois l'estomac et la jonction en place abdominale sans tension, le geste se poursuit par une plastie hiatale ou curoplastie. Ce temps consiste en la recalibration du hiatus au passage œsophagien par une suture (raphie) rapprochant les berge du hiatus. En fonction des constatations opératoires, notamment la mesure peropératoire de la surface du défaut hiatal ainsi que l'évaluation de la trophicité des piliers diaphragmatiques, la raphie hiatale peut être renforcée par un implant prothétique pour limiter le risque de récidive herniaire. L'utilisation d'une prothèse dans la réparation de la hernie hiatale reste un sujet débattu (12), le bénéfice en termes de diminution du taux de récidive étant à pondérer avec le risque de complication sur le matériel implanté (infection, migration). Toutefois l'utilisation de prothèses biosynthétiques (13) lentement résorbables semble prometteuse s'affranchissant des principaux risques redoutés avec les implants synthétiques non résorbables.

Fundoplication

Dans le cas d'une hernie hiatale de type I symptomatique avec un reflux acide pathologique, la confection d'une valve anti-reflux est une étape indispensable. Le plus souvent, il est réalisé une valve postérieure qui peut être partielle [Toupet (14)] ou circonférentielle [Nissen(15)], plus rarement une valve antérieure [Dor (16)]. À ce jour il n'y a pas de différence démontrée en termes d'efficacité sur le reflux entre les valves postérieures partielles ou circonférentielles, mais il est observé moins de dysphagie après une fundoplication partielle (17).

La confection d'une valve anti-reflux est également retenue de manière systématique pour la cure d'une hernie hiatale para œsophagienne sans reflux ressenti ou retrouvé sur les explorations, en prévention d'un RGO qui pourrait survenir ultérieurement une fois la hernie réduite (9, 18). On considère par ailleurs que la fundoplication postérieure pourrait également mécaniquement participer au maintien de la JOG en bonne position abdominale limitant la migration au travers de la plastie hiatale.

La gastropexie

La fixation de l'estomac aux structures adjacentes dans l'abdomen a une place très limitée, en raison de la faible efficacité et du risque de récidive herniaire important. Il peut être proposé en alternative à la fundoplication pour les patients fragiles (19).

Résultats de la chirurgie

La morbi mortalité de la chirurgie de hernie hiatale est très faible, inférieure à 1 %.

Les conséquences fonctionnelles sont dominées par celles de la chirurgie du reflux : dysphagie le plus souvent transitoire en raison de l'œdème postopératoire majorant la compression de l'œsophage abdominal (20), et le gaz bloating (20).

L'analyse des résultats de la prise en charge chirurgicale est rendue difficile par la diversité des interventions rapportées dans la littérature et l'absence de standardisation des prises en charge. Par ailleurs, il n'existe pas de critères strictement objectifs pour mesurer la réussite d'intervention, hormis la perception subjective du patient (9). Les taux de récidive documentée par radiologie oscillent entre 15 % et 66 % (9), cependant les récidives semblent le plus souvent pauci symptomatiques. En l'absence de plainte clinique, aucun examen de suivi spécifique n'est préconisé. En revanche, chez les patients qui présentent à nouveau des symptômes et dont la récidive est confirmée radiologiquement, une nouvelle intervention peut être proposée.

Bien qu'il s'agisse d'un défi chirurgical, la réapparition du problème nécessite une réintervention, réduction itérative d'une récidive herniaire, identification et correction d'un brachy-œsophage si méconnu lors de l'intervention initiale, réparation itérative du défaut hiatal avec discussion de la pose d'un renfort prothétique, démontage puis réfection de la fundoplication.

Conclusion

La hernie hiatale, affection très fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge et l'obésité, peut se présenter sous des formes cliniques variées, allant de l'asymptomatique à des tableaux sévères (volvulus, ischémie). Son diagnostic repose sur des examens complémentaires adaptés à chaque situation (endoscopie, transit baryté, pH-métrie, manométrie, scanner).

La prise en charge doit être individualisée : un traitement médical (inhibiteurs de pompe à protons, règles hygiéno-diététiques) suffit souvent dans les formes de type I associées à un reflux bien contrôlé, tandis que les hernies para-œsophagiennes (types II, III, IV) ou symptomatiques justifient plus volontiers une approche chirurgicale. Les avancées technologiques, notamment la cœlioscopie, permettent aujourd'hui de réduire la morbidité opératoire et d'améliorer le confort des patients. Malgré un risque de récidive pouvant atteindre 15 % à 66 % selon les séries, le taux de complications cliniquement significatives reste relativement bas.

En définitive, la reconnaissance précoce des hernies hiatales et l'adaptation du traitement en fonction du type de hernie, de la présence de symptômes et de la balance bénéfice/risque demeurent les clés d'une prise en charge optimale.

Bibliographie

1. Roman, S. & Kahrilas, P. J. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ* 349, g6154 (2014).
2. Wilson, L. J., Ma, W. & Hirschowitz, B. I. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 2840–2844 (1999).
3. Fei, L. et al. Hiatal hernia recurrence : surgical complication or disease ? Electron microscope findings of the diaphragmatic pillars. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* 13, 459–464 (2009).
4. von Diemen, V., Trindade, E. N. & Trindade, M. R. M. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux : Study of collagen in the phrenoesophageal ligament. *Surg. Endosc.* 30, 5091–5098 (2016).
5. Lugaresi, M. et al. The frequency of true short oesophagus in type II-IV hiatal hernia. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 43, e30-36 (2013).
6. Yassi, R. et al. Modeling of the mechanical function of the human gastroesophageal junction using an anatomically realistic three-dimensional model. *J. Biomech.* 42, 1604–1609 (2009).
7. Brar, H. S., Aloysius, M. M. & Shah, N. J. Cameron Lesions. In *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025).
8. Light, D., Links, D. & Griffin, M. The threatened stomach : management of the acute gastric volvulus. *Surg. Endosc.* 30, 1847–1852 (2016).
9. Peters, J. H. SAGES guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg. Endosc.* 27, 4407–4408 (2013).
10. Su, B. et al. Using impedance planimetry (EndoFLIP™) in the operating room to assess gastroesophageal junction distensibility and predict patient outcomes following fundoplication. *Surg. Endosc.* 34, 1761–1768 (2020).
11. Horvath, K. D., Swanstrom, L. L. & Jobe, B. A. The short esophagus : pathophysiology, incidence, presentation, and treatment in the era of laparoscopic antireflux surgery. *Ann. Surg.* 232, 630–640 (2000).
12. Johnson, J. M. et al. Laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernias and fundoplications : a critical analysis of the available literature. *Surg. Endosc.* 20, 362–366 (2006).
13. Lima, D. L. et al. Hiatal hernia repair with biosynthetic mesh reinforcement : a qualitative systematic review. *Surg. Endosc.* 37, 7425–7436 (2023).
14. Toupet, A. [Technic of esophago-gastroplasty with phrenogastrropexy used in radical treatment of hiatal hernias as a supplement to Heller's operation in cardiospasms]. *Memoires Acad. Chir. Fr.* 89, 384–389 (1963).
15. Nissen, R. [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 86, 590–592 (1956).
16. Dor, J., Humbert, P., Paoli, J. M., Miorclerc, M. & Aubert, J. [Treatment of reflux by the so-called modified Heller-Nissen technic]. *Presse Med.* 75, 2563–2565 (1967).
17. Broeders, J. a. J. L. et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br. J. Surg.* 97, 1318–1330 (2010).
18. Bonrath, E. M. & Grantcharov, T. P. Contemporary management of paraesophageal hernias : establishing a European expert consensus. *Surg. Endosc.* 29, 2180–2195 (2015).
19. Daigle, C. R. et al. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with anterior gastropexy : a multicenter study. *Surg. Endosc.* 29, 1856–1861 (2015).
20. Richter, J. E. Gastroesophageal reflux disease treatment : side effects and complications of fundoplication. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 11, 465–471 ; quiz e39 (2013).

5

Les cinq points forts

- La plupart des hernies hiatales sont asymptomatiques et ne nécessitent aucune exploration ni traitement.
- Les hernies hiatales de type I par glissement sont de loin les plus fréquentes et se manifestent le plus souvent par un RGO dont le traitement est avant tout médical.
- Le traitement chirurgical des hernies hiatales de type I est posé par l'indication de traitement d'un RGO compliqué ou incomplètement traité médicalement.
- Les hernies hiatales para-œsophagiennes sont à risque de complication et doivent conduire à une discussion pour prise en charge chirurgicale.
- La chirurgie des hernies hiatales est réalisée par voie mini invasive en cœlioscopie avec une faible morbidité et une bonne efficacité.



Pathologies de la vésicule biliaire hors lithiasique : cholécystite alithiasique, polypes, cancer

 Jean-Christophe VALATS

 Hôpital Saint-Éloi, 80 Augustin Fliche 34295 Montpellier Cedex 5 (France)
 jc.valats@gastro-montpellier.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes pathologies de la paroi vésiculaire
- Savoir proposer les examens utiles pour caractériser les lésions de la paroi vésiculaire
- Connaître la sémiologie radiologique et échoendoscopique de ces lésions
- Connaître les facteurs de risque de la cholécystite alithiasique et savoir proposer le traitement spécifique
- Connaître les modalités de suivi et les indications opératoires pour les lésions de la paroi vésiculaire

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Adénome ; cancer ; cholécystite alithiasique.

ABRÉVIATIONS

VB : vésicule biliaire

CAA : cholécystite aigue alithiasique

US : échographie

CEUS : échographie de contraste

TDM : tomodensitométrie

IRM : imagerie en résonance magnétique

PET TDM : scintigraphie par émission de positons

Introduction

La pathologie lithiasique est prépondérante dans les affections de la vésicule biliaire (VB). Les pathologies non lithiasiques de la vésicule biliaire sont les anomalies de paroi regroupant des tumeurs bénignes, des lésions précancéreuses, des tumeurs malignes et la survenue d'une cholécystite aiguë alithiasique ou acalculeuse en Anglais (CAA). Il s'agit d'une situation clinique peu fréquente, elle touche avec préférence les patients débilités comme ceux pris en charge en unités de soins intensifs ou en réanimation. Les étiologies rencontrées sont d'origine infectieuse, ischémique, ou inflammatoire.

L'échographie trans pariétale abdominale (US) reste l'imagerie de première intention dans l'exploration de la VB, les performances diagnostiques sont améliorées lors des explorations

en haute fréquence, en échographie de contraste (CEUS) et en Detective Flow Imaging (DFI). La VB est également explorée en imagerie en coupes [tomodensitométrie (TDM), imagerie en résonance magnétique (IRM)], et en scintigraphie par émission de positon (TEP). L'écho endoscopie permet une exploration de haute qualité de la VB, c'est probablement la meilleure modalité d'imagerie, permettant une exploration fine au prix d'une procédure plus invasive.

Rappels physiologiques

Située sous le foie, la VB est une petite poche en forme de poire contenant de la bile et reliée à la voie biliaire extra hépatique par le canal cystique. La sécrétion de bile par le foie est continue, elle varie de 800 ml à 1 litre par jour. Lorsque le

sphincter biliaire est fermé, la bile est stockée dans la vésicule biliaire. La vésicule biliaire a des fonctions motrices, elle se vidange de 20 à 30 % à intervalles de 1 à 2 heures pendant l'état de jeûne et de 70 à 80 % après stimulation par la cholecystokinine pendant la prise alimentaire (1).

Les anomalies de la paroi vésiculaire

Elles regroupent les polypes vésiculaires, les épaississements des parois biliaires et les tumeurs.

Les Polypes de la vésicule biliaire

Les polypes de la VB sont découverts la plupart du temps fortuitement à l'occasion d'une échographie abdominale. Ils sont définis comme une élévation de la muqueuse vésiculaire faisant protrusion dans la lumière. En échographie, ils sont reliés à la paroi, non mobiles à l'ébranlement et sans atténuation postérieure des échos. Ces polypes peuvent être sessiles ou pédiculés.

On définit deux types de lésions : les vrais polypes et les pseudo-polypes.

- Les vrais polypes sont : soit des tumeurs bénignes (lipome, fibrome, léiomyome), soit des tumeurs bénignes à potentiel de dégénérescence [adénome vésiculaire (2)] soit des tumeurs malignes (lymphome, GIST, métastases).
- Les pseudo-polypes (polype cholestérolique, adénomymatose et polype inflammatoire) n'ont aucun potentiel malin. Les pseudo polypes sont les plus fréquents et représentent 70 % des polypes vésiculaires (3).

Modalités d'imagerie (4)

- L'échographie a une sensibilité 84 % et une spécificité 96 % dans la détection des polypes vésiculaires (5). Pour la détection des vrais polypes, le taux de faux positif est très élevé, il est de 85 % (5) car sont inclus des pseudo-polypes et parfois des lithiasés. Ceci augmente le risque de cholécystectomies non justifiées.
- L'échographie haute résolution et de contraste est utile afin de différencier les différents types de polype. En CEUS, les adénomes ont une prise de contraste homogène dès la phase artérielle et redeviennent iso échogène en phase veineuse. Les pseudo polypes ne prennent pas le contraste. Les cancers ont une prise de contraste artérielle hétérogène, avec un lavage à la phase veineuse.
- L'échoendoscopie est l'exploration la plus sensible pour dépister les polypes de la VB, néanmoins une métanalyse de la Cochrane montre que l'échoendoscopie n'apporte pas de bénéfice lorsqu'il s'agit de différencier les vrais polypes et les pseudo polypes (5).
- Les imageries en coupe (TDM et IRM) sont moins sensibles que l'échographie pour le diagnostic des polypes vésiculaires, surtout pour les lésions de petites tailles. Pour les lésions de grande taille, elles sont utilisées pour différencier les lésions néoplasiques des lésions non néoplasiques
- La scintigraphie par émission de positons est utile pour le diagnostic différentiel des épaississements bénins et

malins de la vésicule biliaire. La TEP a une sensibilité 92 % et une spécificité de 79 % dans la détection des lésions malignes de la paroi vésiculaire (6).

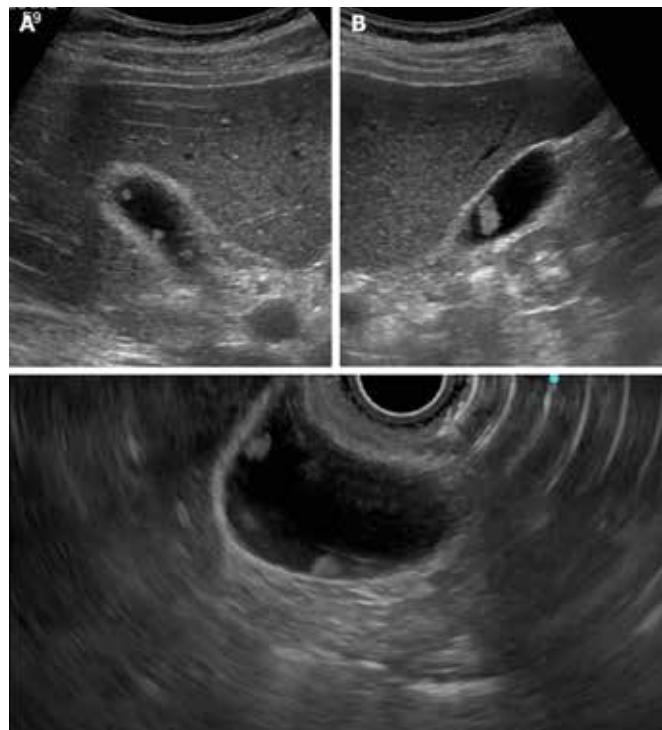
Nous décrirons les principales lésions : les polypes de cholestérol, les adénomes, l'adénomymatose et les cancers de la vésicule biliaire.

Les polypes de cholestérol

Parmi les polypes de la vésicule biliaire, les polypes de cholestérol sont les plus fréquents. Ils représentent 60 % de l'ensemble des polypes vésiculaires (7). Il s'agit d'un dépôt de cholestérol dans les macrophages présents dans la lamina propria de la paroi vésiculaire. Ces polypes sont plus fréquents chez les femmes, leur fréquence augmente avec le BMI. Ils sont volontiers multiples, généralement de petite taille, et sont la plupart du temps infra-centimétriques.

En échographie, on décrit des lésions hyperéchogènes rondes ou lobulées immobiles lors des manœuvres d'ébranlement, adhérentes à la paroi vésiculaire. Il n'y a pas d'atténuation postérieure des échos, ces polypes ne sont pas vasculaires en mode doppler. En TDM et en IRM, ces polypes sont difficiles à distinguer de la bile environnante. En IRM ils sont décrits en hyposignal T2 (5) (Image 1).

Image 1 : Polypes de cholestérol, polypes hyperéchogènes, multiples infra-centimétriques (échographie[10], échoendoscopie linéaire)



Adénome vésiculaire

L'adénome vésiculaire est une lésion pré-néoplasique, mais la séquence adénome carcinome vésiculaire reste néanmoins mal comprise. Les adénomes n'expriment pas les changements moléculaires retrouvés habituellement dans la dysplasie ou le carcinome in situ (2). Quatre à 7 % des polypes vésiculaires sont des adénomes (7), ils sont plus

fréquents chez la femme, l'âge médian au diagnostic est compris entre 40 et 58 ans.

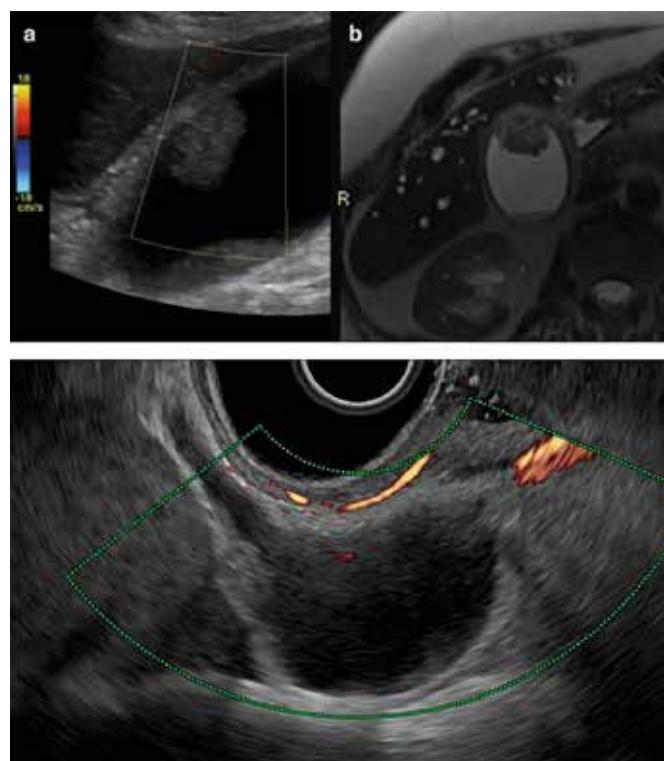
Le risque de dégénérescence est faible, il est globalement de 11,3/100 000 personnes années (IC95 % 6,2-16,3), de 1,3/100 000 personnes années (IC95 % 0,7-6,5) si polype mesure moins de 6 mm, et de 128,2/100 000 personnes années (IC95 % 9,4-217,0) si polype de plus de 10 mm (8).

Les facteurs associés à un risque augmenté de dégénérescence des adénomes de la VB sont :

- La taille :
 - 75 % des polypes qui évolueront vers un cancer ont une taille > 10 mm au diagnostic (2).
 - Une taille < 10 mm est rarement associée à la survenue d'un cancer vésiculaire.
- L'association à une Cholangite Sclérosante Primitive (CSP).
 - Augmente la prévalence des polypes vésiculaires.
 - Le risque de survenue de cancer est plus élevé même pour les polypes de moins de 10 mm.
- L'âge
- Un polype solitaire.
- Un polype de forme sessile.
- L'Ethnicité : Indien, Asiatique de l'est.

L'échographie est l'exploration de première intention (image 1a), les adénomes sont des polypes échogènes, iso-échogènes avec la paroi, sessiles ou pédiculés, avec une vascularisation interne en mode écho Doppler. Il n'y a pas d'ombre acoustique postérieure. Ils sont volontiers solitaires et leurs

Image 2 : Adénome vésiculaire en échographie (a) et IRM(b) (4), échoendoscopie. Polype unique, juxta ou supra centimétrique, iso échogène à la paroi en échographie



tailles varient de 5 à 20 mm. En TDM ils sont décrits avec une prise de contraste artérielle, homogène jusqu'au temps portal. En IRM les adénomes sont signal hyposignal T1, hypersignal T2 (image 1b).

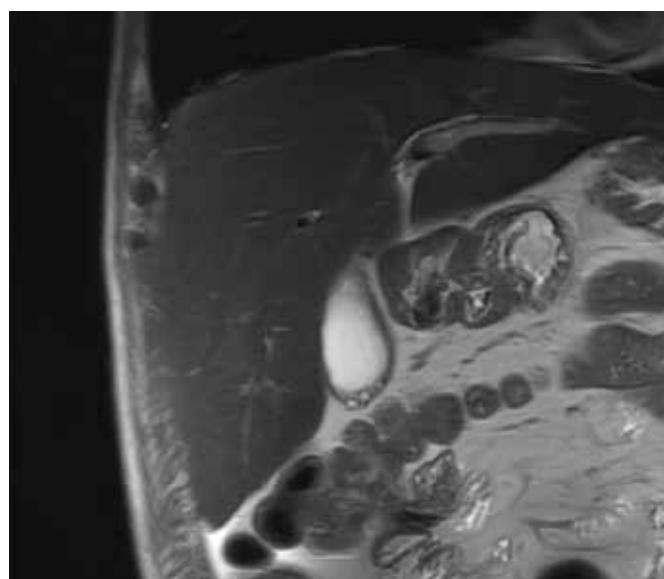
L'Adénomyomatose

Il s'agit d'une infection bénigne de la paroi vésiculaire. Celle-ci est plus fréquemment observée chez les femmes.

L'adénomyomatose est une prolifération épithéliale hyperplasique bénigne non inflammatoire associée à une hypertrophie musculeuse et à des invaginations muqueuses transpariétales formant les sinus contenant de la bile appelés sinus de Rokitansky-Aschoff (4). L'atteinte est soit focale soit diffuse. Des plages d'adénomyomatose sont retrouvées dans 2 à 8 % des cholécystectomies (4). Cet épaississement de la paroi vésiculaire peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un cancer de la vésicule biliaire.

En échographie (10), on décrit un épaississement isoéchogène de la paroi vésiculaire (10). Il s'agit de petits espaces kystiques intra-pariétaux anéchogènes. Les sinus peuvent contenir des cristaux de cholestérol, des calculs ou du sludge ce qui peut être à l'origine d'artéfacts en queue de comète. En échographie Doppler, en utilisant une sonde à haute résolution, on peut décrire des artéfacts scintillants. En TDM, il est décrit un épaississement de la paroi vésiculaire, le signe du « Rosaire » correspondant aux sinus. Le signe de la « boucle de coton » correspond à des points gris flous de la paroi vésiculaire, et serait un signe très sensible du diagnostic de l'Adénomyomatose (11). En IRM, il est décrit un épaississement focal pariétal en hyposignal T1 hypersignal T2 (Image 3). Le signe du « collier de perles » correspond à des foyers de haute intensité en T2, ce signe est très spécifique de l'adénomyomatose mais n'est présent que dans 28 % des cas (12).

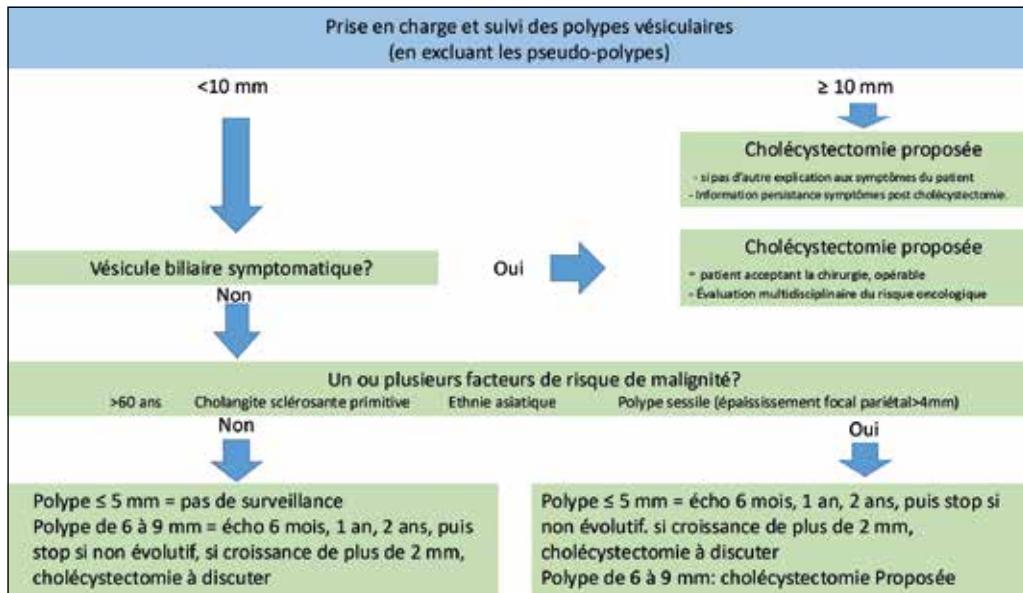
Image 3 : Adénomyomatose IRM, coupe coronale T2



Les indications de cholécystectomie

La prise en charge des polypes vésiculaires dépistés fortuitement lors d'une échographie après avoir exclu un pseudo

Tableau 1 : Polype vésiculaire et indication de cholécystectomie (9)



polype, est résumée sur le tableau publié en 2017 par la société Européenne de Radiologie (tableau 1) (9).

La cholécystectomie est recommandée pour les polypes vésiculaires de 10 mm ou plus, pour les patients éligibles à une chirurgie, qui acceptent cette prise en charge, après discussion multi disciplinaire du risque carcinologique.

La cholécystectomie est suggérée si une symptomatologie clinique est attribuée à la vésicule biliaire. Le patient doit être informé du risque chirurgical et du risque de persistance des symptômes.

- et s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque carcinologique (âge>60, CSP, ethnie asiatique, polype sessile avec épaisseissement pariétal de plus de 4 mm), une cholécystectomie est recommandée pour les patients opérables, qui acceptent la chirurgie.
- Si les polypes mesurent entre 6 et 9 mm, chez un patient sans facteur de risque, ou moins de 6 mm chez un patient ayant des facteurs de risque de malignité, une surveillance échographique est proposée à 6 mois, 1 an, 2 ans. À deux ans la surveillance peut être interrompue en absence de croissance.
 - Si pendant le suivi un polyde dépasse les 10 mm, une cholécystectomie est recommandée.
 - Si un polyde grossit de plus de 2 mm au cours de la période de surveillance, la poursuite ou l'arrêt de la surveillance doit faire l'objet d'une discussion multi disciplinaire.
- Un polyde inférieur ou égal à 5 mm, chez un patient sans facteurs de risque ne doit pas être surveillé.

tardif à un stade avancé ou métastatique. Son pronostic est mauvais, 20 % des cancers diagnostiqués sont éligibles à une chirurgie curatrice. Il s'agit du cancer des voies biliaires le plus fréquent. En 2018, les données de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) montrent que l'incidence annuelle est de 220 000 cas, et qu'il représente 1,7 % des décès par cancer (13).

La répartition géographique de ce cancer est hétérogène, avec des régions de forte incidence (le Chili, le nord de l'Inde, la Pologne, le sud du

Pakistan, le Japon, l'Israël puis à moindre degré l'Amérique latine et l'Asie), et d'autres de faible incidence correspondant à des populations ayant des ressources élevées ou descendantes d'une immigration européenne (14).

Les principaux facteurs de risque

- L'âge, le sexe féminin (impact probable de facteurs hormonaux féminins), l'obésité, l'origine ethnique.
- Les antécédents de calculs biliaires : 70 à 90 % des patients ont un antécédent de lithiasis de la vésicule biliaire. Il existe une corrélation entre la taille des lithiasis et le risque de cancer. Ainsi lorsqu'un calcul est supérieur à 3 cm, le risque de cancer vésiculaire est multiplié par 10. On estime que seul 0,5 à 3 % des sujets ayant des lithiasis vésiculaires développeront un cancer vésiculaire (15).
- La Cholangite Sclérosante Primitive : L'incidence de survenue d'un cancer vésiculaire est de 2 %. Les polypes vésiculaires sont également plus fréquents, et une cholécystectomie est à envisager la taille d'un polyde dépasse 6 mm selon les recommandations européennes (9), au-delà de 8 mm selon d'autres auteurs (16).
- La malformation bilio-pancréatique : Il s'agit d'une malformation congénitale rare dans laquelle l'abouchement du canal pancréatique est situé en dehors du mur duodénal. Le sphincter papillaire majeur ne recouvrant pas la totalité de la jonction bilio-pancréatique favorise le reflux de sucs pancréatiques dans les voies biliaires. Il en résulte une inflammation muqueuse prédisposant à la carcinogénèse. 10 % des tumeurs vésiculaires seraient associées à cette malformation. Cette malformation est également plus fréquente dans les populations asiatiques.
- Les infections bactériennes chroniques (Salmonella Typhi, Hélicobacter Bilis).
- Des maladies extra-hépatiques comme le diabète de type II et des maladies auto immunes (maladie de Crohn, maladie de Biermer). À noter que le syndrome de Sjögren a un effet protecteur.
- Des facteurs environnementaux :

Le Cancer primitif de la vésicule biliaire

Le cancer primitif de la vésicule biliaire est une tumeur rare dont la mortalité est élevée. Cette tumeur maligne est longtemps asymptomatique, le diagnostic est donc souvent

- Dans les régions chaudes et humides, des mycotoxines (Aflatoxine, Ochratoxines) produites par des champignons ubiquitaires (Aspergillus, Pénicillium) peuvent contaminer les aliments (piments rouges du Chili, céréales, oléagineux...) conservés dans des conditions favorables à la croissance fungique. Les métabolites toxiques de dégradation de ces mycotoxines sont éliminés par voie biliaire.
- L'arsenic présent dans les eaux souterraines contaminées.
- Les antécédents d'injection de Thorostrat, l'exposition professionnelle au 1,2 dichloropropane utilisé en imprimerie.

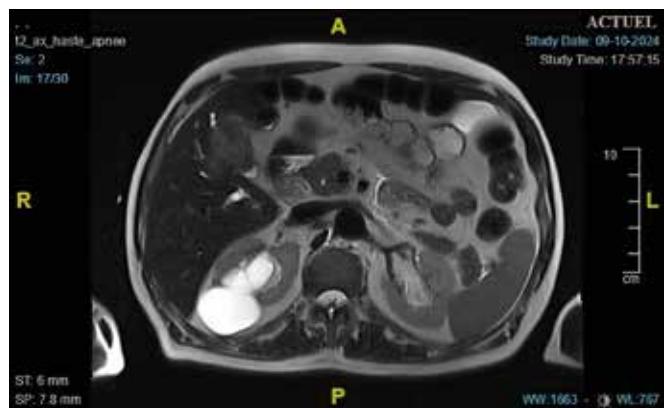
Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique des formes symptomatiques est évoqué devant des douleurs de l'hypochondre droit, des nausées et une perte de poids. Pour les formes plus avancées, un ictère peut apparaître ainsi qu'une masse palpable.

Imagerie

L'échographie abdominale décrit un épaississement irrégulier des parois vésiculaires, celui-ci peut être associé à

Image 4 : Tumeur vésiculaire avec infiltration hépatique



une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. L'échoendoscopie est l'exploration diagnostique la plus sensible pour l'étude des tumeurs de la vésicule biliaire. La présence de calculs biliaires peut néanmoins diminuer la sensibilité de l'examen, notamment à cause des artéfacts d'atténuation. Elle décrit un syndrome de masse pariétal vésiculaire, dont il est possible de réaliser une cytoponction (17). L'échoendoscopie permet de décrire une invasion vasculaire de l'axe porte du foie, la présence d'adénomégalies hilaires ou cœliaques, et d'apprécier l'extension parenchymateuse au hile hépatique. La TDM précise le statut ganglionnaire, les contacts vasculaires, et le bilan d'extension à distance. Cet examen est utile pour déterminer la résécabilité de la tumeur vésiculaire (18). L'exploration en IRM étudie l'atteinte des canaux biliaires, et l'invasion vasculaire (Image 4). Enfin, le TEP est utilisé pour différencier les épaississements bénins et malins.

Traitements et pronostic

La tumeur est un adénocarcinome dans 98 % des cas (19). La maladie est classée en 4 stades par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer, tableau 2). La tumeur de stade I atteint jusqu'à la paroi musculaire de la vésicule biliaire. La tumeur

Tableau 2 : Stades pronostiques de l'AJCC : cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

Stades	T	N	M
0	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO
IIA	T2a	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
IIIA	T3	NO	MO
IIIB	T1 -T2-T3	N1	MO
IVA	T4	NO-N1	MO
IVB	Tout T	N2	MO
		Tout T	M1

de stade II perfore la séreuse et peut toucher les organes ou les structures adjacentes. La tumeur de stade III correspond à une lésion non résécable localement. La lésion de stade IV est une lésion non résécable car métastatique. Les lésions de stade I et II sont potentiellement résécables, le geste étant une cholécystectomie associée à une résection des segments IVb et V voire une hépatectomie droite. L'objectif de la chirurgie est une résection R0.

Le cancer de la vésicule biliaire peut être diagnostiqué fortuitement sur une pièce de cholécystectomie. Cela représente 0,3 à 3 % des cholécystectomies. Les tumeurs Tis et T1a sont limitées à la muqueuse vésiculaire, la cholécystectomie est considérée comme curative[20]. Les tumeurs de stades T2 et T3 justifient d'une reprise chirurgicale avec résection du lit vésiculaire (tableau 3).

Les tumeurs non opérables sont traitées à visée non curative par chimiothérapie (Sel de platine, 5FU, Gemcitabine), par thérapie ciblée (anti EGFR), et immunothérapie.

Le pronostic dépend du stade tumoral et de la résécabilité. La survie à 5 ans est de 80 à 50 % dans pour les stades 0 (Tis T1) et I, de 28 % pour le stade II, de 8 à 2 % pour les stades III et IV (21).

La Cholécystite alithiasique (CAA)

La cholécystite alithiasique est une maladie inflammatoire aiguë de la vésicule biliaire sans mise en évidence de calcul (Image 3). Une cholécystite est la cause de 3 à 10 % des douleurs abdominales aiguës (22), la cholécystite alithiasique représente 5 à 10 % des cholécystites aiguës.

Les lésions de la paroi vésiculaire peuvent être causées par (tableau 4)

Des lésions d'ischémie reperfusion

- L'irrigation artérielle de la VB est une vascularisation terminale. En situation de stress, une vascularisation insuffisante entraîne la nécrose ischémique de la paroi (23).

Tableau 3 : Classification TNM-UICC-AJCC (8^e édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

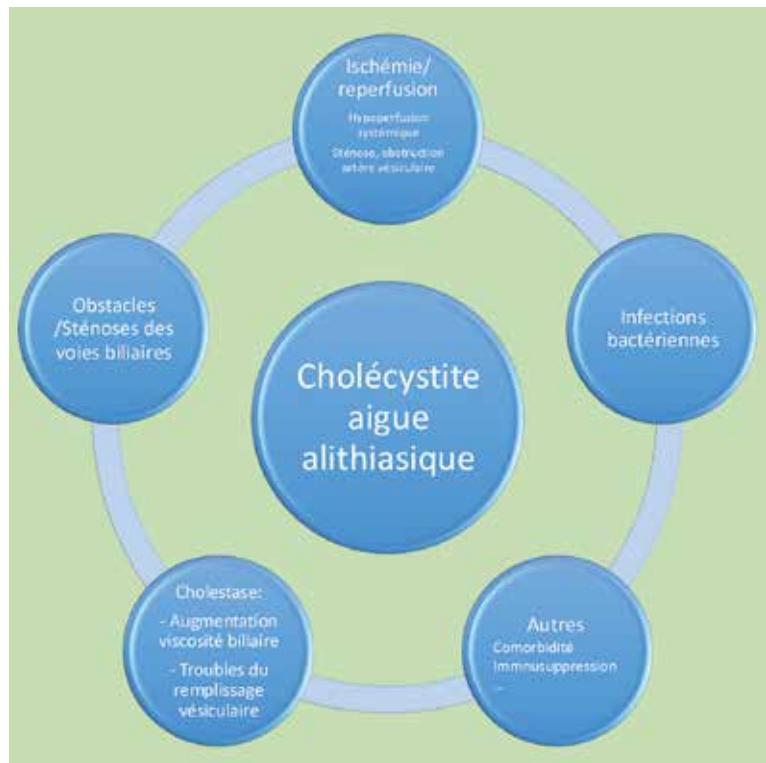
TX Non évaluables
T0 Pas de tumeur primitive
Tis Carcinome in situ
T1 Tumeur envahissant la lamina propria ou la muscleuse
T1a Tumeur envahissant la lamina propria
T1b Tumeur envahissant la muscleuse
T2 Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique
T2a Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale)
T2b Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
T3 Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extrahépatiques)
T4 Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)
NX Non évaluables
NO Pas de métastase ganglionnaire régionale, N1 1 à 3 métastases ganglionnaires régionales, N2 ≥ 4 métastases ganglionnaires régionales.
M0 Pas de métastase à distance M1 Métastase(s) à distance

- Ces lésions vésiculaires peuvent être secondaires à une vasoconstriction, une sténose ou une obstruction de l'artère vésiculaire (comme lors d'une embolisation artérielle), ou à une hypotension systémique en lien avec une drogue vaso-active.

Une cholestase (ralentissement ou arrêt de la circulation biliaire)

- Augmentation de la pression endo-biliaire.
 - s'accompagne d'une compression pariétale prolongée, facteur d'ischémie de paroi, et d'activation enzymatique (24) (phospholipase A2, superoxyde dismutase). Elle est à l'origine de la production de lipides peroxydés pouvant entraîner des lésions des muqueuses biliaires.
- Etiologies :
 - Statut nutritionnel : jeûne prolongé, nutrition parentérale
 - Obstacle sur la voie biliaire :
 - Organique : tumeur obstructive, lithiasis
 - Malformation congénitale (26), col de la vésicule biliaire allongé, torsion de la vésicule biliaire, des kystes biliaires et sténose du cystique.
 - Fonctionnelle : dysfonction d'Oddi induite par les sédatifs ou les analgésiques opioïdes.
 - Déshydratation sévère (brûlures étendues, polytraumatisme sévère),
 - Des troubles de la motricité musculaire lisse de la vésicule biliaire :
 - Hormonaux (œstrogène, progestérone)

Tableau 4 : Pathogénie de la cholécystite aiguë alithiasique (32)



- Iatrogènes (thiazidiques, céftriaxone, octréotide, ampicilline, érythromycine...)
- L'augmentation de la viscosité biliaire :
 - Troubles du métabolisme des lipides
 - Diabète de type 2,
 - Secondaires aux métabolites d'agent viral ou parasitaire (EBV, hépatite A et E, Echinococose, Giardiasis...).

Des bactéries

- La bile est normalement stérile, la contamination biliaire est souvent rétrograde à partir du sphincter d'Oddi.
- Il s'agit le plus souvent de bacilles Gram - (E.coli, K. bacillus, Salmonella (25), Brucellosis, Vibrio cholerae, and Leptospira) et de quelques Gram+ (Enterococcus faecalis, Staphylocoques, Fusarium, Lactocoques...). Une contamination hématogène est également possible.

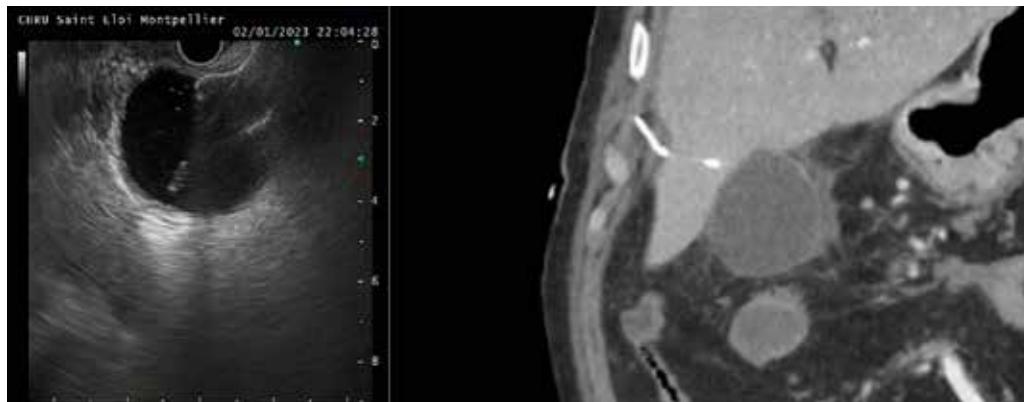
Et d'autres co-facteurs

- les Comorbidités : le diabète sucré, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les vascularites, par action indirecte en lien avec une micro angiopathie.
- Les états d'immunodépression : lupus, syndrome d'activation macrophagique, le VIH sont associés à une augmentation d'incidence de CAA,
- Des traitements spécifiques (interleukine-2, thérapies à cellules tueuses activées par les lymphokines utilisées en greffe de moelle osseuse).

Image 5 : Cholécystite aiguë alithiasique, d'origine ischémique après chimio embolisation d'un hépatocarcinome, avant drainage par prothèse d'apposition



Image 6 : EUS drainage vésiculaire par Axios, TDM drainage radiologique



Le diagnostic clinique, biologique

Il n'est pas spécifique, on retrouve des douleurs de l'hypochondre droit, des nausées ou vomissements et un signe de Murphy. Dans les formes évoluées, une masse est palpable si la vésicule est très distendue ; en cas de perforation, les signes périctonaux et septiques sont au premier plan. Une forme pauci symptomatique est également possible, notamment chez les personnes âgées ou en réanimation.

La biologie est également non spécifique : on retrouve un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles), une élévation des transaminases, une cholestase ictérique ou non, une acidose lactique en cas de choc.

Imageries

L'échographie abdominale décrit une cholécystite de manière aspécifique, avec une vésicule distendue (longueur > 8 cm, largeur > 5 cm), des parois épaissies mesurant plus de 3,5 mm (Image 5). Dans les formes graves, on peut retrouver un épanchement intra abdominal (bile), un abcès de paroi, un abcès hépatique de contiguïté. Le signe spécifique est l'absence de calcul dans la vésicule biliaire. La cholécystite alithiasique est plus rarement associée à une dilatation des voies biliaires. L'échographie est une exploration performante pour le diagnostic de cholécystite aiguë alithiasique, avec une sensibilité de 81 % (IC à 95 % : 0,75 à 0,87) et une spécificité de 83 % (IC à 95 % : 0,74 à 0,89) (27).

Les signes en tomodensitométrie décrivent une cholécystite aiguë avec une paroi épaissie rehaussée de plus de 3 mm, un rehaussement de la graisse péri vésiculaire, un épanchement péri vésiculaire, des parois pouvant être feuillettées ou discontinues en cas de perforation. Il n'est pas mis en évidence de lithiasse. L'IRM montre des images comparables et permet de réaliser un bilan morphologique de l'arbre biliaire.

TraITEMENT

Le traitement dépend de la sévérité, définie selon les guidelines de Tokyo 13 (28) (tableau 5) :

Les cholécystites aigües de Grade III ou sévères

Tableau 5 - Classification : Sévérité de la cholécystite aiguë selon Tokyo-Guidelines 2013

Grade III sévère
Associée à la défaillance d'un ou plusieurs organe/système: - cardiovasculaire, neurologique, respiratoire, rénal, hépatique, hématoLOGIQUE
Grade II Modérée
Au moins une des conditions suivantes: - Leucocytes > 18000/mm ³ , masse palpable dans l'hypochondre droit, évolution depuis plus de 72 heures, signes inflammatoires locaux (gangrène ou abcès vésiculaire, abcès hépatique, péritonite biliaire, cholécystite emphysématuse)
Grade I légère
Absence des critères de grade I et II, sujet sain sans dysfonction d'organe, signes inflammatoires locaux modérés, à risque opératoire faible.

sont associées à au moins une défaillance d'organes ou de système (cardio vasculaire, respiratoire, neurologique, hépatique, rénal, hématoLOGIQUE). Les cholécystites aigues de Grade II ou modérées sont associées à au moins une des conditions suivantes : des polynucléaires > 18 000/mm³, une masse palpable dans l'hypochondre droit, des symptômes évoluant depuis plus de 72 H ou des marqueurs locaux d'inflammation (cholécystite gangréneuse, abcédée, abcès hépatique de contact, péritonite biliaire, cholécystite emphysématuse). Les cholécystites aigues de Grade I sont celles qui ne rencontrent pas les conditions des Grades II et III, elles peuvent être définies comme une cholécystite aiguë chez un sujet en bonne santé sans dysfonctionnement d'organe et avec de légers changements inflammatoires dans la vésicule biliaire.

Les patients sont également évalués selon les scores ASA (American Society of Anesthesiologists) et CCI (Charlson Comorbidity index, score de comorbidité allant de 0 à 12) (29).

En plus d'une prise en charge médicale optimale, lorsqu'un sujet est éligible à une chirurgie, en cas de cholécystite de grade I, une cholécystectomie laparoscopique est indiquée. En cas de cholécystite aigue de grade II, le patient doit être pris en charge dans un centre de chirurgie avancée, avec possibilité de conversion en laparotomie ou en cholécystectomie partielle. Les cholécystites de grade III doivent être prises en charge par un chirurgien spécialiste avec grande expérience, à proximité d'une réanimation.

Pour les patients non éligibles à une chirurgie, on propose une traitement médical conservateur et une chirurgie secondaire pour les grades I. Un traitement médical conservateur et un drainage vésiculaire (transpariétaire radiologie, rétrograde ou sous écho endoscopie avec pose d'une prothèse d'apposition gastro-vésiculaire) (Image 6) pour les grades II. Un traitement médical conservateur associé à la correction de la ou des défaillance(s) d'organe(s) et un drainage vésiculaire précoce pour les grades III (29).

Il a été démontré que le taux de récidive après un traitement non chirurgical est significativement plus faible dans la CAA que dans la cholécystite aigue lithiasique (2,7 contre 23,2 %) (30). L'incidence de la cholécystite gangreneuse est plus élevée chez les patients atteints de CAA. Enfin le taux de mortalité postopératoire dans la CAA est plus élevé que celui de la cholécystite calculeuse (31).

Conclusions

Les affections non lithiasiques de la vésicule biliaire sont variées, elles regroupent des maladies infectieuses, inflammatoires et tumorales. La sémiologie clinique et radiologique des anomalies de paroi vésiculaire est à connaître. Même si la plupart des lésions sont bénignes, il faut savoir dépister les lésions précancéreuses justifiant d'une cholécystectomie prophylactique ainsi que les cancers dont le stade au diagnostic est, comme souvent, étroitement lié au pronostic. Les cholécystites alithiasiques touchent souvent les patients fragiles débilités ou en réanimation, elles font l'objet d'une prise en charge chirurgicale pour les patients pouvant la supporter ou doivent être drainées par voie trans-pariétaire ou endoscopique.

Références

- Y. Chen, J. Kong, and S. Wu, "Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder", *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, vol. 95, no. 2, pp. 124–131, Feb. 2015, doi: 10.1038/labinvest.2014.140.
- M. C. Aldridge and H. Bismuth, "Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence", *Br. J. Surg.*, vol. 77, no. 4, pp. 363–364, Apr. 1990, doi: 10.1002/bjs.1800770403.
- R. Wiles et al., "Management and follow-up of gallbladder polyps : Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery-European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)", *Eur. Radiol.*, vol. 27, no. 9, pp. 3856–3866, Sep. 2017, doi: 10.1007/s00330-017-4742-y.
- Z. C. Riddell, C. Corallo, R. Albazaz, and K. G. Foley, "Gallbladder polyps and adenomyomatosis", *Br. J. Radiol.*, vol. 96, no. 1142, p. 20220115, Feb. 2023, doi: 10.1259/bjr.20220115.
- S. Z. Wennmacker, M. P. Lamberts, M. Di Martino, J. P. Drenth, K. S. Gurusamy, and C. J. van Laarhoven, "Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps", *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 8, no. 8, p. CD012233, Aug. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD012233.pub2.

6. V. Gupta et al., "Radio-pathological Correlation of 18F-FDG PET in Characterizing Gallbladder Wall Thickening", *J. Gastrointest. Cancer*, vol. 50, no. 4, pp. 901–906, Dec. 2019, doi: 10.1007/s12029-018-0176-2.
7. W. C. Gallahan and J. D. Conway, "Diagnosis and management of gallbladder polyps", *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 2, pp. 359–367, x, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.001.
8. J.-L. Szpakowski and L.-Y. Tucker, "Outcomes of Gallbladder Polyps and Their Association With Gallbladder Cancer in a 20-Year Cohort", *JAMA Netw. Open*, vol. 3, no. 5, p. e205143, May 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5143.
9. K. G. Foley et al., "Management and follow-up of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE", *Eur. Radiol.*, vol. 32, no. 5, pp. 3358–3368, May 2022, doi: 10.1007/s00330-021-08384-w.
10. M. H. Yu, Y. J. Kim, H. S. Park, and S. I. Jung, "Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases", *World J. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 22, pp. 2967–2986, Jun. 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i22.2967.
11. H. K. Yang et al., "CT diagnosis of gallbladder adenomyomatosis: importance of enhancing mucosal epithelium, the "cotton ball sign"',", *Eur. Radiol.*, vol. 28, no. 9, pp. 3573–3582, Sep. 2018, doi: 10.1007/s00330-018-5412-4.
12. H. Haradome et al., "The pearl necklace sign: an imaging sign of adenomyomatosis of the gallbladder at MR cholangio-pancreatography", *Radiology*, vol. 227, no. 1, pp. 80–88, Apr. 2003, doi: 10.1148/radiol.2271011378.
13. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
14. M. A. Schmidt, L. Marcano-Bonilla, and L. R. Roberts, "Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations", *Chin. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 4, p. 31, Aug. 2019, doi: 10.21037/cco.2019.08.13.
15. A. W. Hsing et al., "Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China", *Int. J. Cancer*, vol. 121, no. 4, pp. 832–838, Aug. 2007, doi: 10.1002/ijc.22756.
16. J. T. Lewis, J. A. Talwalkar, C. B. Rosen, T. C. Smyrk, and S. C. Abraham, "Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence", *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 31, no. 6, pp. 907–913, Jun. 2007, doi: 10.1097/01.pas.0000213435.99492.8a.
17. H. J. Kim et al., "Diagnostic role of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration of gallbladder lesions", *Hepatogastroenterology*, vol. 59, no. 118, pp. 1691–1695, Sep. 2012, doi: 10.5754/hge12271.
18. V. Kumaran, S. Gulati, B. Paul, K. Pande, P. Sahni, and K. Chatto-padhyay, "The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder", *Eur. Radiol.*, vol. 12, no. 8, pp. 1993–1999, Aug. 2002, doi: 10.1007/s00330-002-1440-0.
19. R. D. Goldin and J. C. Roa, "Gallbladder cancer: a morphological and molecular update", *Histopathology*, vol. 55, no. 2, pp. 218–229, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03192.x.
20. K. M. Reid, A. Ramos-De la Medina, and J. H. Donohue, "Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review", *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract*, vol. 11, no. 5, pp. 671–681, May 2007, doi: 10.1007/s11605-006-0075-x.
21. U. Dutta, "Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome?", *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, no. 4, pp. 642–653, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x.
22. Y. Kimura et al., "Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines", *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, vol. 14, no. 1, pp. 15–26, 2007, doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.
23. T. Hakala, P. J. Nuutinen, E. T. Ruokonen, and E. Alhava, "Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis", *Br. J. Surg.*, vol. 84, no. 9, pp. 1249–1252, Sep. 1997.
24. M. Vakkala et al., "Cellular turnover and expression of hypoxic-inducible factor in acute acalculous and calculous cholecystitis", *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 11, no. 5, p. R116, 2007, doi: 10.1186/cc6170.
25. S. Iqbal, M. Khajinoori, and B. Mooney, "A case report of acalculous cholecystitis due to *Salmonella paratyphi B*", *Radiol. Case Rep.*, vol. 13, no. 6, pp. 1116–1118, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.radcr.2018.07.013.
26. D. Poddighe, M. Tresoldi, A. Licari, and G. L. Marseglia, "Acalculous Acute Cholecystitis in Previously Healthy Children: General Overview and Analysis of Pediatric Infectious Cases", *Int. J. Hepatol.*, vol. 2015, p. 459608, 2015, doi: 10.1155/2015/459608.
27. J. J. S. Kiewiet, M. M. N. Leeuwenburgh, S. Bipat, P. M. M. Bossuyt, J. Stoker, and M. A. Boermeester, "A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis", *Radiology*, vol. 264, no. 3, pp. 708–720, Sep. 2012, doi: 10.1148/radiol.12111561.
28. M. Yokoe et al., "Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis", *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.*, vol. 24, no. 6, pp. 338–345, Jun. 2017, doi: 10.1002/jhbp.457.
29. F. Miura et al., "Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis", *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.*, vol. 25, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2018, doi: 10.1002/jhbp.509.
30. S. Y. Noh, D. I. Gwon, G.-Y. Ko, H.-K. Yoon, and K.-B. Sung, "Role of percutaneous cholecystostomy for acute acalculous cholecystitis: clinical outcomes of 271 patients", *Eur. Radiol.*, vol. 28, no. 4, pp. 1449–1455, Apr. 2018, doi: 10.1007/s00330-017-5112-5.
31. M. G. Gu, T. N. Kim, J. Song, Y. J. Nam, J. Y. Lee, and J. S. Park, "Risk factors and therapeutic outcomes of acute acalculous cholecystitis", *Digestion*, vol. 90, no. 2, pp. 75–80, 2014, doi: 10.1159/000362444.
32. Y. Fu, L. Pang, W. Dai, S. Wu, and J. Kong, "Advances in the Study of Acute Acalculous Cholecystitis: A Comprehensive Review", *Dig. Dis. Basel Switz.*, vol. 40, no. 4, pp. 468–478, 2022, doi: 10.1159/000520025.

5

Les cinq points forts

- L'échographie abdominale transpariétaire est l'examen d'imagerie de première intention utilisé dans le diagnostic des pathologies non lithiasiques de la vésicule biliaire.
- Parmi les polypes de la vésicule biliaire, on différencie les vrais polypes (adénomes, tumeurs bénignes et malignes) des pseudo-polypes (polype de cholestérol, adénomyomatose). Les pseudo-polypes sont les plus fréquents (70 %) et n'ont aucun risque de dégénérescence.
- Après avoir éliminé un pseudopolype, la cholécystectomie est recommandée pour les polypes vésiculaires de 10 mm ou plus (ou > 6 mm en cas de cholangite sclérosante primitive), après discussion multidisciplinaire du risque carcinologique.
- Le cancer primitif de la vésicule biliaire est une tumeur rare dont la mortalité est élevée. Le traitement curatif est la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire (segment IVb et V).
- La cholécystite aiguë alithiasique ne représente que 10 % des cholécystites aiguës. Elle survient préférentiellement chez des sujets avec comorbidités sévères et récidive moins souvent que la cholécystite aiguë lithiasique après un traitement non chirurgical.

Prise en charge de l'halitose : quelle place pour le gastro-entérologue ?

 Antoine de LEUSSE

 Hôpital Médipôle Lyon Villeurbanne - 158 rue Léon Blum - 69100 Villeurbanne (France)
 antoine.deleusse@ramsay-sante.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la physiopathologie de l'halitose
- Connaître la démarche diagnostique
- Savoir limiter les examens complémentaires
- Connaître les différentes options thérapeutiques

LIEN D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

halitose ; reflux gastro œsophagien ; maladie inflammatoire chronique de l'intestin

ABRÉVIATIONS

COV : Composés Organiques Volatils

CSV : Composés Soufrés Volatils

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

OR : Odds Ratio

ORL : Oto Rhino Laryngologie

RCH : Recto Colite Hémorragique

RR : Risque Relatif

Introduction

L'halitose se définit simplement par une mauvaise haleine correspondant à l'émission par le souffle d'odeurs désagréables. L'halitose est liée à la présence dans l'air expiré de composés organiques volatils (COV) dont notamment les composés soufrés volatils (CSV) (1, 2).

L'halitose peut être subjective (perçue uniquement par l'individu qui s'en plaint) ou objective (perçue par l'entourage). Elle est souvent vécue de manière honteuse par les personnes qui en souffrent et peut avoir des effets psychologiques non négligeables entraînant un isolement social.

L'halitose est une pathologie fréquente puisqu'elle affecte environ 30 % (2 à 49 % selon les études) de la population générale (2-4). Pour expliquer l'halitose, on distingue l'origine buccale qui représente 85 % des cas et l'origine extra buccale (ORL, pulmonaire et digestive) (2). L'origine buccale peut être aussi liée indirectement à une cause digestive par l'intermédiaire de lésions buccales induites par une patho-

logie digestive. L'origine extra buccale peut aussi impliquer un transport sanguin des gaz digestifs après absorption intestinale et avant élimination alvéolaire.

L'halitose est une manifestation rare des maladies digestives et pourtant une cause fréquente de consultation dans notre spécialité. Le recours à une consultation de gastro entérologie devrait en principe intervenir après la consultation d'un chirurgien-dentiste.

Physiopathologie

Généralités

L'air expiré contient différents éléments et notamment des composés organiques volatils (COV) : les composés sulfurés volatils (CSV) (méthylmercaptopan, sulfure d'hydrogène, diméthylsulfure), les diamines (putrescine, cadavérine), les composés aromatiques volatils (indole, skatole), les acides

organiques (acétique, propionique), les alcools, les cétones... Ces gaz sont caractérisés par des odeurs désagréables.

Les CSV sont considérés comme les éléments prédominants de l'halitose. Dans le cas des patients souffrant d'une halitose d'origine buccale, on détectera une augmentation des concentrations du méthylmercaptopan et du sulfure d'hydrogène alors que dans l'halitose extra orale hématogène, on détectera notamment une augmentation du diméthylsulfure. Les CSV sont présents à de faibles concentrations dans l'air expiré dans les conditions normales et donc imperceptibles. L'halitose résulte d'une augmentation de leurs concentrations dans l'air expiré, rendant ainsi les mauvaises odeurs perceptibles par l'individu et son entourage.

Lorsque l'origine est buccale ; cette augmentation résulte de la dégradation de résidus alimentaires, de cellules de la cavité buccale et de débris salivaires par les bactéries de la cavité buccale avec production de métabolites malodorants (5-7). Ce même mécanisme explique aussi majoritairement les halitoses extra buccales d'origine ORL, pulmonaires et digestives hautes en lien avec la stase de débris et leur dégradation au niveau de lésions inflammatoires, tumorales, diverticulaires ou sténosantes. L'autre mécanisme physiopathologique de l'halitose extra buccale est la diffusion hématogène de gaz digestif notamment le diméthylsulfure et son élimination lors de l'expiration.

Halitose d'origine buccale

Au cours de l'halitose d'origine buccale, la plupart des bactéries participant à la production de ces métabolites malodorants sont des bactéries gram-négatives anaérobies. Aucune souche bactérienne spécifique n'a à ce jour été mise en cause.

Néanmoins, on peut citer les principales bactéries impliquées : *Prevotella melaninogenica* et *intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella alcalescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis* et *endodontalis*, *Bacteroïdes forsythus*, *Treponema denticola*, *Peptostreptococcus micros* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (5, 8-12).

Les bactéries en cause peuvent être présentes dans les zones de pathologies parodontales, en particulier dans des poches parodontales profondes situées autour des dents mais aussi sur la partie postérieure du dos de la langue au niveau d'un enduit blanchâtre. Enfin, certains facteurs contribuent à la prolifération bactérienne comme la diminution du flux salivaire (syndrome de Sjögren, prise d'anticholinergiques...), une augmentation du pH salivaire ou une stase salivaire (2).

Halitose d'origine digestive

La physiopathologie des causes digestives n'est pas consensuelle (13, 14).

Le mécanisme principal est lié à une cause buccale ou ORL par l'intermédiaire de lésions buccales ou ORL induites par un reflux gastro œsophagien ou par une MCI par exemple. L'ensemble de ces lésions favorisent l'accumulation de résidus alimentaires et la dégradation bactérienne de débris cellulaires ou salivaires.

Il pourrait aussi s'agir de gaz émis directement par la sphère digestive dans des situations de stase alimentaire œsophagiennement haute (diverticule de Zenker, sténoses œsophagiennes tumorales ou non, achalasie...). En dehors de cette situation,

l'œsophage étant fermé, il ne peut pas être tenu responsable d'émission directe de gaz gastrique (15).

Enfin, l'élimination pulmonaire de gaz digestif par transfert sanguin avec l'élimination alvéolaire est suspectée d'être un mécanisme de l'halitose. Elle est bien connue puisque son principe est la base des tests respiratoires aux hydrates de carbone, avec mesure du méthane, de l'hydrogène, voire de l'hydrogène sulfuré. On trouve notamment de nombreux gaz non sulfurés (ammoniaque, diméthylamine, triméthylamine, acétone...) dans l'air expiré dont l'origine peut être métabolique et aussi digestive.

La plupart des CSV impliqués dans l'halitose d'origine buccale ne peuvent pas être transportés par le sang vers l'air alvéolaire et donc être impliqués dans l'halitose d'origine digestive par voie hématogène. Le diméthylsulfure (CH_3SCH_3) est impliqué dans l'halitose extra orale hématogène. Son origine est principalement digestive ; en effet il existe une corrélation entre ses concentrations sanguines et dans l'haleine (16, 17). Le diméthylsulfure a toujours été considéré comme un composant mineur de l'halitose d'origine buccale à côté des principaux composants sulfurés. Il a une odeur très caractéristique de chou cuit et son seuil de perception olfactive est très bas.

Il n'est pas fait à l'heure actuelle de lien précis entre la composition du microbiote intestinal et la présence dans l'air expiré de CSV à l'origine d'une halitose.

L'exemple de l'ail est le mieux connu. L'allyl méthyl thioéther est un thioéther de formule brute $\text{C}_4\text{H}_8\text{S}$. Il est le plus souvent rencontré comme sous-produit de la digestion de l'ail et la cause d'halitose. Manger de l'ail provoque la production de nombreux dérivés soufrés gazeux dans le système digestif, la plupart étant métabolisés par l'intestin et le foie. Cependant l'allyl méthyl thioéther ne l'est pas. Il passe dans le système sanguin de l'intestin avant l'élimination respiratoire provoquant une halitose prolongée.

L'absorption des gaz pourraient être augmentée en présence d'une inflammation muqueuse avec lésions érosives ou ulcérées ou par la modification de la perméabilité intestinale (18).

La perception de l'halitose dépend de la concentration de ces gaz dans l'air expiré. Elle est individuelle. Il est défini pour chacun d'eux un seuil de perceptibilité et de reconnaissance. Ils sont présents à de faibles concentrations dans les conditions normales et donc imperceptibles.

Classification

La classification de l'halitose a été décrite par Yaegaki, Murata (19, 20) et modifiée par Tangerman (16)

- L'halitose vraie représente environ 77 % des cas d'halitose. Elle est décrite comme étant une mauvaise odeur notable dont l'intensité dépasse le seuil socialement acceptable. Elle regroupe deux sous-catégories :
 - L'halitose physiologique qui est souvent transitoire au cours de la journée (exemple : le matin au réveil) ou faisant suite à la consommation de certains médicaments ou aliments (exemples : ails, oignons...). Elle peut

être la conséquence d'un jeûne prolongé avec formation de corps cétoniques volatiles.

- L'halitose pathologique qui est souvent permanente en lien avec une origine buccale ou extra-buccale. Parmi les origines extra-buccales, on distingue les causes directes par production de gaz malodorants au niveau des voies respiratoires ou de la sphère ORL ou de la partie haute de l'œsophage et l'élimination pulmonaire de gaz absorbés dans l'intestin (voie hématogène).
- La pseudo-halitose représente environ 21 % des cas d'halitose. Elle est décrite par l'absence de mauvaise odeur notable perçue par l'entourage et le praticien, malgré les plaintes répétées du patient. Elle est liée à un trouble du goût ou un trouble olfactif relevant d'investigations spécifiques.
- L'halitophobie représente environ 2 % des cas d'halitose. Son origine est psychogène sans altération de l'haleine, du goût ou de l'olfaction. Le patient reste persuadé après avis et traitements d'un spécialiste, qu'il souffre d'halitose. Elle relève d'une prise en charge psychologique.

Méthode diagnostique

Méthode diagnostique subjective

L'évaluation organoleptique (nez) de l'halitose basée sur l'échelle de Rosenberg (21) est la technique de base pour le diagnostic de l'halitose. La méthode est subjective.

L'échelle organoleptique mise au point par Rosenberg est utilisée pour quantifier l'halitose. Il s'agit de l'échelle de référence pour les mauvaises odeurs. Les scores s'échelonnent de 0 à 5 et correspondent à : 0 = absence d'odeur désagréable ; 1 = mauvaise odeur à peine perceptible ; 2 = mauvaise odeur légèrement perceptible ; 3 = mauvaise odeur d'intensité moyenne ; 4 = forte mauvaise odeur et 5 = mauvaise odeur très puissante.

Les tests organoleptiques peuvent être réalisés par le patient lui-même, par le praticien ou par une personne de confiance du patient. Le patient doit s'abstenir de toute prise alimentaire (surtout les aliments ayant une odeur puissante comme l'ail, les oignons ou les boissons alcoolisées), de soins d'hygiène bucco-dentaire, d'utilisation de produits cosmétiques odorants (parfums, produits d'hygiène corporelle parfumés, etc.) et de fumer quatre heures avant les tests. L'avantage de cette approche est que les patients reçoivent des informations importantes sur l'évaluation d'un seuil de perception humaine des odeurs. L'inconvénient est que le patient ne fait souvent pas confiance au «nez» de l'examinateur. En particulier pour la pseudo-halitose et l'halitophobie, il est préférable de choisir une méthode diagnostique objective.

Méthodes diagnostiques objectives

Les méthodes objectives sont réalisées en structure hospitalière ou spécialisée. Elles reposent sur :

- La chromatographie en phase gazeuse permet l'analyse de l'air expiré avec définition de sa composition gazeuse (22). Elle permet de séparer, d'identifier et de doser les différents composants volatils de l'air expiré. Il s'agit de la

méthode de référence du fait de sa spécificité pour les CSV. En effet, certains gaz propres à l'halitose sont identifiés : l'indole, le scatol, les polyamines, les dérivés azotés, les alcools... Les avantages de cette technique sont qu'elle est objective, fiable permettant la mesure quantitative et qualitative de nombreux gaz responsables. La technique est reproductible et permet de différencier l'halitose intra et extra orale. Les inconvénients sont qu'elle n'est pas réalisable comme test de routine en raison de sa complexité, de son coût élevé et de sa technicité complexe.

Une alternative simplifiée et fiable a été développée depuis 2002 sous la forme d'un appareil portatif OralChroma®. Il permet la mesure quantitative et qualitative des 3 CSV (sulfure d'hydrogène, méthylmercaptopan et diméthylsulfure) présents dans l'air expiré (23). Elle ne nécessite qu'un faible volume d'air expiré et un temps de mesure de moins de 10 minutes (24). Elle permet aussi de différencier les formes d'halitose extra orale hématogène sans pour autant être capable de mesurer l'ensemble des gaz responsables. La technique est moins performante et fiable que la chromatographie classique mais plus rapide et facile de réalisation.

- L'halimètre et autres techniques équivalentes permettent uniquement la mise en évidence des CSV dans l'air expiré. Ils permettent leur mesure par technique électro-chimique d'oxydoréduction. Les mesures sont réalisées à l'aide d'une paille reliée au dispositif avec recueil de l'air expiré. Le boîtier de l'halimètre quantifie la concentration en gaz. La concentration des gaz expirés permet de définir la sévérité de l'halitose en 3 classes, légère, modérée à sévère comparée aux témoins. La limite principale de cette technique est qu'elle ne mesure pas les gaz non sulfurés impliqués dans l'halitose extra orale. C'est la technique de choix pour le diagnostic de l'halitose intra orale (24).
- Le test BANA de Loesche est une méthode biochimique de mesure indirecte de l'halitose intra orale utilisant le peptide N-benzoyl-DLarginine-2-naphthylamide (BANA). Il ne quantifie pas les molécules odorantes, mais permet la détection de 3 bactéries anaérobies pathogènes présentes dans la cavité buccale retrouvées dans environ 90 % des cas d'halitose d'origine buccale uniquement (25). Il s'agit d'une bandelette réactive donc facile et rapide d'utilisation et son intérêt est limité à l'halitose buccale.
- Le nez électronique. Il permet de détecter des molécules odorantes à l'aide de différents capteurs en utilisant un échantillon d'air buccal, notamment les CSV, des composés aromatiques et des composés contenant des amines et des dérivés de l'ammoniac. Il a été développé initialement pour l'industrie agroalimentaire. Son intérêt est actuellement insuffisamment démontré dans l'halitose (26, 27).

Afin de confirmer l'halitose, il est recommandé de réaliser tout d'abord le test organoleptique qui reste la méthode de référence. Pour l'analyse de la composition des gaz et pour définir l'origine de l'halitose buccale ou extra buccale, ce sont des techniques objectives tels que l'OralChroma® ou l'halimètre. Parmi ces deux techniques, seul l'OralChroma® est capable de quantifier les gaz non sulfurés et les CSV impliqués dans l'halitose extra buccale hématogène. Ces techniques permettent par la suite de réaliser un suivi des traitements et de juger objectivement de leur efficacité.

Étiologies

Origine buccale

L'origine buccale représente 85 % des cas d'halitose (2).

Les causes incriminées sont principalement :

- Les pathologies parodontales (gingivite, parodontite ou pathologie nécrosante) ou dentaires (carie, prothèses, malpositions) ;
- L'enduit lingual principalement au niveau des papilles hypertrophiées de la partie postérieure de la langue associé parfois à des fissures ;
- Les troubles salivaires avec hyposalie ou élévation du pH ;
- Le port de prothèses fixes ou amovibles ;
- Le port de piercings buccaux ;
- Les pathologies des muqueuses buccales (ulcération, candidoses, tumeurs, foyers infectieux).

Origine extra-buccale

Pathologies ORL

Les causes d'halitose liées à la pathologie de la sphère ORL représentent environ 5 à 8 % de toutes les causes confondues d'halitose et sont dominées par l'amygdalite et la sinusite chronique ainsi que par les lésions tumorales, inflammatoires ou infectieuses ORL.

Les causes digestives

La fréquence des causes digestives n'est pas connue. Certaines étiologies ont fait l'objet d'études retenant potentiellement un lien.

• Infection à *Helicobacter pylori*

Le lien entre halitose et *Helicobacter pylori* est controversé. La relation possible entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'halitose a été suggérée pour la première fois par Marshall *et al.* (30) en 1985. Depuis, de nombreux essais ont étudié ce sujet sans parvenir à un consensus.

Le mécanisme physiopathologique est lui aussi incertain. Il a été démontré qu'*Helicobacter pylori* produit des composés organiques volatils et des composés soufrés (sulfure d'hydrogène et méthylmercaptan) (31). Il a également été démontré que chez les patients présentant des lésions érosives ou ulcérées de la muqueuse gastrique, l'activité des enzymes cystathionine β -synthase (CBS) et cystathionine γ -lyase (CSE) participant à la production de CSV, était augmentée et que la présence de lésions érosives de la muqueuse œsogastroduodénale en cas de gastrite à *Helicobacter pylori* était fortement corrélée à une augmentation des CSV dans l'air expiré (32). Ainsi, la présence de lésions érosives associées à *Helicobacter pylori* pourrait agraver l'halitose en permettant la diffusion des CSV dans le sang et son élimination pulmonaire.

Hoshi *et al.* (33) ont constaté que les concentrations d'hydrogène sulfuré et de diméthylsulfure dans l'air expiré buccal étaient significativement plus élevées chez les patients *Helicobacter pylori* positifs que chez les patients *Helicobacter pylori* négatifs. Pour autant, il n'existe aucune différence significative entre les 2 groupes lorsqu'il s'agissait d'un

recueil d'air expiré par voie nasale. Cela indiquerait que l'origine de l'halitose ne serait pas uniquement extra buccale mais aussi buccale.

En effet, *Helicobacter pylori* a été retrouvé, en dehors de la muqueuse gastrique, au sein de la muqueuse œsophagienne et de la muqueuse buccale dans la salive, les plaques dentaires et les poches gingivales chez des patients présentant une gastrite à *Helicobacter pylori* (34-35).

Dans une méta analyse (36), Dou W *et al.* ont sélectionné 21 articles parmi 157 retrouvés sur la data base. Les 21 études ont été classées comme étant de qualité modérée. Les techniques de diagnostic de l'halitose sont hétérogènes. Au total, 5 062 patients ont été inclus dans ces études. Les auteurs ont comparé :

- Le taux d'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients avec ou sans halitose : l'halitose était associée à une augmentation statistiquement significative de l'infection à *Helicobacter pylori*, avec un Odds Ratio (OR) global de 4,03 (1,41 à 11,50) avec P<0,05.
- Le taux d'halitose chez les patients avec ou sans infection à *Helicobacter pylori* : l'infection par *Helicobacter pylori* était associée à une augmentation statistiquement significative de l'halitose, avec un OR global de 2,85 (1,40 à 5,83) avec P<0,01.
- Le taux d'halitose persistante après traitement d'éradication chez les patients infectés par *Helicobacter pylori* avec ou sans éradication réussie. Les taux d'halitose des patients avec éradication réussie de *Helicobacter pylori* étaient plus faibles et le Risque Relatif (RR) global d'halitose après une éradication réussie était de 0,17 (0,08 à 0,39) avec P<0,0001.
- Le taux d'halitose chez les patients infectés par *Helicobacter pylori* avant et après une éradication réussie. Le taux d'halitose était plus faible après un traitement réussi d'éradication et le RR global d'halitose avant un traitement réussi d'éradication de *Helicobacter pylori* était de 4,78 (1,45–15,80) avec P<0,05.

Dans cette méta-analyse, les auteurs mettaient en évidence un lien causal entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'halitose. Ils proposaient donc sa recherche chez les patients porteurs d'halitose après exclusion d'une origine buccale et ORL. En France, il n'y a pas à ce jour de recommandation de dépistage d'*Helicobacter pylori* en cas d'halitose isolée.

• Maladie inflammatoire chronique intestinale

L'halitose au cours des MICI est principalement d'origine buccale, liée à des manifestations buccales ou ORL associées. La prévalence des manifestations orales au cours des MICI est estimée entre 0,7 % et 37 % des patients adultes (37). Katz *et al.* (38) ont étudié un groupe de 54 patients porteurs d'une MICI et un groupe de 42 témoins. L'incidence de l'halitose est de 50 % dans le sous-groupe des patients porteurs de Recto Colite Hémorragique (RCH), 29 % dans le sous-groupe des patients porteurs de Maladie de Crohn (MC) et 10 % dans le groupe témoin. L'halitose est plus fréquente en phase active de la maladie. Chez ces patients, étaient retrouvées des lésions buccales notamment des ulcération aphtoïdes, hyperplasie gingivale érythémateuse diffuse, parodontite aiguë... (39, 40).

Tableau 1 : Lésions buccales associées à une halitose au cours des MICI

Atteinte buccale	Description	Spécificité	Traitement
Pyostomatite / pyodermité végétante	Affection rare associée dans 75 % des cas à une MICI (plus souvent une RCH). Pustules de la muqueuse buccale avec aspect très caractéristique en « traces d'escargots » au niveau des gencives, à la face interne des joues, du palais et des lèvres	Oui	Topiques corticostéroïdes et anesthésiques et traitement systémique
Aphtose buccale, ulcères aphtoïdes récidivants	20 % au cours de la MC. Aphètes communs mais aussi aphtose miliaire, aphètes à tendance extensive, ou aphètes bipolaires	Non	Corticostéroïdes topiques, d'anesthésiques topiques
Glossite atrophique	Carence en Vitamine B – Fer - Zinc	Non	Correction des carences
Chéilité	Œdème induré d'une ou des deux lèvres, épisodique au début puis permanent	Non	Supplément vitaminique, bains de bouche 5 ASA, topiques corticostéroïdes ou anesthésiques
Parodontite	Plus fréquente au cours des MICI	Non	Détartrage supra gingival, traitement antibiotique, chirurgie parodontale
Lésions granulomateuses spécifiques	Lésions buccales par contiguïté de lésions cutanées. Granulome giganto-cellulaire sans nécrose-caséuse 1/3	Oui	Topiques corticostéroïdes et anesthésiques et traitement systémique

Les manifestations buccales des MICI et leur prise en charge sont résumées dans le tableau 1. Elles comprennent des manifestations spécifiques et non spécifiques, les premières incluant principalement la pyostomatite végétante et les secondes englobant les ulcères aphétoxiques récurrents, la glossite atrophique, la chéilité angulaire, la bouche sèche, les parodontites... (41-42).

Un autre mécanisme de l'halitose pourrait être l'élimination alvéolaire des gaz intestinaux après leur absorption. Certains auteurs font l'hypothèse d'un lien entre l'inflammation intestinale, la modification de la perméabilité intestinale et la présence augmentée de COV dans l'air expiré (17-18).

- **Stase alimentaire œsophagienne supérieure favorisée par un diverticule de Zenker, une achalasie, une sténose œsophagienne tumorale ou non.**

- **Reflux gastro œsophagien**

L'halitose est une manifestation discutée du reflux gastro œsophagien. Le mécanisme supposé est celui d'une origine buccale ou ORL liée aux lésions induites par le reflux acide. Une seule étude en 2007 fait le lien entre reflux et halitose. Le diagnostic d'halitose reposait sur une méthode organoleptique donc non objective. Les auteurs ont montré que l'halitose était significativement associée à la survenue et à la gravité du reflux gastro œsophagien alors qu'il n'y avait aucune corrélation démontrée avec la dyspepsie ou l'ulcère gastro duodénal (43).

- **Les hépatopathies** sans insuffisance hépatocellulaire ne peuvent pas expliquer une halitose (44). Le foetor hepaticus de l'insuffisance hépatocellulaire est en lien avec l'augmentation de la concentration des CSV dans l'air expiré.

Autres causes

- Pathologies pulmonaires : tabagisme et bronchites chroniques, cancer broncho pulmonaires, bronchopneumopathie chronique obstructive, dilatation des bronches...
- Iatrogénie médicamenteuse (5) : De nombreux médicaments, en induisant une sécheresse buccale, peuvent être responsables d'une halitose. Parmi eux, on retrouve

principalement : des neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine), des antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine, paroxétine), des antiparkinsoniens (sélégiline, bipéridène), des alphabloquants (alfuzosine, tamsulosine) et des antispasmodiques urinaires (oxybutynine, trospium) et des bronchodilatateurs anticholinergiques (ipratropium, tiotropium).

D'autres molécules médicamenteuses induisent une halitose par action directe liées à leur composition comme les dérivés soufrés, les sels de bismuth ou de lithium.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent induire un trouble du goût et une sécheresse muqueuse mais rien ne démontre leur imputabilité directe dans une halitose.

Le métronidazole induit une altération du goût avec la perception d'un goût métallique par le patient sans halitose.

- Alimentation ou boissons tels que l'ail, l'oignon, les produits laitiers, le café et l'alcool. En effet, l'ail et l'oignon contiennent naturellement des composés sulfurés malodorants (cf. ci-dessus : Physiopathologie ; Halitose d'origine digestive) et l'alcool est responsable d'un dessèchement rapide de la cavité buccale. Enfin un régime hyper protéiné contribue à augmenter le taux de peptides et d'acides aminés dans la salive, favorisant ainsi la production de CSV pouvant être responsables de la mauvaise haleine.
- Métaboliques : Haleine cétonique par activation de la cétogenèse liée à un jeûne prolongé ou une hypoglycémie ou une décompensation diabétique.

Conduite à tenir et démarche diagnostique

En l'absence de symptomatologie digestive significative, la prise en charge diagnostique et thérapeutique relève en priorité d'une consultation première d'un chirurgien-dentiste.

L'interrogatoire précisera :

- L'ancienneté de l'halitose, la fréquence et la périodicité (horaire) ;
- La perception d'autres personnes de l'entourage ;
- Hygiène et soins dentaires, sécheresse buccale, pathologies ORL types rhinites, sinusites ;
- Tabagisme ou équivalent, les traitements ;
- Un régime alimentaire particulier. Consommation de produits laitiers, d'ails, d'oignons, boissons alcoolisées et du café. Prises médicamenteuses ;
- Signes digestifs en faveur d'un RGO, dysphagie ou d'une pathologie œsophagienne favorisant une stase alimentaire œsophagienne...

L'examen clinique recherchera notamment des lésions bucco-dentaires, un dépôt lingual.

Le bilan para clinique est guidé par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

La réalisation d'un test respiratoire à la recherche d'*Helicobacter pylori* n'est pas recommandée en France en cas d'halitose isolée sans signe digestif associé.

En cas d'halitose isolée, il n'y a pas d'indications à la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale. Elle sera discutée en présence d'une symptomatologie digestive haute avec respect des recommandations notamment pour le reflux gastro œsophagien.

Prises en charge thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique implique la correction de la cause lorsque celle-ci est identifiée.

Hygiène buccale

Compte tenu de la fréquence des causes buccales, il est recommandé de réaliser un examen dentaire avec détartrage systématique.

Il faut rappeler les « bonnes pratiques du brossage » et insister sur l'importance du nettoyage des espaces interdentaires. De plus, la prise en charge de l'halitose englobe aussi le nettoyage et l'entretien régulier des appareils dentaires orthodontiques, des prothèses fixes et amovibles et des piercings buccaux.

L'enduit lingual est l'une des principales causes d'halitose d'origine buccale. Le nettoyage mécanique de la face dorsale de la langue est donc un élément important du traitement. Pour ce faire, l'utilisation d'un gratté-langue est préconisée. Ce dispositif de nettoyage, généralement en silicone ou en plastique, existe sous différentes formes. Les bords de la langue ne doivent pas être nettoyés. Le gratté-langue doit être manipulé avec douceur sans qu'une trop forte pression soit exercée pour éviter l'apparition de blessures au niveau de la langue. En présence de dépôts blanchâtres, une utilisation quotidienne du gratté-langue est recommandée, deux à trois fois par jour après le brossage des dents. Ce dispositif n'est qu'un complément au brossage.

Une réduction chimique de l'halitose peut être obtenue grâce à l'emploi de produits d'hygiènes dentaires « classiques », il peut être conseillé l'utilisation quotidienne de dentifrices et de solutions pour bain de bouche renfermant des agents anti-halitose disponibles en pharmacie. Il faut déconseiller l'emploi régulier de solutions antiseptiques (exemples : chlorhexidine, chlorure de cétylpyridinium, association fluorure d'étain/fluorure d'amines). Elles créent une dysbiose et risquent de provoquer des lésions muqueuses. L'effet antiseptique n'est que provisoire sans traiter la cause. Ces bains de bouche antiseptiques sont associés principalement aux soins dentaires. L'emploi de « cache misère », masquant les odeurs, est disponible en pharmacie.

Traitements médicamenteux de l'halitose buccale

Dans une méta analyse publiée en 2022, il semble que les probiotiques (par exemple, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus salivarius* et *Weissella cibaria*) peuvent corriger l'halitose à court terme (≤ 4 semaines) néanmoins l'évaluation semble biaisée par le caractère limité des données et l'hétérogénéité des essais cliniques inclus (45).

Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de traitements médicamenteux sialogogues (anéthirithione) hors sécheresse buccale.

Traitements médicamenteux de l'halitose d'origine digestive

Au cours des MCI, l'objectif du traitement des lésions buccales est de soulager la douleur, d'agir sur la cicatrisation des lésions et de prévenir les surinfections. Le traitement local comprend l'utilisation topique de bains de bouche antiseptiques, et de corticostéroïdes, tels que le bain de bouche à la bétaméthasone ou la pâte d'acétonide de triamcinolone. Les corticostéroïdes topiques sont le traitement de première intention des ulcères aphtoïdes récidivants et des aphtoses buccales extensives associés à l'utilisation d'anesthésiques topiques. Des bains de bouche antiseptiques ou de pâtes anti-inflammatoires non stéroïdiennes peuvent également être utilisés dans certaines situations (46). Au cours de la pyostomatite végétante, le contrôle de la MCI contribue à la guérison et fait appel aux dérivés salicylés, corticostéroïdes systémiques, aux immunosuppresseurs et biothérapies. La colchicine, la dapsona orale et les antibiotiques ne semblent pas efficaces (47). Au cours de la pyostomatite végétante résistante aux traitements locaux et systémiques, un cas clinique rapporte une amélioration par une pommade au tacrolimus observée chez un patient opéré par colectomie totale (48).

Au cours de la glossite atrophique et de la chéilite et en cas de carences spécifiques, la prise en charge impose la supplémentation en fer, acide folique et vitamine B12 (49)

En ce qui concerne le patient atteint de parodontite, un traitement dentaire de routine comprenant un détartrage supra gingival et un surfaçage radiculaire combinés à un traitement antibiotique et une chirurgie parodontale sont discutés comme traitements de première intention (50).

L'action du traitement systémique sur la maladie parodontale n'est pas consensuelle.

L'évolution favorable des lésions buccales spécifiques est en principe observée après colectomie totale ou subtotale au cours de la RCH (51).

Conclusions

L'halitose est un motif fréquent de consultation en gastro-entérologie. Elle relève en priorité d'une prise en charge d'un chirurgien-dentiste. Il assurera le diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale reposant sur des soins dentaires. Il pourra orienter le patient vers un gastroentérologue en cas de signes digestifs évocateurs de pathologies digestives associées potentiellement responsable de l'halitose.

Les recommandations de dépistage des pathologies digestives ne sont pas modifiées par la présence d'une halitose. L'halitose isolée n'est pas en elle-même suffisante pour justifier d'un dépistage d'une infection à *Helicobacter pylori*, d'un reflux gastro œsophagien, d'une pathologie œsophagienne haute ou d'une MCI.

La prise en charge thérapeutique repose sur le traitement des étiologies retenues. Compte du caractère parfois multi facteuriel de l'halitose extra buccale, il est nécessaire d'envisager une prise en charge multi disciplinaire en collaboration avec le chirurgien-dentiste ou le médecin traitant.

Bibliographie

1. Campisi G, Musciotto A, Di Fede O, et al. Halitosis : could it be more than mere bad breath ? Intern Emerg Med 2011 ; 6 : 315-9.
2. Nakhleh MK, Quatredeniers M, Haick H. Detection of halitosis in breath : between the past, present, and future. Oral Dis 2018 ; 24 : 685-95.
3. Sanz M, Roldan S, Herrera D. Fundamentals of breath malodour. J Contemp Dent Pract. 2001 ; 2(4) :1-17.
4. Kapoor U, Sharma G, Juneja M, et al. Halitosis : current concepts on aetiology, diagnosis and management. Eur J Dent 2016 ; 10 : 292-300.
5. Davarpanah M, de Corbière S et Caraman M. L'halitose : une approche pluridisciplinaire. Paris : Editions CdP, 2006
6. Andreas F, Björn L. Mauvaise haleine ou halitose - 1^{re} partie : étiologie et pathogénèse. Swiss Dental Journal. 2004 ;114 : 1045-50.
7. Laine M, Danser M. L'halitose intra-orale. Inf dent. 2019 ;101(29) : 36-42.
8. Murata T, Yamaga T, Iida T, et al. Classification and examination of halitosis. Int Dent J 2002 ; Suppl 3 : 181-6.
9. Pieniążek A, Pietrzak M. Halitosis—aetiology, methods of diagnosis and treatment. J Health Stud Med 2017; 2: 101-22.
10. Cortelli JR, Barbosa MD, Westphal MA. Halitosis: a review of associated factors and therapeutic approach. Braz Oral Res 2008; 22 Suppl 1 : 44-54.
11. Krespi YP, Shrimé MG, Kacker A. The relationship between oral malodour and volatile sulphur compound-producing bacteria. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 ; 135 : 671-6.
12. Wåler SM. On the transformation of sulphur-containing amino acids and peptides to volatile sulphur compounds (VSC) in the human mouth. Eur J Oral Sci 1997 ; 105 : 534-7.
13. Kinberg S, Stein M, Zion N, et al. The gastrointestinal aspects of halitosis. Can J Gastroenterol 2010; 24 : 552-6.
14. Poniewierska E, Pleskacz M. Halitosis as a symptom of gastroenterological diseases. Prz Gastroenterol. 2022; 17(1) : 17-20.
15. Bollen CM, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. Int J Oral Sci 2012 ; 8 : 55-63.
16. Tangerman A, Winkel EG. Extra-oral halitosis: an overview. J. Breath Res. 4 (2010) 017003 (6pp)
17. Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, et al. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. Am J Gastroenterol 2022 ;117: 2055-2066.
18. Arasradnam RP, McFarlane M, Daulton E, et al. Non-invasive exhaled volatile organic biomarker analysis to detect inflammatory bowel disease (IBD). Dig Liver Dis 2016 ; 48 : 148-53.
19. Yaegaki K, Coil JM. Examination, classification, and treatment of halitosis; clinical perspectives. J Can Dent Assoc. 2000 May ; 66(5) : 257-61.
20. Murata T, Yamaga T, Iida T, et al. Classification and examination of halitosis. Int Dent J 2002 ; suppl 3 :181-6.
21. Rosenberg M, Kulkarni GV, Bosy A, et al. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. J Dent Res. 1991 Nov ;70(11) : 1436-40.
22. Tanaka M, Yamamoto Y, Kuboniwa M, et al. Contribution of periodontal pathogens on tongue dorsa analyzed with real-time PCR to oral malodor. Microbes Infect 2004 Oct ;6(12) : 1078-83
23. Tangerman A, Winckel EG. The portable gas chromatograph OralChroma™: a method of choice to detect oral and extra-oral halitosis. J Breath res 2008.
24. Murata T, Rahardjo A, Fujiyama Y, et al. Development of a compact and simple gas chromatography for oral malodor measurement. J Periodontol 2006 Jul ;77(7):1142-7.
25. De Boever EH, De Uzedo M, et Loesche WJ, et al. Relationship between volatile sulfur compounds, BANA-hydrolyzing bacteria and gingival health in patients with and without complaints of oral malodor. J Clin Dent. 1994 ;4(4):114-9.
26. Nakhleh MK, Quatredeniers M, Haick H. Detection of halitosis in breath: Between the past, present, and future. Oral Dis 2018 Jul ;24(5) : 685-695.
27. Tanaka M, Anguri H, Nonaka A, et al. Clinical assessment of oral malodor by the electronic nose system. J Dent Res 2004 ;83(4) : 317-21.
28. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, et al. Attempt to full Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Aust 1985 ;15 ;142(8) : 436-9.
29. Lee H, Kho HS, Chung JW, et al. Volatile sulfur compounds produced by *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 2006 ; 40 : 421-426.
30. Yoo SH, Jung HS, Sohn WS, et al. Volatile sulfur compounds as a predictor for esophagogastrroduodenal mucosal injury. Gut Liver 2008 ; 2 : 113-118.
31. Hoshi K, Yamano Y, Mitsunaga A, et al. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infection. Int Dent J 2002 ; 52 suppl 3 : 207-211.
32. Desai HG, Gill HH, Shankaran K, et al. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori* ? Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 : 1205-1208.
33. Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, et al. Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection. J Physiol Pharmacol 1996 ; 47 : 121-129.
34. Dou W, Li J, Xu L, et al. Halitosis and helicobacter pylori infection. Medicine 2016 ; 95(39) : e4223.
35. Lauritano D, Bocalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Diagnóstics 2019 ;9(3) : 77.

- 38.** Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F, et al. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis.* 2003 Jan ;9(1) : 34-40.
- 39.** Kumar KM, Nachiammai N, Madhushankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 ;22 : 199-203.
- 40.** Qian XX. Halitosis: an underestimated but important extra-intestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2024 ; 22 :387-8.
- 41.** Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics.* 2019 Jul 15 ;9(3) : 77.
- 42.** Li C, Wu Y, Xie Y, et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis : A review. *Front Immunol* 2022 ;29 : 13 :1013900.
- 43.** Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, et al. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral Dis* 2007 Nov ;13(6) : 581-5.
- 44.** Guglielmi M, Beushausen M, Feng C, et al. Halitosis as a product of hepatic disease. *S. Afr. dent. j.* 2014. vol.69 n.8
- 45.** Huang N, Li J, Qiao X, et al. Efficacy of probiotics in the management of halitosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ déc.* 2022 ;12(12).
- 46.** Jurge S, Kuffer R, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006 12 :1-21.
- 47.** Hobbs, L.K., Zufall, A., Khalil, S., et al. Treatment of Pyodermititis-Pyostomatitis Vegetans : A Systematic Review and Meta-analysis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine* 2021. 5, 4 (Jul. 2021), 333–346.
- 48.** Yasuda M, Amano H, Nagai Y. Pyodermititis-pyostomatitis vegetans associated with ulcerative colitis: successful treatment with total colectomy and topical tacrolimus. *Dermatol* 2008 217 :146-8.
- 49.** Piskin S, Sayan C Durukan N, et al. Serum iron, ferritin, folic acid and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereology* 2002 ;16 : 66-7.
- 50.** Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, et al. Non surgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease ? *Periondotol* 2000 2017; 75 :152-88.
- 51.** Katsanos KH, Torres J, Roda G, et al. Review article: non malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacol Ther* 2015 ;42: 40-60.

5

Les cinq points forts

- L'halitose est dans 85 % des cas d'origine buccale. Sa prise en charge relève en premier lieu d'une consultation d'un chirurgien-dentiste.
- L'halitose liée à une étiologie digestive est le plus souvent en lien avec des lésions buccales ou ORL induites par celle-ci.
- L'absorption digestive de composés soufrés volatils et leur transport sanguin avant élimination alvéolaire est un mécanisme possible de l'halitose d'origine digestive.
- La confirmation diagnostique de l'halitose repose en premier lieu sur l'évaluation organoleptique
- L'halitose isolée n'est pas en elle-même suffisante pour justifier d'un dépistage d'une infection à *Helicobacter pylori*, d'un reflux gastro œsophagien, d'une pathologie œsophagienne haute ou d'une MICI.

Constipation chronique de l'adulte : quand évoquer les causes digestives rares

 **Francisca JOLY**

 Service de gastroentérologie, MICI, Assistance Nutritive – Service d'Urgences vasculaires intestinales. Hôpital Beaujon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Clichy (France)
 francisca.joly@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes pathologies responsables de constipation
- Savoir reconnaître les situations cliniques devant les faire évoquer
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les modalités de prise en charge thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa présentation

MOTS-CLÉS

Inertie colique ; Pseudo-obstruction Intestinale Chronique ; Maladie de Hirschsprung

ABRÉVIATIONS

POIC : pseudo obstruction intestinale chronique
 TTC : temps de transit colique
 MNGIE : encephalopathie myo neuro-gastro-intestinale
 IMC : indice de masse corporelle

TP : thymidine phosphorylase
 PNDS : protocole national de diagnostic et de soins
 HAS : Haute Autorité de Santé

Introduction

La constipation chronique est une affection courante qui touche environ 12 à 20 % de la population mondiale, avec une prévalence plus élevée chez les personnes âgées et les femmes. Ce trouble peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie des individus, entraînant des symptômes tels que douleurs abdominales, ballonnements et une sensation de malaise général.

Les facteurs de risque de la constipation chronique sont variés et peuvent inclure aussi bien des facteurs liés à l'alimentation, l'activité physique, le sexe, l'âge, la prise de certains médicaments, des maladies sous-jacentes (diabète, troubles de la thyroïde, ou affections neurologiques). La prise en charge implique des approches multimodales, dépendant de la gravité des symptômes, mais également des principaux mécanismes physiopathologiques (1, 2).

Par ailleurs, il est essentiel de ne pas négliger le fait que la constipation chronique peut parfois révéler des maladies rares

de l'intestin, telles que la maladie de Hirschsprung ou des troubles plus diffus de la motilité intestinale. Le diagnostic de ces maladies rares sera important car ces situations peuvent nécessiter des traitements spécialisés et un suivi médical rigoureux dans des centres de références. Nous allons par ce manuscrit évaluer les symptômes et/ou éléments cliniques pouvant nous amener à évoquer une maladie rare ou une situation complexe rare.

Principales causes de maladies rares responsables d'une constipation

Maladies rares extra-digestives

Il existe de nombreuses maladies non digestives qui dans leur présentation initiale peuvent comporter une constipation, comme des maladies neurologiques (sclérose en plaque, maladie de parkinson, la sclérose latérale amyotrophique). La présence de symptômes neurologiques oriente le plus

fréquemment le patient vers un neurologue mais néanmoins, en cas de symptômes digestifs récents avec une aggravation progressive, l'examen général devra toujours s'attacher à retrouver des signes qui pourraient faire évoquer le début d'une pathologie neurologique non diagnostiquée. De même, les maladies endocrinianes telles que le diabète, les affections de la thyroïde peuvent s'accompagner d'une constipation, mais souvent la maladie sous-jacente est au premier plan et le diagnostic de la maladie ne repose pas sur l'atteinte digestive à type de constipation.

Il existe des situations complexes à identifier qui sont des constipations dites « iatrogènes » que l'on pourra suspecter par interrogatoire précis. En effet, de nombreux médicaments utilisés de manière plus ou moins fréquente sont incriminés dont les plus connus sont les opiacés, les antidépresseurs, les antipsychotiques (3, 4).

Parmi les autres causes iatrogènes, les chirurgies coliques peuvent elles-mêmes être responsables de constipation chronique du fait de sections nerveuses mais aussi d'adhérences. L'histoire de la maladie sera alors évocatrice (5).

Maladies rares intestinales

Néanmoins, il existe des situations pour lesquelles le gastroentérologue ou le généraliste se retrouvent confrontés à un patient avec des symptômes digestifs atypiques ou réfractaires à la prise en charge habituelle, devant faire évoquer une maladie plus complexe : une maladie rare de l'intestin. Ces maladies rares sont le plus souvent des pathologies affectant la motricité intestinale par atteinte musculaire, neurogène, mésenchymateuse et/ou mitochondriale. La présence de certains signes associés peut faire évoquer ces diagnostics différentiels pour éviter de conclure de principe à une constipation fonctionnelle.

De manière générale, des modifications durables du caractère de la constipation, l'apparition de signes digestifs inhabituels ou la résistance de la constipation à un traitement habituellement efficace devront faire envisager une cause organique, voire une cause rare. Une fois éliminée les principales causes organiques fréquentes, une attention particulière sera portée : à la présence ou non de symptômes associés digestifs ou extra-digestifs, au caractère familial de la maladie, à la présence d'une consanguinité et à l'histoire de la symptomatologie (débutée dès la petite enfance, à l'adolescence, de manière brutale ou progressive...).

Les examens qui sont souvent réalisés dans le cadre du bilan d'une constipation sévère vont s'avérer être d'une aide diagnostique majeure pour évoquer des maladies rares de

l'intestin. En effet, comme nous le verrons ci-dessous, en cas de constipation chronique sévère, les premiers examens qui vont être proposés après un traitement médical bien conduit, en cas de non-amélioration des symptômes, seront les endoscopies digestives, la manométrie anorectale voire la défécographie, et l'évaluation du temps de transit colique. Ces examens permettront d'orienter vers des causes rares et conduire à réaliser des explorations complémentaires qui seront détaillées ci-dessous.

Nous allons développer ici 3 situations dont un des symptômes révélateurs peut être la constipation chronique : l'inertie colique, la pseudo-obstruction intestinale chronique et la maladie de Hirschsprung.

Inertie colique

Si actuellement l'inertie colique n'apparaît pas dans la liste des maladies rares ; il existe des formes sévères nécessitant la discussion d'une prise en charge chirurgicale. L'inertie colique est un trouble de la motilité digestive caractérisé par un ralentissement anormal du transit intestinal. Ce ralentissement entraîne une constipation chronique, souvent associée à des ballonnements, des douleurs abdominales et une sensation d'évacuation incomplète.

Il est difficile de connaître l'incidence de l'inertie colique probablement car les critères diagnostiques de l'inertie colique sont variables dans les études cliniques, ce qui rend les comparaisons difficiles par le manque de données épidémiologiques. Néanmoins, le diagnostic et donc le bilan nécessaire à réaliser sont essentiels car la question d'une chirurgie est souvent latente (6).

Les patients souffrent habituellement d'une constipation dite « intraitable », ou « réfractaire » à tout traitement médical (règles hygiénico-diététiques, laxatifs osmotiques, stimulants) survenant sur un côlon morphologiquement normal. Ces patients ont souvent un long passé de constipation avec parfois un mégacôlon et sont tellement difficiles à traiter qu'une colectomie est envisagée (7). Le tableau 1 résume les principaux signes permettant de définir une constipation réfractaire

La manométrie colique permet de poser le diagnostic d'inertie colique, dans le cadre d'une constipation chronique réfractaire, et donc l'indication d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. Lors de la manométrie colique, 4 critères peuvent être utilisés pour le diagnostic d'inertie colique : l'absence de contractions prolongées de haute amplitude (HAPC), l'absence d'HAPC induites par Bisacodyl, l'absence

Tableau 1 : Signes d'une constipation réfractaire

Selles rares : < 1/semaine
Antécédents d'hospitalisation pour fécalome
Résistance à tous les laxatifs
Ralentissement du transit colique sous laxatifs (> 50 marqueurs/60 au 7 ^e jour)
Nécessitant des lavements réguliers et/ou purge par PEG
Évacuation colique longue (ex ½ journée à chaque exonération)
Non incriminée pour expliquer la persistance de douleur abdominale

de réponse colique induite par le repas, un index de motilité abaissé (6).

Ainsi, la manométrie colique est une aide diagnostique importante dans ces cas rares où se pose l'indication d'une chirurgie. De plus, un travail récent démontre une bonne concordance globale inter-observateurs pour la manométrie colique (8).

Cependant, cet examen est peu accessible en France et expose au risque de perforation lors de sa pose par coloscopie totale. Une étude monocentrique de l'équipe de Rouen a évalué l'intérêt du temps de transit colique (TTC) dans la sélection des patients adressés pour manométrie colique. 126 patients (en majorité des femmes d'âge moyen de 41 ans) ayant réalisé une manométrie colique de 24 h pour constipation réfractaire entre 2002 et 2017 avaient été inclus et un TTC (60 marqueurs ingérés sur 6 jours) était effectué, en dehors de tout traitement laxatif. Aucun des patients avec un TTC inférieur à 100 h n'avait les critères manométriques d'inertie colique. Ce travail a fait l'objet d'une présentation aux JFHOD en 2019.

Par ailleurs, le fait de trouver une mesure > 100 h à 2 reprises permettrait d'améliorer l'efficacité diagnostique. Aussi, cet examen simple et reproductible permettrait de sélectionner les candidats à une manométrie colique dans le cadre de leur constipation réfractaire et de la discussion de la chirurgie (9).

En pratique, ces études du transit colique seront donc réservées aux patients dont le traitement médical a échoué, car elles peuvent orienter la suite de la prise en charge, y compris une éventuelle intervention chirurgicale. Mais il faudra s'assurer de l'absence de défécation dyssynergique non traitée, car le retard de transit dans ce contexte pourrait être un épiphénomène secondaire au trouble de l'évacuation rectale et s'améliorera lorsque la défécation dyssynergique aura été traitée à l'aide du biofeedback. Aussi, avant de réaliser ce type de test, l'exploration à la recherche d'une dysnergie est essentielle (1, 6).

La pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC)

L'épidémiologie de la POIC en France et en Europe n'est pas connue, probablement car il s'agit d'une maladie rare et du fait de l'absence de critères diagnostiques consensuels. L'ensemble des séries suggère une prédominance féminine de la maladie (10, 11). Le diagnostic est souvent retardé, jusqu'à 8 ans après le premier épisode occlusif et plusieurs chirurgies inutiles pouvant aggraver la maladie ont souvent été réalisées (10, 11). La complication principale de la maladie est la dénutrition et l'insuffisance intestinale chronique, l'atteinte de la motricité intestinale altérant alors la capacité d'absorption. Elle mène 30 à 40 % des patients à avoir recours à une nutrition parentérale (12). La qualité de vie des patients est dégradée et un impact sur la mortalité est probable, bien que n'ayant jamais été démontré chez la population adulte. Seules certaines associations, telles que la sclérodermie et le recours à la nutrition parentérale ont été associées à une surmortalité (13).

Le début des symptômes peut en effet être confondu chez l'adulte avec une dyspepsie fonctionnelle ou un SII, avant que l'altération motrice ne soit plus marquée. La maladie se manifeste le plus souvent par des épisodes occlusifs associés à une douleur abdominale, des nausées/vomissements et une distension abdominale. Mais les symptômes amenant à consulter peuvent être ceux d'une constipation chronique avec une aggravation progressive, voire l'apparition de crises douloureuses aigues ou de syndrome sub-occlusif. En dehors des épisodes occlusifs, les patients gardent des symptômes digestifs chroniques dans 89 % des cas, avec en premier lieu des ballonnements, une plénitude épigastrique et une douleur abdominale ou épigastrique. Une constipation est présente dans 40 à 48 % des cas (10, 11).

La POIC correspond en réalité à un syndrome clinique qui peut résulter d'une atteinte à un ou plusieurs niveaux de la régulation de la motricité intestinale. La POIC peut être secondaire à une atteinte myopathique des cellules musculaires lisses, aboutissant à des contractions intestinales de

Tableau 2 : Classification des POIC primitives selon le principal mécanisme

Myopathies viscérales	Myopathie viscérale congénitale sporadique MMIHS Mégavessie, Microcolie, Intestinal Hypopéristaltism Syndrome Myopathie viscérale acquise sporadique Myopathie viscérale familiale
Neuropathies viscérales	Anomalies du développement du plexus myentérique <ul style="list-style-type: none"> - Dysplasie neuronale intestinale - Aganglionose. Retard de maturation MNGIE syndrome et cytopathie mitochondriale Neuropathie viscérale sporadique congénitale <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Hirschsprung - Dysplasie neuronale intestinale +/- NEM3 et/ou neurofibromatose et/ou maladie de Hirschsprung – Diffuse - Avec malrotation du grêle - Dysplasie neuronale intestinale Neuropathie viscérale sporadique acquise <ul style="list-style-type: none"> - Avec syndrome d'alcoolisation fœtale - Post-entérocolite nécrosante Neuropathie viscérale familiale <ul style="list-style-type: none"> - Maladie des inclusions neuronales intra-nucléaires - Syndrome de grêle court infantile avec hypertrophie pylorique et mal rotation du grêle - Stéatorrhée familiale avec retard mental et calcification des noyaux gris centraux
Idiopathiques	

trop faible amplitude, observée par exemple dans le cadre d'une sclérodermie ou de myopathie. Une atteinte du tissu interstitiel et des cellules interstitielles de Cajal au niveau intestinal est possible, réalisant une mésenchymopathie. L'origine de la POIC peut être secondaire à une atteinte neurologique intrinsèque du système nerveux entérique, ou extrinsèque du système nerveux central. Ces différentes atteintes peuvent également se superposer, avec des atteintes mixtes neuropathiques et myopathiques se superposant, notamment aux stades avancés de la maladie. L'atteinte neurologique peut être liée à un processus dégénératif non-inflammatoire, comme dans le cadre de la maladie de Parkinson ou des maladies mitochondrielles, pouvant aboutir à une aganglionose (12). Dans 60 % des cas, la POIC chez l'adulte est dite secondaire car elle s'intègre dans le cadre d'une maladie systémique, neurologique ou paranéoplasique (13). Les autres formes dites idiopathiques ou primaires gardent une physiopathologie dont les mécanismes ne sont pas entièrement connus et pour lesquels certains gènes ont été identifiés notamment dans les formes myogènes. Les tableaux 2 et 3, ainsi que la figure 1 reprennent les principales causes et mécanismes des POIC.

Une des causes de POIC sont les maladies mitochondrielles. Leur présentation clinique est souvent un peu différente des POIC avec un tableau de grêle très dilaté. Il existe des signes extra-digestifs et notamment neurologiques qui sont soit d'emblée présents, soit vont apparaître progressivement. Comme l'atteinte digestive peut être le mode d'entrée clinique dans la maladie, il est important d'évoquer le diagnostic pour éviter une errance diagnostique trop longue. L'encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro intestinale (MNGIE) est une maladie mitochondriale dont les symptômes digestifs sont souvent au premier plan et la première cause de consultation. L'incidence de cette maladie héréditaire et progressive est

Figure 1 : Principales causes des POICs

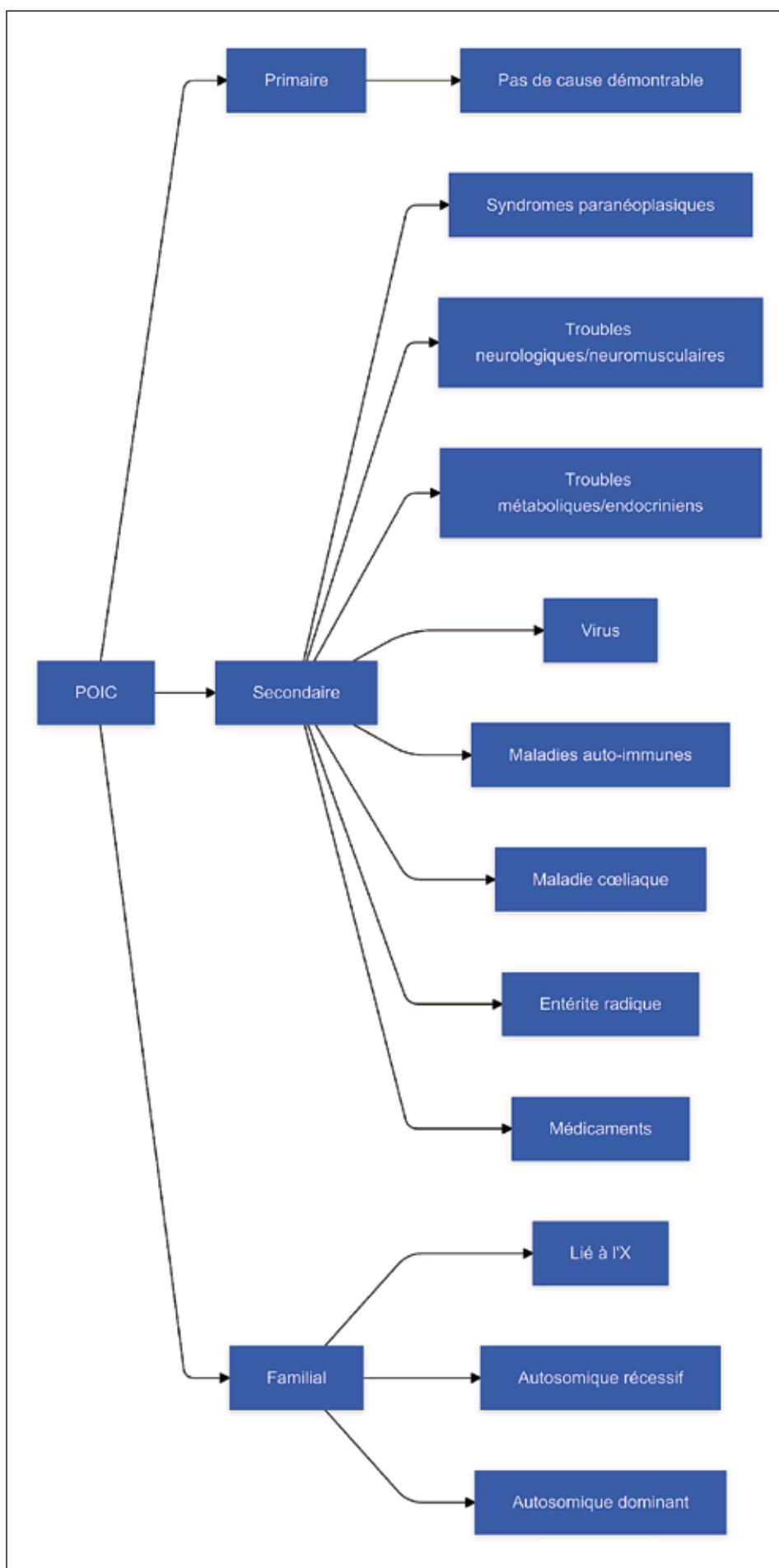


Tableau 3 : Principales causes de pseudo-obstruction intestinale chronique secondaire en fonction du mécanisme lésionnel

Atteinte des muscles lisses	Connectivites (sclérodermie, connectivité mixte, Lupus, dermatopolymyosite) et syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV. Dystrophies musculaires (maladie de Duchenne, dystrophie myotonique de Steinert, myopathie oculopharyngée, myopathie fascioscapulohumérale) Amylose Infiltration lymphoïde diffuse MNGIE syndrome et cytopathie mitochondriale
Atteinte neurologique	Atteinte du système nerveux central (tumeur, Accident vasculaire cérébral...) Maladie de Parkinson, syndrome de Shy-Drager Lésions médullaires Dysautonomie d'autres causes (Guillain Barré, botulisme...)
Atteinte du plexus myentérique	Neuropathie viscérale sporadique Paranéoplasique (Anticorps anti-Hu ou ANNA-1) Post infectieux (maladie de Chagas, Epstein Barr Virus, Cytomégalovirus, Varicelle Zoster Virus, rotavirus)
Médicaments	Isoniazide, anthraquinone, adriamycine, inhibiteur calcique, clonidine, anti-dépresseurs tricycliques, methotrexate, anti-parkinsonien, opiacés, anti-cholinergiques
Anomalies métaboliques	Hypothyroïdie, hyper-parathyroïdie, phéochromocytome, troubles ioniques (Ca, Mg, K), maladie de Fabry, porphyrie aiguë intermittente
Causes diverses	Sprue réfractaire, anorexie mentale, œdème angio-neurotique, entérite radique, sarcoïdose, by-pass jéjuno-iléal, ischémie mésentérique, gastro-entérite à eosinophiles, tuberculose péritonéale, maladie de Crohn, diverticulose du grêle, mucoviscidose, séquelles de chirurgie viscérale

inférieure à 1 personne sur 1 million en Europe, et se situe entre 1 et 9 personnes pour 1 million au niveau mondial (14). Toutefois, il est aussi possible que cette maladie soit sous-diagnostiquée en raison de sa présentation très variable et de la méconnaissance qu'en ont les professionnels en dehors des médecins spécialistes. La MNGIE est une pathologie mitochondriale de transmission autosomique récessive, causée par des variations pathogènes de l'ADN nucléaire dans le gène TYMP, codant pour la thymidine p phosphorylase (TP). La MNGIE, comme la majorité des maladies mitochondrielles, est responsable d'une atteinte multisystémique. Elle se caractérise par 3 atteintes principales (14, 15) :

- Une atteinte du tractus gastro-intestinal avec un tableau de dysmotilité digestive responsable de POIC et d'un état de dénutrition majeure avec cachexie ;
- Une atteinte neurologique qui concerne à la fois le système nerveux central, avec une atteinte de la substance blanche ou leuco encéphalopathie, plus ou moins importante, et une atteinte du système nerveux périphérique à type de neuropathie périphérique sensitivo-motrice ;
- Une atteinte ophtalmologique, associant notamment ophtalmoplégie et ptosis, et une atteinte neurosensorielle avec déficit auditif.

Dans la majorité des cas décrits (45 à 67 %), les symptômes gastro-intestinaux sont inauguraux et constituent le motif de consultation : nausées et vomissements post-prandiaux, épisodes de diarrhées répétés, douleurs abdominales récurrentes, sensation de satiété précoce ou borborygmes, l'ensemble s'intégrant dans un tableau de POIC associé à un index de masse corporelle (IMC) bas (16).

En pratique ; on doit évoquer le diagnostic à l'âge adolescence/adulte : face à une atteinte gastro intestinale (nausée, vomissement, pseudo-obstruction, constipation, saignements) et/ou une atteinte neurologique (neuropathie périphérique, ptosis avec ophtalmoplégie) ou une surdité, avec

un IMC bas ou une cachexie. Le bilan doit être complété avec une IRM cérébrale à la recherche d'une leucopathie (bien que l'IRM puisse être normale avant l'âge de 10 ans ou à des stades très précoces) et un EMG, à la recherche d'une neuropathie. Le test diagnostique est le dosage de l'activité enzymatique de l'activité TP, suivi par l'analyse génétique du gène TYMP (16).

La prise en charge de la MNGIE est complexe et multidisciplinaire, impliquant généralement pédiatres, neurologues, gastro-entérologues, généticiens, médecins de soins palliatifs, ainsi que diététiciens et kinésithérapeutes. Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les patients atteints de MNGIE vient d'être publié sur le site de l'HAS (16).

Bilan diagnostique de la POIC

En cas de suspicion clinique, la première étape consiste à éliminer un obstacle mécanique et les examens radiologiques sont essentiels à la recherche d'une éventuelle occlusion intestinale. Les radiographies simples sont simples et peu coûteuses à réaliser et peuvent mettre en évidence le signe classique des boucles intestinales dilatées avec des niveaux d'air et de liquide. Cependant, les radiographies abdominales ne permettent pas de distinguer avec certitude une pseudo-obstruction d'une véritable obstruction intestinale mécanique. La tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen fournit davantage d'informations pour exclure une lésion obstructive mécanique extra lumineuse, de la paroi intestinale ou intraluminale (18-20).

Le rôle principal de l'endoscopie dans la POIC est d'exclure une obstruction mécanique dans l'intestin mais aussi de permettre de réaliser des biopsies pour exclure la maladie cœliaque et l'amylose.

Bien que la coloscopie ne soit pas un examen typiquement requis pour le diagnostic de POIC, elle peut être pratiquée pour une décompression thérapeutique chez certains patients.

Une fois que l'obstruction intestinale a été exclue par radiologie, les tests de laboratoire peuvent être utilisés pour iden-

tifier les formes secondaires de POIC liées à des maladies potentiellement traitables, telles que les endocrinopathies. En général, les tests de laboratoire utiles à l'évaluation d'un patient atteint de POIC peuvent comprendre les éléments suivants : glucose sérique (pour le diabète), anticorps anti transglutaminase, anticorps antinucléaires (pour les maladies auto-immunes), tests de la fonction thyroïdienne, anticorps nucléaires anti neuronaux (ANNA-1 ou, selon leur cible moléculaire), anticorps anti-Hu (pour rechercher un syndrome paranéoplasique), anticorps antinucléaires ADN double brin et SCL-70, créatine phosphokinase, aldolase (pour les troubles du tissu conjonctif et des muscles squelettiques), acide lactique sérique (au repos et pendant l'exercice), activité de la thymidine phosphorylase dans la couche leucocytaire, désoxyribonucléosides thymidine et désoxyuridine (pour l'encéphalomyopathie neurogastro-intestinale mitochondriale) (18-20).

- **La manométrie du grêle** permet de comprendre la physiopathologie sous-jacente et de différencier la POIC de l'obstruction mécanique. Elle permet également de distinguer les formes neuropathiques des formes myogènes. Il convient toutefois de noter que la manométrie de l'intestin grêle est invasive et qu'elle est généralement pratiquée dans des centres spécialisés.
- **L'analyse histologique** du tissu intestinal peut fournir des informations utiles pour le diagnostic de POIC. Cependant, les méthodes de prélèvement du tissu sont encore débattues et les méthodes histopathologiques ne sont pas toujours normalisées ce qui conduit à des définitions contradictoires de la normalité qui ont entravé les efforts d'identification des schémas pathologiques spécifiques à la maladie. Aussi, en cas de suspicion diagnostique, et de prélèvements histologiques conservés, il est essentiel de s'adresser à un centre de référence pour une éventuelle relecture. Les principales anomalies retrouvées reflètent la catégorie sous-jacente du trouble, par exemple une pathologie neuropathique, myopathique ou secondaire, cette dernière pouvant être attribuée à une cause identifiable telle que l'amylose ou la sclérodermie.

La prise en charge de la POIC

Elle dépendra de la cause sous-jacente retrouvée en cas de POIC secondaires. De manière générale, le principe de la prise en charge est d'améliorer la motricité et la fonction propulsive de l'intestin, afin d'améliorer les symptômes. Un enjeu majeur est de prévenir les complications nutritionnelles et le recours à une nutrition parentérale est parfois nécessaire. Les traitements recommandés en première intention sont les prokinétiques (agonistes dopamnergiques notamment), puis des traitements impactant la motricité de l'intestin grêle (analogues de la somatostatine, provoquant des phases III à départ duodénale) (21). On peut également utiliser des traitements accélérant le transit et traitant la constipation. Enfin, selon la maladie causale et l'atteinte physiopathologique, un traitement spécifique anti-inflammatoire par corticostéroïdes, ou antitumoral peut être proposé (22). Les traitements invasifs, par stomie de décompression peuvent être proposés à visée symptomatique, même si leur efficacité reste incertaine (20). La nutrition, axe majeur de la prise en charge n'améliore pas la dysmotilité mais vise juste à pallier l'insuffisance intestinale secondaire à la maladie.

la maladie de Hirschsprung

La maladie de Hirschsprung est une maladie congénitale de la motilité intestinale due à une migration incomplète des cellules de la crête neurale au cours du développement embryonnaire, qui entraîne une absence de cellules ganglionnaires dans le côlon distal. Son incidence est de 1/5 000, avec une prédominance masculine/féminine de 4/1. Elle se caractérise par l'absence de cellules ganglionnaires entériques dans l'intestin distal, qui provoque une occlusion intestinale fonctionnelle chronique. Bien que cette maladie puisse toucher n'importe quelle partie de l'intestin depuis l'anus, 80 à 85 % des cas se limitent au côlon rectosigmoidé. La prise en charge chirurgicale implique la résection de l'intestin anormalement innervé.

Le segment aganglionnaire se contracte, créant une obstruction et une dilatation du côlon proximal, normalement innervé. Les patients se présentent généralement pendant la période néonatale avec une distension abdominale, des vomissements bilieux, une entérocolite, une absence de méconium ou de selles et un retard de croissance. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 2,6 mois, mais les patients souffrant d'une maladie moins grave peuvent n'être diagnostiqués que plus tard dans l'enfance ou même à l'âge adulte.

On retrouve ainsi dans la littérature des publications rapportant des découvertes d'adultes atteints de la maladie de Hirschsprung non traitée, dont beaucoup se présentaient d'emblée sous forme de complication avec une perforation colique ou un volvulus du sigmoïde. On peut retrouver à l'interrogatoire une constipation chronique sévère très ancienne remontant à l'âge pédiatrique, une exonération possible qu'après utilisation de suppositoires ou lavements, une réponse pauvre aux traitements par voie orale. Une manométrie anorectale permettra de retrouver l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur ce qui conduira à discuter la réalisation d'une biopsie rectale profonde par aspiration. En effet le diagnostic sera histologique.

Par ailleurs, certains terrains prédisposent à la maladie et pourrait encourager à réaliser plus rapidement la biopsie ; a) le syndrome de Down (trisomie 21) avec un risque augmenté de 50 à 100 fois ; b) une histoire familiale de maladie de Hirschsprung (23).

Le traitement même à l'âge adulte sera chirurgical. L'intervention est recommandée pour mettre le patient à l'abri de complications digestives graves. La préparation doit être draconienne dans cette pathologie pour permettre de traiter la zone achalasique et le côlon irréversiblement distendu, dont la longueur est estimée sur le bilan morphologique. Plutôt que les opérations classiques comme celles décrites par Duhamel, Swenson ou Soave, il est actuellement possible de proposer une résection sigmiodorectale par voie coelioscopique, suivie d'un abaissement trans-anal du côlon sain puis d'une anastomose colo-anale différée de quelques jours : l'exteriorisation de la pièce opératoire est réalisée par voie anale.

Quel bilan faire en cas de constipation chronique faisant évoquer une situation rare ?

Nous avons vu 3 situations rares pour lesquelles la constipation chronique peut être au premier plan. L'algorithme (figure 2) de prise en charge permettra, s'il est bien suivi, de faire le diagnostic d'une inertie colique et d'une maladie de Hirschsprung à l'âge adulte. Le diagnostic de POIC reposera plus sur un faisceau d'argument avec des signes majeurs qui seront la dilatation du grêle et des épisodes sub-occlusifs.

Néanmoins, le diagnostic de POIC devra toujours être éliminé en cas de projet chirurgical dans le cadre d'une maladie du côlon car la situation pourrait alors s'aggraver et surtout les résultats escomptés ne seraient pas atteints.

La prise en charge de la constipation chronique

La constipation chronique, quelle que soit sa cause, doit être prise en charge de manière logique et progressive. Cela implique la mise en place de mesures conservatrices simples suivies, le cas échéant, d'une thérapie pharmacologique avec ou sans biofeedback. Une intervention chirurgicale n'est que très rarement nécessaire. Le traitement initial comprend des modifications de base du mode de vie et du régime alimentaire, qui peuvent suffire à soulager les symptômes de la constipation chronique. On demande souvent aux patients d'augmenter leur consommation de liquide, bien qu'il n'y ait pas de preuves à l'appui de ce concept, à moins que le patient ne soit déshydraté. L'exercice est recommandé pour la constipation chronique (1, 2).

L'ajout de fibres dans le régime alimentaire peut être bénéfique car elles améliorent les propriétés de rétention d'eau des selles, forment des gels pour assurer la lubrification des selles, donnent du volume aux selles et stimulent le péristaltisme. Cependant, le bénéfice semble être limité aux fibres solubles et non aux fibres insolubles comme le son.

Laxatifs standard

Les laxatifs sont couramment utilisés comme traitement pharmacologique de première intention. Dans les comparaisons directes, le polyéthylène glycol était supérieur au lactulose (un autre laxatif osmotique) et non inférieur au prucalopride. Les laxatifs stimulants sont également couramment utilisés en cas d'échec des laxatifs osmotiques.

Laxatifs pro-sécrétaires

Les agents à action lumineuse ont été évalués chez des patients souffrant de constipation fonctionnelle, où ils peuvent être utilisés comme traitement de deuxième intention après les laxatifs classiques.

5HT4 agonistes (prucalopride)

Le prucalopride présente un profil de sécurité et de tolérance favorable. Bien que les effets secondaires les plus fréquents soient la diarrhée et les maux de tête, ces symptômes dispa-

raissent normalement au cours de la première semaine de traitement, ce dont il est important d'informer le patient lors de l'instauration du traitement.

Irrigation trans-anale

Il s'agit généralement d'une intervention sûre, utilisée principalement dans le contexte d'un dysfonctionnement intestinal neurogène. Elle peut être envisagée chez les personnes atteintes de constipation fonctionnelle chez qui les thérapies pharmacologiques ont échoué et avant que des mesures chirurgicales irréversibles ne soient prises. La procédure prend cependant du temps, car la plupart des patients doivent l'effectuer tous les deux jours et le temps consacré à chaque procédure est de 30 à 45 minutes. Une évaluation prospective a montré que, bien que l'irrigation transanale puisse améliorer la fonction intestinale et la qualité de vie, plus d'un tiers des patients arrêtent le traitement au cours de la première année, et la moitié d'entre eux invoquent une réponse inadéquate. (24)

Traitement chirurgical

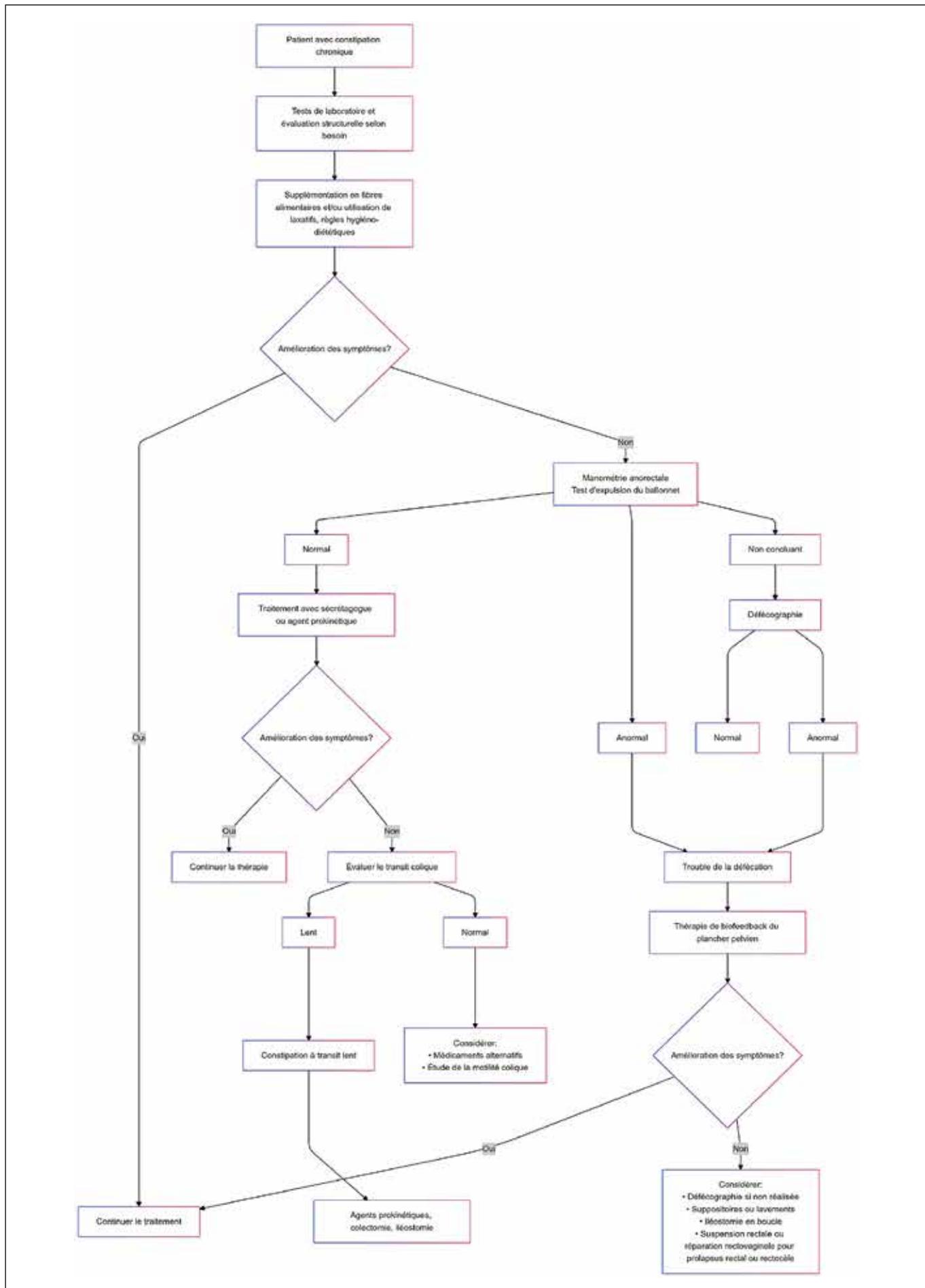
La chirurgie de la constipation n'est utile que de manière exceptionnelle chez probablement moins de 5 % des patients avec la nécessité d'une sélection très rigoureuse. Le principe général du traitement chirurgical de l'inertie colique repose sur la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. La chirurgie ne devrait être envisagée qu'en dernier recours chez les patients souffrant d'une constipation fonctionnelle réfractaire, chez qui il existe des preuves évidentes d'un transit lent et où les thérapies pharmacologiques ont échoué malgré un dosage et une durée optimaux. Une revue systématique de 40 articles, fournissant des données sur les résultats de 2 045 patients, a été réalisée et indique que la colectomie peut être bénéfique pour certains patients atteints mais au prix d'une morbidité substantielle à court et à long terme (25).

Ainsi, une sélection rigoureuse permet d'éliminer les mauvaises indications et d'améliorer les résultats de la chirurgie. En particulier, il convient d'éliminer l'existence d'un syndrome de l'intestin irritable, des troubles isolés de l'évacuation rectale, la maladie de Hirschsprung ou des anomalies diffuses de la motricité digestive (POIC) et une constipation induite par des médicaments. Compte tenu de l'enjeu fonctionnel pour les malades, le bilan préopératoire doit être effectué dans des centres de référence et les explorations doivent être répétées quand il existe un doute. La réalisation de biopsies rectales profondes est nécessaire si une maladie de Hirschsprung est suspectée.

Stimulation nerveuse

La stimulation du nerf sacré a d'abord été considérée comme bénéfique dans les cas réfractaires de constipation chronique, avec un taux de réussite de 57 % à 86 % (26). Cependant, ces données provenant d'études d'observation ouverte ont depuis été réfutées par deux études bien conçues, en double aveugle et contrôlées (27, 28). En pratique, la stimulation du nerf sacré pour la constipation chronique réfractaire est une procédure coûteuse et invasive dont les bénéfices ne sont pas encore prouvés. Néanmoins, ces techniques qui semblent montrer un intérêt dans des études précliniques nécessitent de mieux en comprendre les mécanismes d'action afin d'optimiser la sélection de potentiels bons candidats (29).

Figure 2 : Bilan et prise en charge en cas de constipation chronique (d'après réf. 1)



Conclusion

L'identification du symptôme prédominant, de l'histoire de la maladie, de l'histoire familiale et la présence de signes extra-digestifs vont être essentiels pour évoquer certaines situations rares responsables d'une constipation chronique.

L'échec de traitements classiques de la constipation peut aussi amener à faire des examens complémentaires pour évoquer ces diagnostics.

Ainsi, après des évaluations structurelles du côlon adaptées à l'âge, après arrêt (si possible) de traitements responsables de constipation (opioïdes), un régime riche en fibres avec des laxatifs osmotiques et/ou stimulants est conseillé sans autre examen complémentaire. Pour les patients qui ne répondent pas, un examen anorectal est nécessaire et permettra d'orienter sur un trouble de l'évacuation mais aussi sur une maladie de Hirschsprung.

L'évaluation du transit colique permettra d'identifier des patients avec une constipation de transit, qui doit être traitée dans un premier temps par des laxatifs et, si nécessaire, par des sécrétagogues ou des agents prokinétiques. Les patients qui ne répondent pas à ces traitements doivent être orientés vers des centres de référence qui pourront discuter d'autres explorations physiologiques et la chirurgie.

Références

1. Aziz I, et al. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 14, 39-46 (2020).
2. Serra J, et al. Functional Constipation Guidelines Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 32, e13762 (2020).
3. Bell TJ, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 10, 35-42 (2009).
4. Palmer SE, et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry.* 69,759-68 (2008).
5. Swank DJ, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre. *Lancet* 361,1247-51 (2003).
6. Camilleri M, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 20, 1269-82 (2008).
7. Knowles CH, et al. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg.* 230, 627-38 (1999).
8. Pannemans J, et al. High-resolution colonic manometry interobserver analysis trial. *Neurogastroenterol Motil.* 34, e14285 (2022).
9. Nam YS, et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum.* 44, 86-92 (2001).
10. Mann SD, et al. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut.* 41, 675-81 (1997).
11. Stanghellini V, et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3, 449-58 (2005).
12. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract.* 28, 307-16 (2013).
13. Amiot A, et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 104, 1262-70 (2009).
14. Pacitti D, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Into the Fourth Decade, What We Have Learned So Far. *Front Genet.* 21, 9-669 (2018).
15. Hirano M, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis.* 44, 376-387 (2021).
16. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3574909/fr/encephalopathie-mitochondriale-neuro-gastro-intestinale-mngie.
17. McMahan ZH, et al. Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 19, 166-181 (2023).
18. Joly F, et al. Pseudo-obstruction intestinale chronique. *Gastroenterol Clin Biol.* 30, 975-85 (2006).
19. De Giorgio R, et al. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut.* 53,1549-52 (2004).
20. Downes TJ, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *J Clin Gastroenterol.* 52,477-489 (2018).
21. Perlemuter G, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudo obstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 42, 1545-9 (1999).
22. Oton E, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction due to lymphocytic leiomysitis: is there a place for immunomodulatory therapy? *Gut.* 54,1343-4 (2005).
23. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease - integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 15,152-167 (2018).
24. Juul T, Christensen P. Prospective evaluation of transanal irrigation for fecal incontinence and constipation. *Tech Coloproctol.* 21, 363-371 (2017).
25. Knowles CH, Grossi U, Chapman M, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations results I: colonic resection. *Colorectal Dis.* 2017;19(Suppl 3):17-36.
26. Pilkington SA, et al. NIHR CapaCiTY working group; Pelvic floor Society. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results V: Sacral Nerve Stimulation. *Colorectal Dis.* 19, 92-100 (2017).
27. Zerbib F, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg.* 104, 205-213 (2017)].
28. Dinning PG, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double-blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 110, 733-740 (2015).
29. Desprez C, et al. Gastric and sacral electrical stimulation for motility disorders-A clinical perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 4, e14884 (2024).

5

Les cinq points forts

- La constipation chronique et/ou réfractaire peut être liée à des maladies rares de l'intestin ou extra-digestives.
- L'inertie colique nécessite une évaluation physiologique avant de proposer un traitement chirurgical.
- La mesure du temps de transit colique supérieure à 100 heures à deux reprises est en faveur d'une inertie colique.
- La pseudo-obstruction intestinale chronique est une maladie rare de l'intestin qui peut se révéler aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- La maladie de Hirschsprung peut se révéler à l'âge adulte et devra être évoquée devant une constipation chronique sévère avec une manométrie anorectale objectivant l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur.

ATELIERS



Caractérisation et traitement des lésions muqueuses superficielles gastriques

 Bertrand BRIEAU

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

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères qualité d'une endoscopie haute
- Savoir identifier les lésions superficielles
- Savoir les caractériser
- Savoir proposer le traitement adapté
- Connaître les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Endoscopie œso-gastro-duodénale ; polype gastrique ; caractérisation

ABRÉVIATIONS

EOGD : endoscopie œso-gastro-duodénale
 ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy
 ASGE : American Society of Gastrointestinal Endoscopy
 SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
 NBI : Narrow Band Imaging

BLI : Blue Laser Imaging
 TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive
 GIST : gastrointestinal stromal tumor
 TNE : tumeur neuroendocrine

Critères de qualité pour l'endoscopie digestive haute

L'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) est un examen fréquemment pratiqué, essentiel pour la détection des maladies digestives hautes, notamment les lésions gastriques. Des recommandations en matière de qualité ont été établies ces dernières années par l'ESGE, l'ASGE et plus récemment la SFED (1), dans le but d'améliorer les performances de cet examen et d'assurer une amélioration continue des pratiques en gastro-entérologie au service des patients.

De la même manière que pour les cancers colorectaux « d'intervalle », plusieurs études ont révélé que certaines lésions sont « manquées » lors d'une EOGD. Une méta-analyse portant sur 3 787 patients a montré un taux de cancers non détectés de 6,4 % pour les patients ayant subi une endoscopie dans l'année précédant le diagnostic de cancer œso-gastrique, et de 11,3 % pour ceux ayant eu une endoscopie dans les trois années précédant ce diagnostic (2).

Ces résultats soulignent l'importance d'élever les standards de qualité pour les EOGD dans la pratique clinique.

Éléments clés pour une EOGD de qualité

- Expérience requise :** Un opérateur doit réaliser au moins 100 EOGD par an pour garantir la compétence.
- Visibilité optimale de la muqueuse gastrique :**
 - Utiliser une pompe pour le lavage ;
 - Assurer une insufflation adéquate ;
 - Aspirer les liquides et débris ;
 - Employer un mucolytique pour éliminer les bulles ;
 - Mentionner dans le compte rendu la qualité de la visibilité : bonne, moyenne, ou insuffisante. À l'instar du score de Boston pour l'évaluation de la qualité de la préparation colique, le score GRACE a récemment été publié, évaluant la qualité de la visibilité de 0 à 9 points (3 points pour chaque segment : œsophage, estomac et duodénum), et devrait être généralisé à l'avenir (3).

- **Rapporter les modalités de l'anesthésie** ainsi que la qualité de l'examen, notamment en cas d'anesthésie locale.
- **Réaliser un examen complet** : l'examen doit commencer au sphincter supérieur de l'œsophage et se terminer au niveau du deuxième duodénum. Le fundus doit être examiné en vision directe puis en rétrovision (manœuvre en J). En présence d'une hernie hiatale, la pince diaphragmatique doit également être observée en rétrovision.
- **Durée minimale recommandée** : Une durée d'au moins 7 minutes entre l'introduction et le retrait de l'endoscope est recommandée pour augmenter le taux de détection des néoplasies gastriques. Ce temps doit figurer dans le rapport.
- **Biopsies systématiques** : Pour le diagnostic des états pré-néoplasiques (gastrite atrophique, métaplasie intestinale) et des lésions dysplasiques, il est nécessaire de suivre le protocole de Sydney avec des prélèvements répartis comme suit : 2 dans l'antre, 1 à l'angulus, et 2 dans le fundus (1 sur la petite courbure et 1 sur la grande courbure) (4).
- **Chromoendoscopie virtuelle** : Utilisation complémentaire de cette technique pour optimiser la détection en plus de la lumière blanche standard.
- **Enregistrement des images** : L'enregistrement d'au moins 10 images par procédure est vivement recommandé par l'ESGE, incluant des clichés standardisés et toute lésion éventuelle.
- **Description systématique des lésions** :
 - Localisation anatomique ;
 - Taille ;
 - Nombre ;
 - Morphologie ;
 - Suspicion clinique ;
 - Documentation photographique ;
 - Utilisation de la classification de Paris pour la terminologie.
- **Protocoles de biopsies et surveillance** : Respect des intervalles de surveillance pour l'œsophage de Barrett et les états précancéreux de l'estomac.
- **Recommandations de suivi** : Les conclusions du compte rendu doivent inclure des recommandations pour la prochaine endoscopie ainsi que des instructions pour la reprise d'un éventuel traitement anticoagulant ou antiagrégant après une procédure thérapeutique.

Savoir identifier les lésions superficielles gastriques, les caractériser, proposer le traitement adapté et les modalités de surveillance

On traitera dans ce chapitre les lésions superficielles gastriques telles que toute lésion tumorale visible dans l'estomac, et donc individualisable lors d'une EOGD.

Les lésions inflammatoires (gastrite, ulcère, etc.) et les lésions vasculaires (ectasies vasculaires, varices, angiodynplasies, etc.) ne seront pas traitées.

Les polypes gastriques sont des lésions tissulaires intra gastriques se développant dans la lumière digestive. Ils arborent tout type de développement, pédiculé, sessile, de taille variable de quelques millimètres à plus de 10 cm dans de rares cas. Les polypes gastriques sont de nature hétérogène, mais la plupart (> 90 %) sont découverts de façon fortuite. Leur fréquence lors de la réalisation d'une endoscopie est estimée de 2 à 6 % selon les études des pays occidentaux. La majorité de polypes (> ~85 %) est de nature bénigne. Le risque de malignité ou d'évolution maligne des polypes gastriques est étroitement dépendant de leur nature et celui-ci est dominé par les adénomes (5, 6). Leur répartition a été largement modifiée ces 20 dernières années par l'introduction et la prescription massive dans les pays occidentaux des IPP, et par le dépistage étendu et l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (HP). Ces changements favorisent le développement des polypes glandulo-kystiques devenus largement majoritaires, notamment en Amérique du Nord (6).

Les polypes glandulo-kystiques (PGK)

Majoritairement sporadiques, leur localisation est fundique, de petite taille (1 à 7 mm), souvent unitaires ou en faible nombre, de forme arrondie avec un aspect légèrement translucide en surface. Plus rarement, ils apparaissent sous forme de « pseudo grappe » avec un pédicule et dans les formes syndromiques, les PGK peuvent former un tapis de polypes fundiques de plus d'une centaine d'unités. Le développement de ces lésions dans un cadre sporadique est significativement lié à la prise d'IPP et à sa durée (7). Dans sa forme syndromique, la polyposse adénomateuse familiale (PAF) est probablement la maladie génétique la plus fréquente. Ils sont aussi décrits dans des formes génétiques moins fréquentes telles que la GAPP (Gastric adenocarcinoma and proximal Polyposis of the Stomach), et la polyposse liée à la mutation de MUTYH. Le risque de transformation néoplasique des formes sporadiques n'est pas nul, mais très faible, ne justifiant pas de surveillance particulière. Dans le cadre des maladies génétiques, l'endoscopie de surveillance recherche particulièrement une modification d'aspect, telle qu'une ulcération, ou un caractère hétérogène. En cas de doute, la résection de la lésion est recommandée.

Les polypes hyperplasiques

Les polypes hyperplasiques sont également le plus souvent sporadiques, et plutôt localisés dans l'antre (mais également retrouvés dans le fundus et le cardia). Ils sont souvent *infra* centimétriques mais peuvent parfois atteindre plusieurs centimètres et exceptionnellement plus de 10 cm. Ils sont le plus souvent uniques mais peuvent être multiples dans 15 % des cas. Ils sont souvent sessiles, parfois pédiculés avec un pied court et une base d'implantation qui peut être très large. Leur tête est lobulée, arrondie, souple sous la pince, facilement hémorragique après biopsie. L'aspect superficiel présente des motifs cérébriformes parfois allongés, réguliers, et on trouve fréquemment une ulcération au sommet ou un enduit fibrineux en rapport avec des phénomènes de frottement. Toutes les patho-

logies induisant des lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse gastrique sont pourvoyeuses de polypes hyperplasiques. Le risque de transformation néoplasique est réel mais avec une fréquence variable d'une étude à l'autre. Dans une étude récente en population française sur 144 polypes hyperplasiques réséqués, 10,4 % des polypes réséqués contenaient de la dysplasie et 2 % de la dysplasie de haut grade ou du cancer (9). Les facteurs de risque de transformation en analyse multivariée étaient la présence de métaplasie intestinale et une taille supérieure à 25 mm. Par ailleurs, il semble exister une entité spécifique de polypes hyperplasiques dans le cadre de l'hypertension portale avec cirrhose (9). Ils présentent une forte tendance à la récidive, dans 40 à 79 % des cas, ce qui, pour ce cas particulier, doit conduire à la prudence et à éviter une attitude de résection systématique.

En pratique, il est recommandé d'effectuer un examen endoscopique minutieux des polypes hyperplasiques et de la muqueuse gastrique adjacente à risque et de faire des biopsies en rapport. La présence d'HP est recherchée et traitée.

Compte tenu du faible risque de dégénérescence des polypes hyperplasiques infra centimétriques, leur résection n'est pas recommandée. En cas de persistance d'un polype hyperplasique *supra* centimétrique à 3 mois de l'éradication d'HP, la prise en compte du terrain est essentielle :

- En l'absence d'hypertension portale : résection au-delà de 10 mm.
- En présence d'hypertension portale, surveillance pour les lésions comprises entre 10 et 20 mm (du fait du risque élevé de récidive), et résection au-delà de 20 mm (compte tenu du risque de transformation néoplasique).

Les hamartomes

Les hamartomes gastriques sont rares, très difficiles à distinguer histologiquement des polypes hyperplasiques avec lesquels ils partagent la même morphologie (10). En effet, dans les hamartomes intestinaux, on retrouve un aspect de prolifération de la musculaire muqueuse sous forme d'arborescence, qui est beaucoup moins marqué voire absent dans les hamartomes gastriques : seule la prolifération d'épithélium fovéolaire persiste, comme dans les polypes hyperplasiques.

Les hamartomes gastriques sont rarement sporadiques (et dans ce cas souvent uniques). Ils sont plus souvent intégrés à une polypose, et dans ce cas, multiples : les maladies génétiques sont la polypose juvénile, le syndrome de Cowden, le syndrome de Peutz-Jeghers. Dans ces situations, ces polypes peuvent atteindre une taille significative et même causer des situations d'occlusion. Leur transformation est rare, relatée dans quelques cas publiés, plus fréquente en cas de pathologie génétique, en particulier dans le syndrome de Peutz-Jeghers.

En pratique, en cas de polype hamartomateux unique, l'identification histologique sera difficile et on peut proposer la même conduite à tenir que pour les polypes hyperplasiques : biopsies de la muqueuse gastrique périphérique, biopsies de la lésion si <10 mm, résection si > 10 mm, et surtout si > 20 mm. En cas de multiplicité des polypes, il faut savoir évoquer les maladies génétiques possibles et connaître leurs

phénotypes pour les identifier, puis proposer au patient une consultation de génétique et une prise en charge et surveillance adaptées au diagnostic génétique, ainsi qu'un dépistage des apparentés.

Les adénomes et les adénocarcinomes superficiels

Les adénomes gastriques sont des lésions pré-cancéreuses au même titre que les adénomes coliques. Leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils se développent majoritairement dans l'antre et sur 3 terrains : gastrite auto-immune, gastrite atrophique liée à HP, ou dans le cadre de maladie génétique syndromique. Leur prévalence est variable en fonction des régions du globe (de 3 à 25 %), nettement plus importante en Asie qu'en Europe ou Amérique du Nord (6).

Leur aspect endoscopique est similaire aux adénomes coliques avec une morphologie devant être appréciée selon la classification de Paris. L'examen endoscopique en lumière blanche et en chromoendoscopie virtuelle (NBI ou BLI) est recommandé (4). Il s'attache à rechercher des zones de dysplasie (dyschromie, architecture glandulaire irrégulière, zone pseudo nodulaire) et surtout des arguments pour un cancer (disparition de la trame vasculaire, zone ulcérée). Les biopsies risquent de sous-estimer le degré de dysplasie, les zones les plus suspectes peuvent être biopsierées avec parcimonie pour ne pas compromettre une résection endoscopique. En cas de doute, et en l'absence de critères d'infiltration profonde, il est préférable d'adresser le patient en centre expert pour une résection préférentiellement en monobloc, soit par mucosectomie si la lésion est inférieure à 2 cm, soit par dissection dans les autres cas.

Parallèlement à la résection, la recherche et l'éradication d'HP sont nécessaires pour éviter l'apparition de cancers métachrones (11). Enfin, une surveillance endoscopique ultérieure annuelle est impérative, compte tenu du risque de cancer métachrone, quasi-identique entre les patients ayant eu une résection d'adénome ou de cancer superficiel (12).

Les xanthelasma

Ce sont des lésions rares de l'estomac. Leur prévalence est estimée entre 0,3 et 7 % en fonction des études et des populations (13). Décris préférentiellement dans l'antre, ils sont asymptomatiques. Leur aspect macroscopique correspond à des lésions blanchâtres ou ocres planes ou avec un léger relief, arrondies, de quelques millimètres à une dimension centimétrique. Ils pourraient être considérés comme un élément prédictif de l'apparition d'un cancer, impliquant la nécessité d'une surveillance endoscopique régulière (13).

Les diagnostics différentiels

Les polypes fibroïdes

Les polypes fibroïdes, ou fibro-inflammatoires (également nommés tumeurs de Vanek) sont des lésions rares du tractus digestif (1 %). Ils se développent sur le versant sous muqueux et sont donc recouverts d'une muqueuse gastrique normale. Ils peuvent également prendre un aspect pseudo tumoral

ulcéré. La localisation la plus courante est antrale. Leur identification est difficile en endoscopie en raison de leur aspect de lésion sous muqueuse. Les biopsies en surface sont souvent non contributives, ne notant qu'une muqueuse gastrique inflammatoire. La résection est souvent nécessaire en raison des difficultés diagnostiques ou en cas de symptômes de type hémorragie ou occlusion sur des lésions de grande taille obstruant le pylore.

Les tumeurs stromales (GIST), et autres tumeurs mésenchymateuses

Les GIST gastriques représentent 80 % des tumeurs mésenchymateuses gastriques et peuvent s'identifier sous la forme de polype car bombant parfois dans la lumière gastrique. Il s'agit quasiment toujours de lésions uniques, semi-sessiles, avec des contours plutôt réguliers, de distribution aléatoire dans la topographie gastrique. La muqueuse recouvrant la lésion est normale, mais il peut également être observé une ulcération, à l'origine d'épisodes hémorragiques. Leur diagnostic ne peut être fait simplement par l'aspect endoscopique endoluminal, et doit nécessiter d'autre examens dont l'échoendoscopie. Leur prise en charge spécifique est décrite dans le TNCD.

On peut trouver également d'autres tumeurs d'origine mésenchymateuse telles que le léiomyome, et plus rarement schwannome ou encore sarcomes. L'aspect endoscopique sera relativement similaire à celui d'une GIST, et ne permet donc pas de trancher en faveur d'un diagnostic qui ne peut aboutir qu'après réalisation d'autres explorations.

Les lipomes

Les lipomes sont des tumeurs mésenchymateuses bénignes, d'origine sous muqueuse, constituées de tissu adipeux mûr lobulé et entouré d'une capsule fine. Ils sont typiquement jaunâtres, et de consistance molle (signe de l'oreiller lors de la compression de la lésion avec une pince à biopsie). En cas de doute diagnostique, il est possible de scalper la lésion supposée lipomateuse à l'anse froide, pour mettre à nu le tissu graisseux sous-jacent.

Le pancréas ectopique (ou aberrant)

Ces lésions d'allure sous muqueuse sont souvent des lésions < 2 cm, développées dans l'antre, sessiles, recouvertes d'une muqueuse normale avec une zone ombiliquée au centre. Très souvent unique, le diagnostic de certitude repose sur des biopsies qui permettent d'authentifier en histologie la présence de tissu pancréatique normal. Ils sont très souvent asymptomatiques mais peuvent être la cause, pour des lésions volumineuses, d'hémorragies digestives hautes.

Les tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs endocrines gastriques (carcinoïdes gastriques) sont de plus en plus fréquentes et représentent environ 8 % des TE digestives et 0,6 à 2 % des polyposes gastriques lors d'une endoscopie digestive haute (14).

Il existe 3 types de TNE bien différenciées gastriques :

- Les TNE de type 1 (70 %-80 %), le plus souvent de petite taille (< 10 mm dans 80 % des cas), multiples et fundiques, se développent en contexte d'hypergastrinémie par achlorhydrie en raison d'une gastrite atro-

phique fundique observée principalement en cas de maladie de Biermer ou beaucoup plus rarement secondairement à une gastrite atrophique liée à une infection à H.pylori. Elles sont généralement G1 mais peuvent être G2 et ont un potentiel métastatique très faible avec un pronostic excellent.

- Les TNE de type 2 sont de multiples TNE fundiques développées sous l'influence de l'hypergastrinémie liée à un gastrinome en contexte de NEM1. Elles ont un bon pronostic mais peuvent être associées à des critères d'agressivité tumorale.
- Les TNE de type 3 (< 10 mm dans 70 % des cas) et non associées à une hypergastrinémie. Elles peuvent se développer aux dépens de l'antre ou du fundus. Elles sont généralement G2 ou G3 et sont associées à un risque élevé de métastases (≥ 50 %).

Quelle prise en charge pratique ? En pratique, il est très important de faire la distinction entre les TNE de type 1 ou 2, et les tumeurs de type 3, puisque ces dernières nécessitent une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire. Des biopsies antro-fundiques à la recherche d'une pathologie gastrique (gastrite auto-immune ou gastrite atrophique), un dosage de gastrinémie et une écho-endoscopie sont recommandés dans le bilan initial. Les recommandations de prise en charge sont détaillées dans le TNCD.

Les lymphomes gastriques

Les lymphomes gastriques sont des lymphomes non-Hodgkinien, développés à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (en anglais : Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT). Les lymphomes gastriques sont des tumeurs rares, ils représentent moins de 5 % de tous les cancers gastriques, mais plus de la moitié de tous les lymphomes primitifs du tube digestif. Les aspects endoscopiques ne sont pas, non plus, spécifiques. Il peut s'agir d'ulcères, qui peuvent être volumineux, notamment dans les cas des lymphomes diffus à grande cellules, de lésions d'allure polypoïde ou tumorale, ou bien d'une muqueuse d'aspect érythémateux évocateur d'une gastrite. Enfin, il arrive parfois de retrouver un lymphome du MALT sur des biopsies gastriques prélevées de manière systématique alors que la muqueuse gastrique a un aspect endoscopique subnormal.

La prise en charge s'effectue après avis en centre expert, une fois réalisées de multiples biopsies sur la lésion et au niveau de la muqueuse non lésionnelle selon le protocole de Sydney, pour l'analyse anatomo-pathologique et moléculaire.

Conclusion

Les lésions superficielles gastriques demandent une attention particulière en raison de leurs potentiels néoplasiques. Une évaluation endoscopique rigoureuse et, le cas échéant, une résection et une surveillance endoscopique sont nécessaires pour prévenir l'évolution vers un cancer ou gérer les récidives. La nature hétérogène des polyposes gastriques exige une approche spécifique en fonction de leur type, taille et contexte clinique.

Références

1. S. Leblanc, Critères de qualité de l'endoscopie œso-gastro-duodénale, SFED 2024.
2. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014.
3. Esposito G, Dilaghi E, Costa-Santos C, Ligato I, Annibale B, Dinis-Ribeiro M, et al. The Gastroscopy Rate of Cleanliness Evaluation (GRACE) Scale: an international reliability and validation study. *Endoscopy* 2024.
4. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, 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.
5. Arguello Viudez L, Cordova H, Uchima H, Sanchez-Montes C, Gines A, Araujo I, et al. Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. *Gastroenterol Hepatol* 2017.
6. Sonnenberg A, Genta R, et al. Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. *Dig Liver Dis* 2015.
7. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans N, et al. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016.
8. Forte E, Petit B, Walter T, Lepilliez V, Vanbiervliet G, Rostain F, et al. Risk of neoplastic change in large gastric hyperplastic polyps and recurrence after endoscopic resection *Endoscopy* 2020.
9. Heroin L, Saviano A, Fenouil T, Sosa-Valencia L, Baumert T, Habersetzer F, et al. Differences between sporadic hyperplastic gastric polyps and portal hypertensive gastric polyps: a review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021.
10. Vos S, van der Post R, Brosens L. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic. *Surg Pathol Clin* 2020.
11. Choi I, Kook M, Kim Y, Cho S, Lee J, Kim C, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *NEJM* 2018.
12. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Lee BI, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2016.
13. Sekikawa A, Fukui H, Sada R, Fukuhara M, Marui S, Tanke G, et al. Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2016.
14. Carmack S, Genta R, Schuler C, Saboorian M. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009.

5

Les cinq points forts

- Une EOGD (Endoscopie œso-gastro-duodénale) de qualité doit explorer la totalité de la muqueuse avec une visibilité optimale, une durée d'examen d'au moins 7 min, l'enregistrement d'images, la description systématique des lésions, le respect de protocole de biopsies, et proposer une conduite à tenir.
- Les biopsies sont possibles en nombre limité sur une lésion suspecte pour ne pas compromettre une résection endoscopique complète ultérieure.
- Des polypes gastriques sont observés dans près de 10 % des EOGD, principalement des polypes glandulo-kystiques et des polypes hyperplasiques.
- Certaines polyposes génétiques sont associées à la présence de polypes gastriques.
- Les polypes hyperplasiques présentent un risque élevé de récidive et un risque néoplasique, en particulier au-delà de 20 mm.



Hémostase endoscopique per et post-résection : que faut-il faire ou ne pas faire ?

 Martin DAHAN

 57, Cours Pasteur 33000 Bordeaux (France)
 martindahan@hotmail.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs de risque d'hémorragie immédiate et retardée
- Connaître les techniques d'hémostase
- Connaître les indications d'un traitement préventif et leurs limites
- Connaître les techniques de recours en cas d'échec

LIENS D'INTÉRÊT

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

MOTS-CLÉS

Hémostase ; Résection ; Indications

ABRÉVIATIONS

Non communiquées

Introduction

Les saignements per et post résection sont les complications les plus fréquentes en endoscopie avec la perforation. Bien connaître les facteurs de risques, savoir les prévenir et les gérer est essentiel pour la sécurité de nos patients, et permettre une prise en charge ambulatoire. Pour autant, il faut veiller à ne pas tomber dans la sur-prévention en raison de son coût médico-économique et écologique compte tenu du matériel utilisé. Ce risque sera appréhendé au mieux à travers les recommandations de bonne pratique dans l'état actuel des connaissances.

Matériel nécessaire

Avant d'envisager toute résection, du matériel indispensable est requis afin de pouvoir assurer la prévention d'un saignement ou l'hémostase si nécessaire :

- Une pompe de lavage permettra en cas de saignement actif de pouvoir localiser plus précisément le site du saignement. Un canal dédié à la pompe de lavage est primordial afin de pouvoir libérer le canal opérateur utilisé pour le matériel d'hémostase ;
- Insufflation de CO₂ : Une hémostase après résection expose à un risque accru de perforation. Il est donc primordial d'avoir une insufflation de CO₂ afin de limiter l'impact du pneumopéritoine en cas de brèche ;
- Réglage bistouri : Il est nécessaire d'utiliser un bistouri avec microprocesseur permettant une adaptation automatique du courant. Les courants de coupe sont produits à une température supérieure à 100° tandis que les courants de coagulation sont produits à une température entre 70 et 100°. Elle permet une déshydratation et une contraction des cellules sans rupture. L'absence de microprocesseur est associée à un risque majoré significativement de saignement retardé (OR 2.03 ; P=0,038) (1). Un courant de coupe alternatif (alternant hémostase et coagulation) est recommandé afin de trouver un juste équilibre entre hémostase et risque de perforation secondaire (2) ;

- Anse diathermique : il n'y a pas de différence particulière que ce soit en matière de qualité de résection ou bien de prévention du saignement démontrée entre les anses tressées ou monofilament ;
- Aiguille d'injection : permet l'injection d'adrénaline diluée en prévention d'un saignement ou bien en sauvetage en cas de saignement incontrôlable avec difficulté à localiser le vaisseau responsable. Leur calibre varie de 21 à 26 G ;
- Clips hémostatiques : ceux-ci sont utilisés pour la fermeture d'une zone de résection, pour une hémostase après résection, ou pour refermer une perforation. Il en existe plusieurs types mais les clips standards doivent obligatoirement être présents dans l'arsenal. Leur ouverture varie de 7 à 22 mm d'ouverture, permettant de s'adapter aux différentes situations. Certains ont une rotation facilitée, d'autres sont ré-ouvriables. Ils peuvent être à usage unique ou rechargeables ;
- Pince coagulante ; Une pince monopolaire coagulante est nécessaire en cas de saignement important avec vaisseau visible. Un courant habituellement de soft coagulation (80W, effet 4 sur VIO 300D) sera utilisé. Une pince ou une sonde de coagulation bipolaire peuvent s'avérer utiles pour les patients porteurs de pacemaker ou de défibrillateur automatique implantable.

Définitions

L'hémorragie post-polypectomie est la complication de l'exérèse endoscopique la plus fréquente avec une incidence comprise entre 2,6 % et 9,7 %. Cette incidence est plus importante pour les lésions à haut risque hémorragique comme les polypes de plus de 20 mm de diamètre (3). L'hémorragie per-procédure correspond à, selon l'ESGE, un saignement survenant au cours de la résection et qui persiste plus de 60 secondes, ou qui nécessite un traitement endoscopique. Le saignement post-polypectomie (ou hémorragie retardée) est défini par un saignement apparaissant après la procédure et dans un intervalle de 30 jours et nécessitant soit une prise en charge médicale non programmée (passage au service d'accueil des urgences, hospitalisation), soit une ré-intervention (endoscopie, angiographie ou chirurgie) (4).

Polypectomies à l'anse froide

Saignement per résection

Les polypectomies à l'anse froide de lésions colorectales mais également gastroduodénales doivent aujourd'hui respecter les recommandations de l'ESGE (lésions festonnées ou adénomateuses allant de 1 à 10 mm) (4). L'apparition d'un saignement durant une résection à l'anse froide est très fréquente du fait de l'absence d'utilisation de courant de coagulation. Cependant, ce saignement s'arrête spontanément en moins de 60 secondes dans la grande majorité des cas car il concerne des vaisseaux de petit calibre de la musculaire muqueuse et non les artéries sous muqueuses.

Il existe cependant des facteurs de risques de saignement après résection à l'anse froide : la prise d'antithrombotiques ou d'anticoagulants, la taille ≥ 5 mm, la localisation rectale et le relief polypoïde de la lésion. La prise d'anticoagulants et le relief polypoïde étaient les situations les plus à risque (RR à 7,8 et 7 respectivement) (5). Mais il n'y a pas, dans le cas d'une résection à l'anse froide, de situation où la pose d'un clip est recommandée, bien qu'un saignement prolongé (> 60 s) puisse la faire discuter.

Prévention d'un saignement post résection

Il n'y a pas d'indication à réaliser une hémostase préventive systématique après une résection à l'anse froide de lésion infracentimétrique colorectale (4).

Lésions pédiculées colorectales

En cas de saignement per résection

En cas de saignement per résection sur le pied, une coagulation thermique à la pointe de l'anse ou la pince coagulante est possible tout comme l'application de clip (4).

Prévention du saignement post résection

2 séries rétrospectives et une série prospective ont démontré que les lésions colorectales pédiculées de moins de 10 mm avec un pied fin pouvaient être réséquées à l'anse froide sans sur-risque d'hémorragie retardée, même si le taux de saignement immédiat était plus important, nécessitant parfois la pose d'un clip d'hémostase (6-8).

Une anticipation du saignement avant résection est nécessaire pour des lésions volumineuses (pied > 10 mm ou tête > 20 mm). Dans ce cas, l'ESGE recommande une injection d'adrénaline dans le pied associée à une hémostase mécanique (4). Elle sera suivie d'une fermeture de cicatrice du pied par clips. L'autre possibilité est la mise en place d'une Endoloop sur le pied avant résection. L'utilisation combinée d'adrénaline et d'Endoloop est plus efficace que l'utilisation d'adrénaline seule dans une série prospective (9), mais il n'y avait malheureusement pas de comparaison avec l'Endoloop seule. L'utilisation de l'Endoloop est de moins en moins réalisée en pratique du fait de la difficulté à la mise en place et du fait qu'elle puisse compromettre la résection en cas de mauvais placement. Le plus simple (avis d'expert) semble être d'injecter à l'aiguille un sérum adrénaliné dilué, de faire la polypectomie puis de fermer le pied résiduel à l'aide de clips. Ces différentes stratégies n'ont pas fait à ce jour l'objet d'études prospectives randomisées.

Mucosectomie colorectale conventionnelle (EMR)

En cas de saignement per résection

En cas de saignement per résection, l'utilisation d'une pompe de lavage est primordiale car elle permet une meilleure visualisation de celui-ci et l'hémostase. L'injection d'adrénaline

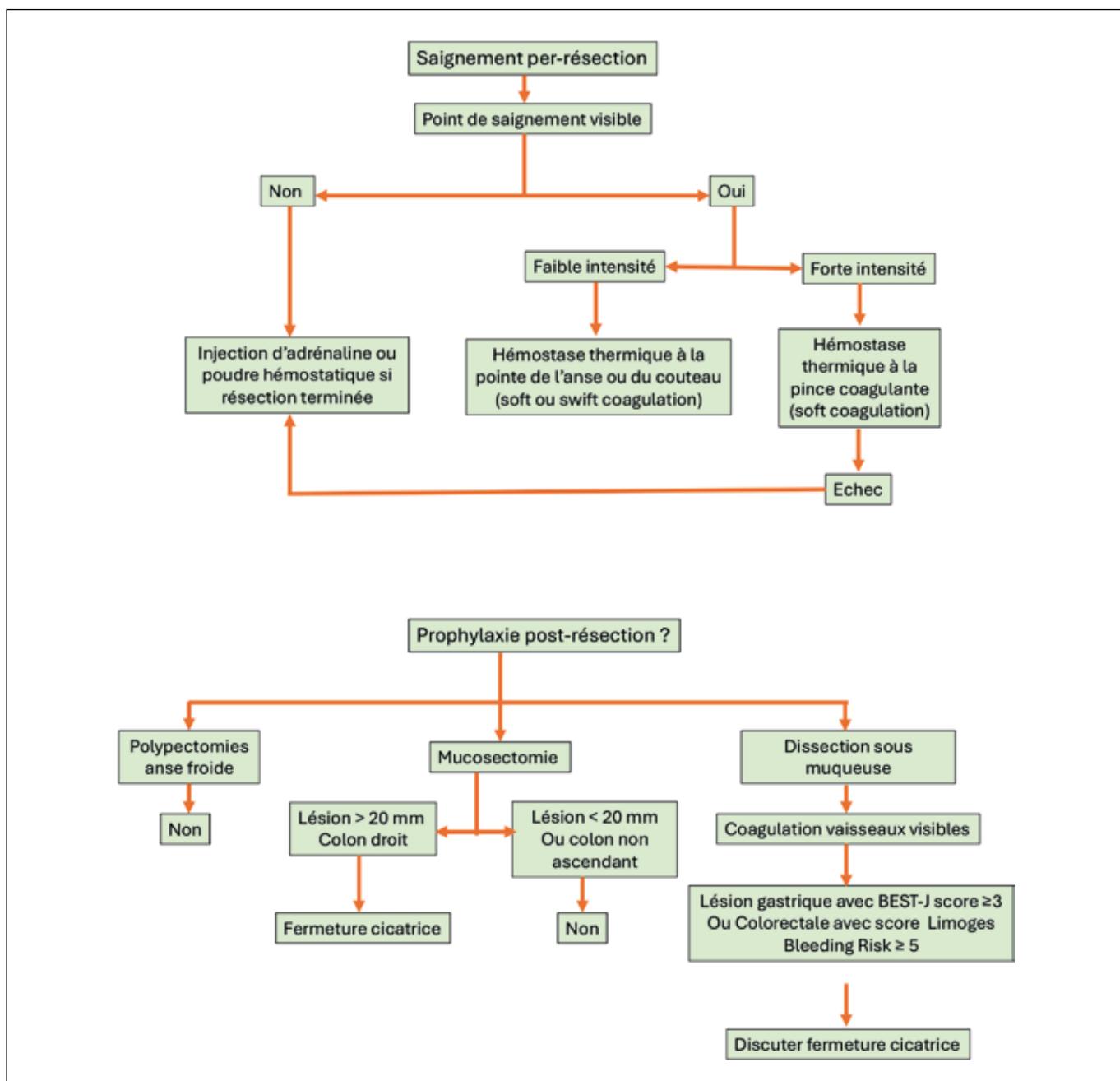
(dilution 1 : 10 000 avec sérum physiologique) peut permettre un contrôle initial du saignement mais elle doit toujours être suivie d'une technique complémentaire mécanique ou thermique.

Ce geste complémentaire peut consister à réaliser une hémostase à la pointe de l'anse (courant soft coagulation, en laissant le programme de mucosectomie) qui a fait ses preuves pour les petits vaisseaux hémorragiques et s'avère peu dangereuse et facile d'accès (10). L'utilisation d'une anse hybride (froide/diathermique) permet d'éviter un changement d'outil en cas de saignement. L'utilisation d'une pince hémostatique avec le même réglage de coagulation sera réservée à des saignements plus importants. L'hémostase mécanique consistera à placer des clips soit directement sur le vaisseau hémorragique responsable en cas de large cicatrice, ou de fermer la cicatrice quand cela est possible. L'utilisation de macro-clips (Ovesco, Padlock) est également possible mais la technique est plus complexe, et peut être

réservée aux cas d'hémorragie réfractaire malgré les techniques d'hémostase standard ou bien en cas de volumineuse perforation associée. Un traitement de sauvetage par poudre hémostatique (Hemospray) est également possible même si les données sont limitées sur son efficacité et il ne doit être appliqué qu'après une résection complète afin de ne pas éventuellement gêner la visualisation de lésion résiduelle.

En cas de saignement intra procédural important, la visualisation du point hémorragique peut s'avérer difficile pour un positionnement avec une gravité défavorable. Il ne faut pas hésiter dans ces cas à mobiliser le patient afin que le liquide de stase se retrouve du côté opposé au saignement.

Pour les résections complexes, l'utilisation d'un capuchon distal transparent sur l'endoscope permettra également une meilleure visualisation du point hémorragique et de travailler de près en étant stable sans dépendre des mouvements respiratoires ou du péristaltisme.



Prévention du saignement retardé post résection

La question de la fermeture des cicatrices de résection par mucosectomie des néoplasies colorectales est longtemps restée controversée. Les facteurs de risque de saignement retardé après mucosectomie de plus de 20 mm sont : la localisation colique droite, l'existence d'un saignement per-geste, une histologie tubulo-villeuse ou villeuse et la prise d'anti-agrégants ou anticoagulants (1).

Un essai contrôlé randomisé américain a tenté de répondre à cette question pour les mucosectomies de lésions de plus de 20 mm. Une diminution du risque hémorragique retardé était observée dans le groupe fermeture 3,5 % contre 7,1 % dans le groupe contrôle. Cette différence était surtout observée pour les lésions proximales (11). Cependant, fermer une volumineuse zone de résection peut s'avérer techniquement difficile avec des clips standard. Un taux important d'échec technique de fermeture complète était d'ailleurs relevé dans cette étude.

Depuis peu, nous disposons de nouveaux outils de fermeture des zones de résection, étoffant ainsi l'arsenal thérapeutique préventif. Ces systèmes sont en cours d'évaluation.

Le système de suture X-Tack (Boston Scientific) permet de rapprocher les berges d'une cicatrice avec 4 points de fixation. De nouveaux clips avec ancrage (Mantis Boston Scientific) permettent de rapprocher les berges avant de les larguer. Ce dispositif semble plus simple et rapide comparé à une suture. Les autres techniques sont : le rapprochement des berges avec 2 clips et un élastique, l'utilisation d'une Endoloop, la réalisation de points d'incision pour effectuer le rapprochement des berges avec un clip, l'utilisation de gels hémostatiques (Purastat, Fujifilm).

Mucosectomie colorectale Underwater

En cas de saignement per résection

La mucosectomie underwater est une technique prometteuse en matière de qualité de résection surtout pour les lésions allant de 20 à 30 mm. Le taux de résections R0 est plus élevé que pour une mucosectomie conventionnelle (12, 13). En revanche, l'apparition d'un saignement abondant, peut être difficilement gérable en immersion. En effet, le courant de soft coagulation à la pointe de l'anse est peu efficace en présence de liquides et la visibilité sous-marine est rapidement altérée en cas de saignement abondant. Il est alors nécessaire de passer à une insufflation tout en aspirant les liquides pour faire une hémostase dans de bonnes conditions. Il convient également d'être plus prudent lors de la coagulation du fait de l'absence de coussin sous muqueux injecté afin de limiter le risque de perforation secondaire.

Prévention du saignement retardé

Les indications de prévention de saignement retardé post résection seront identiques à celle de la mucosectomie conventionnelle.

Dissections sous-muqueuses

Saignement per geste

La gestion des saignements per geste va la plupart du temps être faite à la pointe du couteau par courant de coagulation (soft coagulation pour les couteaux à plateau large ou swift coagulation pour les autres). En cas de saignement massif, l'utilisation d'une pince hémostatique peut s'avérer nécessaire. En cas de saignement incontrôlable ou de difficulté à s'exposer, comprimer le vaisseau avec le capuchon ou élargir le plan de coupe au couteau ou réinjecter la sous-muqueuse avec un sérum adrénaliné sont des astuces qui peuvent permettre d'en venir à bout. Récemment une technologie de chromoendoscopie nommée RDI (Red Dual Imaging, Olympus) a démontré son intérêt dans l'aide à la visualisation du point hémorragique pour faire une hémostase (14).

Prévention du saignement retardé post résection

L'hémorragie retardée représente une complication assez fréquente de la dissection sous muqueuse notamment gastrique (4,1 à 8,5 % des cas) (15, 16). Une très large série rétrospective multicentrique japonaise a même permis de développer un score, le BEST-J score (17) (variables : anti-coagulants, insuffisance rénale chronique, clopidogrel, taille > 30 mm, localisation antrale, caractère multiple), avec un risque de saignement allant jusqu'à 29,7 % dans le groupe à très haut risque.

De même, le Limoges Bleeding Score a récemment été publié. Pour les lésions colorectales, il repose sur 5 variables (âge > 75 ans, usage d'anticoagulants, localisation rectale, score ASA III-IV, taille > 50 mm) dans le groupe à risque élevé le risque pouvant monter à 18 % (18). Dans ce cas un traitement préventif va s'avérer indispensable.

La coagulation des vaisseaux visibles à la pince en fin de procédure est un moyen préventif efficace, bien connu depuis de nombreuses années et déjà appliqué systématiquement dans cette série multicentrique française. La fermeture de cicatrice avec les techniques conventionnelles est encore marginale à ce jour mais les nouveaux dispositifs de fermeture vont pouvoir être évalués dans cette situation. Des gels hémostatiques sont également en cours d'étude dans cette indication, il existe notamment un essai randomisé français mené par la SFED qui évalue le bénéfice (en termes de taux de saignement retardé) de l'application de Purastat sur la zone de dissection sous muqueuse.

Mucosectomies duodénales

Saignement per geste

Les modalités de gestion d'un saignement per geste d'une mucosectomie duodénale sont identiques à celles d'une mucosectomie colorectale.

Prévention du saignement retardé

Les données concernant la prévention du saignement (retardé) après mucosectomie duodénale sont très limitées.

En l'absence de fermeture de cicatrice après mucosectomie de lésion duodénale de plus 20 mm, le risque d'hémorragie retardée est d'environ 22 %. Une série rétrospective de 43 mucosectomies duodénales a suggéré une forte réduction de ce risque (0 % vs. 22 %) après fermeture par clips de la zone de résection (19). Dans une série japonaise plus récente, la fermeture systématique par clips de mucosectomies underwater duodénales conduisait à l'absence de saignement retardé (20). Cependant la fermeture d'une cicatrice duodénale peut s'avérer très difficile. Dans une autre série japonaise rétrospective, la localisation sur le genu supérius, les lésions de > 40 mm, ou occupant plus de 50 % de la circonférence sont les facteurs expliquant une fermeture incomplète et une augmentation du risque de saignement (21). Encore une fois, les nouveaux systèmes de fermetures pourraient faciliter cette prévention du saignement. La question des résections à l'anse froide pour les volumineuses lésions duodénales est actuellement débattue. La littérature suggère une nette diminution du risque de saignement retardé mais également une augmentation significative du risque de récidive (22).

Gestion des saignements retardés post résection

Lors d'un saignement retardé après résection, il n'y a pas de recommandation claire permettant de savoir s'il y a indication ou non à une nouvelle endoscopie. Généralement, une endoscopie va être décidée en cas de saignement persistant et de déglobulisation.

Une cohorte multicentrique espagnole a évalué les facteurs associés à une intervention thérapeutique et la présence de saignement actif durant la coloscopie pour les hémorragies post polypectomie. 72 % des patients avaient une coloscopie, 2,6 % une embolisation radiologique et 25 % n'avaient pas d'intervention particulière. Un saignement actif n'était visible que dans une coloscopie sur 5 et la moitié des patients ne nécessitait pas une hémostase. De plus, les patients qui n'avaient pas eu d'intervention avaient des suites simples dans la majorité des cas (23).

Une nouvelle préparation par voie haute va être nécessaire pour les résections colorectales sauf en cas de résection rectosigmoïdienne ou de saignement survenant moins de 24 heures après la première coloscopie. Le protocole consiste en une ingestion de 3-4L de PEG en 4 à 6 heures. La coloscopie pour hémostase doit être faite avec un appareil avec pompe de lavage et capuchon distal (24).

En cas de saignement actif retrouvé, les méthodes d'hémostase utilisées sont la coagulation thermique à la pince ou bien mécanique avec des clips. Elles peuvent être associées à une injection d'adrénaline. Le placement des clips et la coagulation thermique doivent être faits avec précaution afin d'éviter une perforation secondaire. Il n'y a pas de donnée comparative fiable entre ces deux techniques d'hémostase dans cette situation. La ligature élastique a également été décrite pour l'hémostase sur lésions pédiculées.

Le recours à des techniques d'embolisation ou de chirurgie d'hémostase reste exceptionnel à ce jour sauf en cas de choc hémorragique avec impossibilité de prise de la préparation colique par voie haute pour des lésions coliques ou bien en cas de saignement massif et réfractaire malgré toutes les techniques d'hémostase endoscopique utilisées.

Conclusion

Les hémorragies per et post procédurales sont une complication fréquente et attendue lors des gestes de résection, d'où l'importance d'avoir tout le matériel nécessaire à disposition pour réaliser une hémostase dans de bonnes conditions. La résection des lésions de moins de 10 mm à l'anse froide permet de réduire le risque de saignement retardé. Seules les lésions pédiculées volumineuses nécessitent une prophylaxie avant résection. Les fermetures de cicatrices de résections étendues peuvent s'avérer utiles dans le côlon droit ou bien chez des patients à haut risque, mais s'avèrent encore difficiles techniquement et coûteuses. L'arrivée de nouveaux outils de fermeture prometteurs permettra probablement la mise à jour des recommandations.

Bibliographie

1. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, Singh R, Tam W, Hourigan LF, et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;12(4):651-661.e1-3.
2. Chino A, Karasawa T, Uragami N, Endo Y, Takahashi H, Fujita R. A comparison of depth of tissue injury caused by different modes of electrosurgical current in a pig colon model. *Gastrointest Endosc*. 2004 Mar;59(3):374-9.
3. Metz AJ, Bourke MJ, Moss A, Williams SJ, Swan MP, Byth K. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):506-11.
4. 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*. 2024 Jul;56(7):516-45.
5. Inagaki Y, Yoshida N, Fukumoto K, Kassai K, Inoue K, Hirose R, et al. Risk Factors of Delayed Bleeding After Cold Snare Polypectomy for Colorectal Polyps: A Multicenter Study. *Dig Dis Sci*. 2022 Jul;67(7):3177-84.
6. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Suto T, et al. Safety and efficacy of cold snare polypectomy for pedunculated (Ip) polyps measuring less than 10 mm in diameter. *Int J Colorectal Dis*. 2020 May 1;35(5):859-67.
7. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Okada N, et al. Management of Less Than 10-mm-Sized Pedunculated (Ip) Polyps with Thin Stalk: Hot Snare Polypectomy Versus Cold Snare Polypectomy. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul 1;66(7):2353-61.
8. J A, H C, J T, K Y, D Y, A H, et al. Evaluation of cold snare polypectomy for small pedunculated (Ip) polyps with thin stalks: a prospective clinical feasibility study. *Scandinavian journal of gastroenterology* [Internet]. 2022 Feb [cited 2024 Oct 27];57(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34727817/>
9. Paspatis GA, Paraskeva K, Theodoropoulou A, Mathou N, Vardas E, Oustamanolakis P, et al. A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2805; quiz 2913.
10. F FB, Ba H, V J, Sj W, R S, Mj B. Snare tip soft coagulation achieves effective and safe endoscopic hemostasis during wide-field endoscopic resection of large colonic lesions (with videos). *Gastrointestinal endoscopy* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Oct 9];78(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570622/>

11. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, et al. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):977-984.e3.
12. Nagl S, Ebigbo A, Goelder SK, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, et al. Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Large Sessile or Flat Colorectal Polyps: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1460-1474.e1.
13. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, Iwatubo T, Nakatani Y, Akamatsu T, et al. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):451-461.e2.
14. Mori Y, Iwatubo T, Hakoda A, Kameishi S, Takayama K, Sasaki S, et al. Red Dichromatic Imaging Improves the Recognition of Bleeding Points During Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci*. 2024 Jan;69(1):216-27.
15. Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, et al. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;27(5):907-12.
16. Yano T, Tanabe S, Ishido K, Suzuki M, Kawanishi N, Yamane S, et al. Different clinical characteristics associated with acute bleeding and delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2017 Nov;31(11):4542-50.
17. Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H, et al. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut*. 2021 Mar;70(3):476-84.
18. Albouys J, Montori Pina S, Boukechiche S, Albéniz E, Vidal G, Legros R, et al. Risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection: the Limoges Bleeding Score. *Endoscopy*. 2024 Feb;56(02):110-8.
19. Lépilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. *Endoscopy*. 2008 Oct;40(10):806-10.
20. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Hanaoka N, Akasaka T, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy*. 2018 Feb;50(2):154-8.
21. Kato M, Sasaki M, Mizutani M, Tsutsumi K, Kiguchi Y, Akimoto T, et al. Predictors of technical difficulty with duodenal ESD. *Endosc Int Open*. 2019 Dec;7(12):E1755-60.
22. Wang et al. Cold snare EMR for the removal of large duodenal adenomas *Gastrointestinal Endoscopy* 2023.
23. E R de S, M HT, L RS, O O, I G de la FM, Jr FO, et al. Management and Outcomes of Bleeding Within 30 Days of Colonic Polypectomy in a Large, Real-Life, Multicenter Cohort Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association [Internet]*. 2021 Apr [cited 2024 Oct 9];19(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272252/>
24. K T, P G, Im G, K O, G M, F R, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy [Internet]*. 2021 Aug [cited 2024 Oct 13];53(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062566/>

5

Les cinq points forts

- Le matériel indispensable pour toute résection endoscopique est : une pompe de lavage, un bistouri avec réglage automatique du courant, des anses diathermiques, des clips hémostatiques, une aiguille d'injection avec de l'adrénaline diluée ainsi qu'une pince coagulante monopolaire.
- Les résections à l'anse froide de lésions infracentimétriques nécessitent très rarement une hémostase.
- Une hémostase préventive des volumineuses lésions pédiculées (tête > 20 mm et/ou pied > 10 mm) doit être réalisée.
- Une coagulation thermique prophylactique des vaisseaux visibles en fin de procédure doit être systématique.
- Les cicatrices de mucosectomies de lésions de plus de 20 mm du côlon droit doivent être refermées quand cela est possible.







Conception / mise en page :  www.patriceteutsch.com

Impression : Imprimerie Moderne - Pont-à-Mousson (54)
Dépôt légal n° 33226 - Date : mars 2025



ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE
Numéro de formateur : 11752860075

