

DE LA TRANSPARENCE NAIT LA CONFIANCE



L'EFFICACITÉ DE
LA PRÉPARATION
COLIQUE
CONDITIONNE
DIRECTEMENT
LA QUALITÉ DE
LA COLOSCOPIE ⁰¹

MOVIPREP[®]
PEG+ASC (PEG 3350 + ascorbate de sodium
+ acide ascorbique + sulfate de sodium + électrolytes)
Poudre pour solution buvable

Ces images sont uniquement utilisées à des fins d'illustration ; toutes ces personnes étant des modèles.

FR/MPR/0319/0133 - Mars 2019 - Visa n° 19/04/61095956/PM/003

MOVIPREP[®] est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple, exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte.

Place de MOVIPREP[®] dans la stratégie thérapeutique ⁰²

Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique.

La place de MOVIPREP[®] est celle des autres produits à base de solutions de polyéthylène glycol (PEG), spécifiquement prescrits dans le lavage colique chez les adultes, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

01 - Heresbach D *et al.* Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale chez l'adulte. Acta Endosc 2011 ; 41 : 39-46.
02 - HAS. Avis de la Commission de la Transparence de MOVIPREP[®]. 23 septembre 2009.



HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC

Volume 28 • Numéro 6 • Juin 2021



Vol 28 - N° 6 - Juin 2021 - p. 685-784

CABOMETYX[®]
(cabozantinib) comprimés

REPRENDRE LE CONTRÔLE

APRÈS ÉCHEC D'UNE 1^{RE} LIGNE DE TRAITEMENT
DANS LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

CABOMETYX[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib.¹

- CABOMETYX[®] est un traitement de 2^e ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib, en bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A).²

- Remb. Séc Soc 100%. Agréé Coll.

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de CABOMETYX[®] disponibles sur la base de données publique des médicaments en flashant ce code ou sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



1. Résumé des Caractéristiques du Produit CABOMETYX[®]
2. HAS. Avis de la Commission de la transparence de CABOMETYX[®]. 17 juillet 2019





REPRENDRE LE CONTRÔLE

APRÈS ÉCHEC D'UNE 1^{RE} LIGNE DE TRAITEMENT
DANS LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE



CABOMETRYX® est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib.¹

- CABOMETRYX® est un traitement de 2^e ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib, en bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A).²
- Remb. Séc Soc 100%. Agréé Coll.

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de CABOMETRYX® disponibles sur la base de données publique des médicaments en flashant ce code ou sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



1. Résumé des Caractéristiques du Produit CABOMETRYX®
2. HAS. Avis de la Commission de la transparence de CABOMETRYX®, 17 juillet 2019



RE-IMAGINE Health Agency - CBHC-FR-000952 - 20/10/6660732/PM/001 - Avril 2021



the IFODS on behalf of Cours St Paul

International and French Oncology Days
Les Journées Franco-Internationales d'Oncologie

4th
Edition
Hybrid

Save the Date

13-15
October
2021

RIVE MONTPARNASSE

44 bd de Vaugirard
75015 Paris

President:
Jean-Philippe SPANO - MD, PhD
Paris, France

Comité d'organisation :

Matti Aapro, Jean-Pierre Armand, David Azria, Fabrice Barlesi,
Jean-Yves Blay, Anne Charrasse, Nadine Dohollou, Rosine Guimbaud,
Nicolas Girard, Joseph Gligorov, Aurélien Gobert, Charles Canova,
Nathalie Laouti-Savariaud, Thierry Lebret, Philippe Maingon,
Jean-Philippe Metges, Mathieu Minsat, Françoise Mornex, Laurence Moureau,
Muriel Paul, Frédérique Penault-Llorca, Edith Perez,
Pascal Pujol, Isabelle Ray-Coquard, Manuel Rodrigues,
Sandra Swain, Agnès Tallet, Thierry Toubiana,
Idriss Troussier, Jean-Jacques Zambrowski



International Medical Events
I.M.E, la marque P.C.O du Groupe Equatour

38 rue de Laborde - 75008 Paris
Tel. : 00 33 (0)1 41 04 04 04 Fax : 00 33 (0) 1 41 04 04 11

Join us on



www.ifods.com

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC

Volume 28 • Numéro 6 • Juin 2021



ÉDITORIAL

COVID-19 : le lourd tribut des malades du foie ?

MINI-REVUES

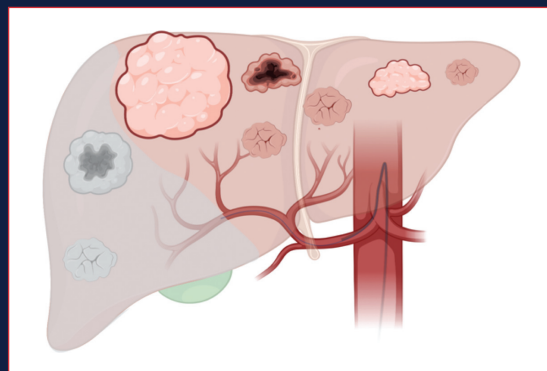
- Toxicité hépatique des inhibiteurs multikinases
- Échographie et MICI
- Comment évaluer la maladie hémorroïdaire ?
- Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique
- Cancer du pancréas, mutations *BRCA 1/2* et inhibiteurs de PARP
- Traitements intra-artériels des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines
- Lésion splénique au cours d'une coloscopie
- Prise en charge des maladies liées au gluten
- Les anti-TNF dans les MICI : peut-on mieux faire ?

BRÈVE D'HISTOIRE

- Le jour où je suis devenu Interne des Hôpitaux de Paris... et gastroentérologue

INFOS-PRO

- L'accréditation en équipes : un programme qualité et sécurité pour des gastroentérologues proposé par des gastroentérologues...





La bonne exposition pour ne rien rater



PICOPREP

Picosulfate de sodium 10 mg, oxyde de magnésium léger 3,5 g, acide citrique anhydre 12 g

Poudre pour solution buvable

PICOPREP® est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le ⁽¹⁾ :

- lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre ;
- lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" concernant la chirurgie colorectale ouverte).

Place dans la stratégie thérapeutique⁽²⁾ : Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique. PICOPREP® est une association d'un laxatif stimulant, le picosulfate de sodium, à un laxatif osmotique, le citrate de magnésium.

La place de PICOPREP® est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique. PICOPREP® peut être utilisé chez les enfants à partir de 1 an. Chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction rénale, une autre préparation devra être utilisée en raison du risque d'accumulation du magnésium dans le plasma (cf. RCP, contre-indications).

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I - Remb. Séc. Soc. à 65% - Agréé à l'usage des Collectivités.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>). Sur la base de données publique des médicaments, vous aurez également accès : - à l'avis de la commission de transparence, - au prix public TTC, - aux SMR et ASMR la spécialité



(1) Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique du médicament <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

(2) Avis de la Commission de la Transparence PICOPREP® du 15 décembre 2010 et du 25 novembre 2015.

Une expérience pleine d'avenir

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastroentérologie), de la SFED (Société Française d'Endoscopie Digestive), de la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive), de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) et du CFP (Club Français du Pancréas)

www.hepatogastro.fr



• **Directeur scientifique :**

Pr PHILIPPE LEVY, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

• **Directeurs scientifiques honoraires :**

Pr JEAN PAUL GALMICHE

Pr DOMINIQUE VALLA

• **Rédacteurs en chef :**

Endoscopie digestive : Dr ERWAN BORIES, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Hépatologie : Pr SÉBASTIEN DHARANCY, CHRU de Lille

Gastroentérologie : Pr DOMINIQUE LAMARQUE, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Oncologie digestive : Pr ASTRID LIÈVRE, Hôpital Pontchaillou, Rennes

• **Comité de rédaction :**

Pr Laurent Abramowitz, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Pr Marc Barthet, Hôpital Nord, Marseille

Pr Jean-Frédéric Colombel, Mount Sinai Hospital, New York

Dr Vincent de Parades, Hôpital Saint-Joseph, Paris

Pr Xavier Dray, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Jean-Luc Faucheron, CHU de Grenoble

Dr Eve Gelsi, CHU de Nice

Dr Rodica Gincul, 136 Cours Emile Zola, Villeurbanne

Dr Denis Grasset, Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes

Dr Olivier Gronier, 6 rue des Cigognes, Strasbourg

Dr Herve Hagège, CHI de Créteil

Dr Thierry Helbert, Hôpital Ambroise-Paré, Marseille

Dr Pauline Jouet, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne Billancourt

Dr David Karsenti, 50 rue de Rennes, Paris

Dr Stéphane Koch, CHU de Besançon

Pr Dominique Larrey, CHU de Montpellier

Pr Thierry Lecomte, CHU de Tours

Dr Arthur Laquière, 394 Bis avenue Prado, Marseille

Dr Stéphane Nahon, CHI Le Raincy-Montfermeil

Dr Bertrand Napoléon, Hôpital Privé Jean-Mermoz, Lyon

Dr Cindy Neuzillet, Institut Curie, Saint-Cloud

Dr Laurent Palazzo, Clinique du Trocadéro, Paris

Pr Yves Panis, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Valérie Paradis, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Jean-Marc Phelip, CHU de Saint-Étienne

Pr Thierry Piche, CHU de Nice

Dr Patrice Pienkowski, Clinique du Pont De Chaume, Montauban

Pr Stanislas Pol, Hôpital Cochin, Paris

Pr Thierry Ponchon, CHU de Lyon

Pr Frédéric Prat, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Gabriel Rahmi, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr Pierre-Emmanuel Rautou, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Xavier Roblin, CHU de Saint-Étienne

Pr Philippe Ruzsiewicz, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Didier Samuel, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Pr Jean-Yves Scoazec, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Pr Jean-François Seitz, Hôpital La Timone, Marseille

Pr Laurent Siproudhis, Hôpital Pontchaillou, Rennes

Pr Julien Taieb, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Dr Anne-Laure Tarrerias, 10 rue Jean Richepin, Paris

Pr Geoffroy Vanbiervliet, CHU de Nice

Dr Blandine Vauquelin, Présidente de l'AFIHGE

Pr Valérie Vilgrain, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Emmanuel Weiss, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Pr Fabien Zoulim, CHU de Lyon

• **Comité de lecture :**

Membres des Conseils d'administration SNFGE, de la SFED, de la FFCD, de l'AFEF et du CFP disponibles sur les sites respectifs des sociétés savantes :

• **SNFGE**

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris

www.snfge.org

• **SFED**

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris

www.sfed.org

• **FFCD - CRGA**

Faculté de Médecine - 7, Bd Jeanne D'arc BP 87900, 21079 Dijon cedex

www.ffcd.fr

• **AFEF**

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris

www.afef.asso.fr

• **CFP**

163, avenue de Luminy, 13009 Marseille

www.clubfrancaispancreas.org

Directeur de la publication

Gilles Cahn

Éditeur : John Libbey Eurotext

Bât. A - 30, rue Berthollet

94110 Arcueil - France

Tél. : 07 63 58 96 22 - Fax : 01 40 84 09 99

Secrétaire général de la rédaction

Laurent Macaire <laurent.macaire@jle.com>

Secrétaire

Valérie Tougoat <valerie.tougoat@jle.com>

Département Partenariats et Publicités

David Laifer, <david.laifer@jle.com>

Noëlle Croisat <noelle.croisat@jle.com>

Marketing

Bérengère Brun <berengere.brun@jle.com>

Préresse

Thomson Digital (Mauritius) Ltd, Île Maurice

Impression

Corlet Imprimeur S.A.

Z.I. route de Vire

14110 Condé-sur-Noireau, France N°

Abonnements

ABOSIRIS

Service abonnement John Libbey

BP 53

91540 MENECY - FRANCE

Tél. +33 (0)1 84 18 10 50

<abonnements@jle.com>



Papier certifié PEFC
(fibres issues de forêts
gérées durablement)

Origine du papier :

Allemagne

Taux de fibres

recyclées : 0 %

Eutrophisation : 0,01 kg/T



Copyright © John Libbey Eurotext. Tous droits de reproduction par tous procédés réservés pour tout pays.

Revue adhérente au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé)

Références : Hépatogastro et Oncologie Digestive est indexée dans EMBASE/Excerpta Medical/Scopus, Google Scholar

Revue mensuelle : 10 numéros + 1 e-N° par an. Tarifs France Institutions : 351 euros TTC – ISSN : 2115-3310 – ISSN : (en ligne) : 2115-5631.

Voir conditions et tarifs complets sur la page d'abonnement insérée dans ce numéro. Devis institutions : institutions@jle.com

Recevez l'alerte sommaire de cette revue en vous inscrivant sur www.www.hepatogastro.fr

Commission paritaire n° 0923 T 81276

Annonces : Surcouverture : Ipsen Pharma. Deuxième de couverture : Ferring. Troisième de couverture : Annonce IME IFODS 2021. Quatrième de couverture :

Norgine Pharma. p. 686 : Mylan EMEA et France ; p. 688 : Pfizer ; p. 690 : Mylan EMEA et France ; p. 694 : Annonce Vidéo Digest 2021 ; p. 705 : Fresenius Medical

Care France ; p. 762 : Celltrion Healthcare France ; p. 770 : Bühlmann France ; p. 774 : Rendez-vous en ligne Dr. Schär-JLE ; p. 780, 782 : JLE.

Creon® LE REFLEXE

Pancréatine

Granulés
de diamètre
≤ 1,6 mm⁽¹⁾

Granulés d'enzymes
gastro-protégés pour
**UN MÉCANISME
D'ACTION CIBLÉ**

Creon® 10000 U,
gélule gastro-résistante

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours : de la mucoviscidose ; de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h ; des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

Place dans la stratégie thérapeutique : Dès le diagnostic confirmé par dosage de l'élastase fécale et dès lors que les repas ou collations contiennent des graisses, il est recommandé de prescrire en 1^{ère} intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées (EPGP). L'efficacité de Creon® (pancréatine) est liée à ses propriétés pharmacologiques intrinsèques, quel que soit le dosage. ^(2,3) L'utilisation des extraits pancréatiques en dehors de l'indication « insuffisance pancréatique exocrine », par exemple dans le traitement des troubles dyspeptiques, n'est pas justifiée et relève d'un mésusage. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr. Médicaments sur prescription (Liste I).

Creon® 10 000 U, Creon® 25 000 U et Creon® 35 000 U : Remboursement sécurité sociale à 65 % - Spécialité agréée à l'usage des collectivités.

Creon® 25000 U,
gélule gastro-résistante

Creon® 35000 U,
gélule gastro-résistante

Traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas). Les gélules gastro-résistantes de Creon® sont indiquées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

Mylan Medical SAS est une société du Groupe Viatris.

Pour une information complète sur les produits, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Dossiers d'AMM, Creon® 10 000 U, Creon® 25 000 U, Creon® 35 000 U. ; 2. Avis de la Commission de la Transparence Creon® 10 000 U et 25 000 U du 11 avril 2012. ; 3. Avis de la Commission de la Transparence Creon® 35 000 U du 11 mars 2020.

■ ÉDITORIAL

COVID-19 : le lourd tribut des malades du foie ? 691 •
Jérôme Dumortier

■ MINI-REVUES

Toxicité hépatique des inhibiteurs multikinases 695 •

Marie Danielou, Camille Houron, Olivier Mir, Bernard Fromenty, Gabriel Perlemuter, Cosmin Sebastian Voican

Échographie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin 706 •

Clara Yzet, Philippe Aygalenq, Jean-Paul Joly, Franck Brazier, Thierry Yzet, Mathurin Fumery

Comment évaluer la maladie hémorroïdaire ? Clinique, scores de symptômes et impact sur le choix du traitement. . . 714 •

Amine Alam, Nadia Fathallah, Vincent de Parades

Histoire naturelle et prise en charge du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique 725 •

Sarra Benkheilil, Massih Ningarhari, Emmanuel Boleslawski, Guillaume Lassailly, Philippe Mathurin, Sébastien Dharancy

Cancer du pancréas, mutations BRCA 1/2 et inhibiteurs de PARP : l'étude POLO et après ? 731 •

Sara El Kurdi, Djahida Sakouti, Élise Colle, Imène Hadj-Naceur, Mohamed Bouattour, Pascal Hammel

Traitements intra-artériels des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines 739 •

Maxime Ronot, Lambros Tsélikas

Lésion splénique au cours d'une coloscopie : une complication pas si rare que ça ! 749 •

Philippe Cabarrot, Marie Coniel, Jean-Christophe Saurin, Christian Boustière, Bernard Croguennec, Laurent Coste, Nathalie Schneider, Béatrice Dupin, Claire Morgand, Laetitia May, Catherine Grenier

Prise en charge des maladies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime 755 •

Thomas Bazin

Les anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : peut-on mieux faire ? 763 •

Xavier Roblin

■ BRÈVE D'HISTOIRE

Le jour où je suis devenu interne des Hôpitaux de Paris. . . et gastroentérologue 771 •

Olivier Nouel

■ INFOS-PRO

L'accréditation en équipes : un programme qualité et sécurité pour des gastroentérologues proposé par des gastroentérologues. . . 775 •

Jean-Christophe Saurin

■ INJECTIONS DE RAPPEL 777 •

XELJANZ®

[citrate de tofacitinib]
5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE



1^{er} inhibiteur de JAK*
dans le traitement
de la rectocolite
hémorragique

**Données cliniques
disponibles
sur plus de 4 ans
dans la RCH¹**

Efficacité rapide et maintenue pour vivre pleinement

XELJANZ est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.²

Place dans la stratégie thérapeutique³:

- En 3^e intention, chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, XELJANZ est une alternative au vedolizumab. Le choix, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration différentes de ces deux médicaments et de leur profil de tolérance.
- En l'absence de comparaison directe à un anti-TNF, XELJANZ n'a pas établi sa place en 2^e intention. Le besoin médical est couvert par les anti-TNF.

MÉDICAMENT D'EXCEPTION,
PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC LA FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <http://www.signalement-sante.gouv.fr>

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie. Remb. Sec. soc. à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Collect.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site internet: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

*AMM européenne obtenue le 26/07/2018.

1. Sandborn WJ et al., Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1541-1550; 2. RCP XELJANZ; 3. Avis de la Commission de Transparence du 20/03/2019.

TBWA Adelpi Visa n°21/01/68330200/PM/010 - PP-XEL-FRA-0288 - janvier 2021. Pfizer Société par actions simplifiée au capital de 47 570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris. 433623550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.



Pfizer
Inflammation & Immunologie

EDITORIAL

- COVID-19: The heavy tribute of liver disease patients?** 691 •
Jérôme Dumortier

SHORT REVIEWS

- Hepatotoxicity of multikinase inhibitors** 695 •
Marie Danielou, Camille Houron, Olivier Mir, Bernard Fromenty, Gabriel Perlemuter, Cosmin Sebastian Voican
- Bowel ultrasound in inflammatory bowel diseases** 706 •
Clara Yzet, Philippe Aygalenq, Jean-Paul Joly, Franck Brazier, Thierry Yzet, Mathurin Fumery
- How to evaluate hemorrhoidal disease? Clinical evaluation, symptom scores and impact on the choice of treatment. . .** 714 •
Amine Alam, Nadia Fathallah, Vincent de Parades
- Natural history and management of non cirrhotic hepatocellular carcinoma** 725 •
Sarra Benkhelil, Massih Ningarhari, Emmanuel Boleslawski, Guillaume Lassailly, Philippe Mathurin, Sébastien Dharancy
- BRCA 1/2 mutations and PARP inhibitors in pancreatic cancer: The POLO study and after?** 731 •
Sara El Kurdi, Djahida Sakouti, Élise Colle, Imène Hadj-Naceur, Mohamed Bouattour, Pascal Hammel
- Intra-arterial treatments of neuroendocrine liver metastases** 739 •
Maxime Ronot, Lambros Tsélikas
- Splenic injury during a colonoscopy: a not so rare complication!** 749 •
Philippe Cabarrot, Marie Coniel, Jean-Christophe Saurin, Christian Boustière, Bernard Croguennec, Laurent Coste, Nathalie Schneider, Béatrice Dupin, Claire Morgand, Laetitia May, Catherine Grenier
- Patient management in gluten-related disorders: From the best diagnosis to the best diet** 755 •
Thomas Bazin
- Anti-TNF and Inflammatory Bowel disease: Can we do better?** 763 •
Xavier Roblin

HISTORICAL BRIEFS

- The day when I became resident of the Paris Hospitals. . . and gastroenterologist** 771 •
Olivier Nouel

SHORT INFORMATION

- Accreditation in teams: A quality/ safety professional continuous development program for gastroenterologists proposed by gastroenterologists...** 775 •
Jean-Christophe Saurin

TO REMIND

777 •



hello
Hulio®

Libérez le potentiel de vos patients

Injection par pression⁽¹⁾ • Sans citrate⁽²⁾ • Arabesc-Ole : étude unique en double switch⁽³⁾

Polyarthrite rhumatoïde : Hulio® en association au méthotrexate est indiqué pour : • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. Hulio® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadéquate. Il a été montré qu'Hulio® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. Indication non remboursable dans la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. **Arthrite juvénile idiopathique** : *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire* : Hulio® en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadéquate. L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. **Arthrite liée à l'enthésite** : Hulio® est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. **Spondylarthrite axiale** : *Spondylarthrite ankylosante (SA)* : Hulio® est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. *Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA* : Hulio® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. **Rhumatisme psoriasique** : Hulio® est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond (DMARD) antérieure a été inadéquate. Il a été montré qu'Hulio® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. **Maladie de Crohn** : Hulio® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent** : Hulio® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Indication thérapeutique remboursable : maladie de Crohn active sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention, un corticoïde et un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. **Rectocolite hémorragique** : Hulio® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Hulio® est un traitement de deuxième intention. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Cette spécialité est un biosimilaire d'Humira® 40 mg. Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.

Médicament d'exception : prescription sur une ordonnance de médicament d'exception en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.



Remboursement Séc. Soc. 65 % - Agréé collect. Uniquement pour les indications ouvrant droit à une prise en charge par l'Assurance Maladie. Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Notice Hulio® 40 mg, solution injectable en stylo prérempli en vigueur. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit Hulio® en vigueur. 3. Data On File; FK327-003. ÉTUDE ARABESC-OLE : étude d'extension en ouvert d'ARABESC (Phase III), randomisée, multicentrique.

COVID-19: The heavy tribute of liver disease patients?

Jérôme Dumortier^{1,2}

¹ Hospices civils de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, pavillon L, 69437 Lyon Cedex 03

² Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

@ Correspondance : J. Dumortier
jerome.dumortier@chu-lyon.fr

COVID-19 : le lourd tribut des malades du foie ?

La maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) causée par le coronavirus SARS-CoV-2 est une pandémie mondiale actuelle. Au 2 avril 2021, un total de 129 761 773 cas de COVID-19 sont survenus dans le monde, dont 4 755 780 en France, dont 96 106 sont décédés (2 % environ) [1]. Les patients présentant des comorbidités ont un risque élevé de développer une maladie grave. Il s'agit notamment des malades chroniques du foie et des transplantés d'organes solides [2]. Les données disponibles sur la présentation clinique et le pronostic chez ces malades sont progressivement devenues disponibles durant la pandémie, au sein d'un flux massif de publications jamais atteint jusqu'ici ; la question principale étant celle du risque de forme sévère et les facteurs de risque de forme sévère.

Il faut rappeler que le SARS-CoV-2 peut induire des lésions hépatiques, avec ou sans maladie hépatique préexistante, selon plusieurs mécanismes, notamment un effet cytopathique direct du virus, des lésions à médiation immunitaire, et indirectement des lésions secondaires à l'hypoxie [3]. Les effets cytopathogènes du virus sont liés à sa cible potentielle, le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2, fortement exprimé dans les hépatocytes et les cholangiocytes. Les données disponibles confirment clairement une association entre atteinte hépatique et formes graves de COVID-19 [4].

Le SARS-CoV-2 peut induire des lésions hépatiques, avec ou sans maladie hépatique préexistante, selon plusieurs mécanismes

Les premières données rapportées chez les malades chroniques du foie datent du début de la pandémie, *i.e.* des 152 premières soumissions consécutives de cas de COVID-19 confirmés dans deux registres internationaux (COVID-Hep.net et COVIDCirrhosis.org) entre mars et avril 2020 [5]. Il s'agissait de 103 patients atteints de cirrhose et de 49 patients non cirrhotiques (59,9 % d'hommes, âge médian de 61 ans, étiologie : 22,4 % de stéatose métabolique, 19,7 % d'alcool, 11,8 % d'hépatite B, 10,5 % d'hépatite C). Un décès était survenu chez 12,2 % des patients sans cirrhose, 23,9 % des patients atteints d'une cirrhose de classe A de Child-Pugh, 43,3 % avec une cirrhose de classe B de Child-Pugh et 63,0 % avec une cirrhose de classe C de Child-Pugh. En raison de la faible puissance statistique, la surmortalité n'était statistiquement significative que pour les classes B et C de Child-Pugh. Dans le registre français mis en place par l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) en 2020 (COVID et Foie), sont inclus les malades chroniques du foie ayant présenté une COVID-19 [6]. L'analyse des 512 premiers malades a inclus 237 malades cirrhotiques (261 malades avec fibrose sévère) [7]. Il s'agissait d'une majorité d'hommes (63 %), d'âge médian 61 ans. Les causes de la maladie du foie sous-jacente les plus fréquentes étaient les virus (23 %), le syndrome métabolique (17 %) et l'alcool (14 %), avec de nombreuses causes mixtes (19 %). La mortalité était de 19,9 % en cas de fibrose sévère, *vs.* 4,8 % en l'absence de fibrose sévère. Au sein des malades cirrhotiques, la mortalité était de 12,2 % pour les malades classés Child-Pugh A *vs.* 37,5 % pour les malades

Pour citer cet article : Dumortier J. COVID-19 : le lourd tribut des malades du foie ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 691-693. doi : 10.1684/hpg.2021.2186

classés Child-Pugh B/C. Les facteurs de risque de décès étaient la fibrose sévère (odds ratio (OR) 3,576), l'âge (OR 1,047 (par année), le sexe masculin (OR 2,151) et l'obésité (OR 2,184). Un traitement immunosuppresseur (maladie auto-immune ou transplantation d'organe) n'avait pas d'impact, mais le nombre de malades concernés était réduit (n = 88). Enfin, concernant les malades en attente de transplantation hépatique (TH) en France, et donc en majorité présentant une maladie grave, les données disponibles sont actualisées régulièrement par l'Agence de la Biomédecine. Dans le rapport de début avril 2021, une COVID-19 avait été diagnostiquée chez 3,8 % des malades en attente de TH, avec une mortalité de 12,3 %, la plus élevée parmi les malades en attente de transplantation d'organe solide : rein (9,4 %), cœur (9,7 %) ou poumon (8,3 %) [8].

▄▄ Les facteurs de risque de décès chez les malades chroniques du foie étaient la fibrose sévère, l'âge, le sexe masculin et l'obésité ▄▄

En préambule, et pour une analyse éclairée des données disponibles chez les TH, il faut bien noter que : (1) de nombreux patients TH n'ont aucune maladie chronique du foie (récidive de la maladie initiale ou maladie hépatique *de novo*), (2) ils sont presque tous sous traitement immunosuppresseur, et (3) ils présentent fréquemment des comorbidités, en rapport, au moins en partie, avec le traitement immunosuppresseur, et incluant certaines ayant une forte valeur pronostique dans la COVID-19 dans la population générale, telles que diabète ou HTA. Concernant la sévérité de la COVID-19 après TH, les données disponibles concernent presque exclusivement les malades hospitalisés. Selon les données de l'Agence de la Biomédecine de début avril 2021, une COVID-19 avait été diagnostiquée chez 3,1 % des TH, avec une mortalité de 10,4 %, la plus faible parmi les transplantés d'organe solide : rein (14,5 %), cœur (15,9 %) ou poumon (14,6 %). De plus, les résultats d'une étude de cohorte à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre l'intégralité de la population française, dont le but était d'estimer les risques d'hospitalisation et de décès pour motif principal ou relié au COVID-19, ont été rapportés récemment, pour le premier semestre 2020, donc la première vague [9]. Les associations les plus fortes, après ajustement sur l'âge et le sexe, étaient retrouvées pour l'hospitalisation comme pour le décès chez les personnes aux antécédents de transplantation rénale (4,6 [4,2-5,0] et 7,1 [6,0-8,4] respectivement), de transplantation du poumon (3,5 [2,4-5,3] et 6,2 [2,8-14,0] respectivement), mais pas de TH. Récemment, une méta-analyse a fait la synthèse des données disponibles concernant la COVID-19 chez les TH, en particulier les facteurs associés à la mortalité [10]. Douze études ont été incluses, rapportant un total de 517 TH. L'âge moyen de ces patients était de 63,6 ans (IC 95 % : 59,7-67,5 ans) et il y avait une majorité d'hommes, *i.e.* 70,9 % (IC 95 % : 68,2 %-73,5 %). Le délai de survenue de la COVID-19 après la TH était de 8,9 ans (95 % CI, 6,6-11,2). Comme attendu, la prévalence des différentes comorbidités était élevée lorsque l'information était disponible : diabète sucré de type 2 45 % (IC 95 %, 38 %-53 %), hypertension artérielle 55 % (IC 95 %, 47 %-64 %), maladie cardiaque 21 % (IC 95 %, 13 %-30 %), obésité 33 % (IC 95 %, 11 %-56 %), maladie pulmonaire chronique 14 % (IC 95 %, 6 %-22 %), antécédent de tumeur maligne 11 % (IC 95 %, 2 %-20 %) et tabagisme 7 % (IC 95 %, 0 %-14 %). La mortalité pour les malades hospitalisés était de 20 % (IC 95 %, 13 % à 28 %) et augmentait à 41 % (IC 95 %, 19 %-63 %) pour les malades hospitalisés en réanimation/USI. La mortalité liée au COVID-19 était significativement associée à un âge plus avancé $\geq 60-65$ ans (OR 4,26 ; IC 95 %, 2,14-8,49) mais ni au sexe ou l'ancienneté de la TH ($<$ ou ≥ 2 ans). Enfin, l'analyse des données du Registre mis en place par la Société Francophone de Transplantation pour les TH de la première vague a porté sur 91 malades adultes dont 67 malades hospitalisés [11]. Les patients hospitalisés avaient un âge médian de 65,2 ans

(IQR : 58,1-73,2 ans) et deux tiers étaient des hommes. Les comorbidités les plus courantes étaient le surpoids (67,3 %), l'hypertension (61,2 %), le diabète (50,7 %), les maladies cardiovasculaires (20,9 %) et les maladies respiratoires (16,4 %). L'infection avait été identifiée après une durée médiane de 92,8 mois (IQR : 40,1-194,7 mois) depuis la TH. Le critère composite de COVID-19 sévère (décès ou ventilation mécanique) dans les 30 jours suivant le diagnostic a été atteint par 33,0 % des patients. Le taux de mortalité à 30 jours était de 20,0 % globalement, et de 28,1 % pour les patients hospitalisés. L'analyse multivariée a identifié que l'âge était indépendamment associé à la mortalité.

■ ■ La mortalité des malades transplantés hépatiques hospitalisés était de 20 % ■ ■

En conclusion, dans le domaine de l'hépatologie, incluant les TH, nos malades sont indiscutablement une population à risque de développer une forme sévère de COVID-19. On ne dispose actuellement d'aucune étude permettant de faire la part entre le rôle de la maladie hépatique, du traitement immunosuppresseur (en particulier après TH) et des comorbidités. Quoi qu'il en soit, l'âge est le facteur de risque de gravité le plus important, comme dans la population générale, ainsi que la gravité de la maladie hépatique. Pour améliorer notre niveau de connaissance, il est indispensable d'inclure nos malades dans les registres, en particulier pour nous hépato-gastroentérologues français dans le registre COVID et Foie de l'AFEF.

J'y vais de ce pas !

🔗 Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • John Hopkins University. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 2 • Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020 ; 584 : 430-6.
- 3 • Ahmad A, Ishtiaq SM, Khan JA, Aslam R, Ali S, Arshad MI. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective. *World J Gastroenterol* 2021 ; 27 : 1296-310.
- 4 • Pawlowska J, Lebensztejn DM, Jankowska I. Coronavirus Disease 2019-Liver Injury-Literature Review and Guidelines Based on the Recommendations of Hepatological Societies. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021 ; 24 : 119-26.
- 5 • Moon AM, Webb GJ, Aloman C, *et al.* High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020 ; 73 : 705-8.
- 6 • Association française pour l'étude du foie. Registre COVID et Foie. AFEF. Disponible à l'adresse suivante : https://afef.asso.fr/article_actu/registre-national-covid-19-et-foie.
- 7 • Blaise L, Lebossé F, Rosa I, *et al.* Observatoire national "COVID et Foie" : résultats actualisés au 1er mars 2021. Communication orale aux Journées Francophones d'Hépatologie-Gastroentérologie et Oncologie Digestive, Paris (digital), mars 2021.
- 8 • Agence de la Biomédecine. Situation de l'épidémie de COVID-19 en France au 01 avril 2021 chez les malades inscrits sur liste d'attente de greffe d'organe ou greffés.
- 9 • Semenzato L, Botton J, Drouin J, *et al.* Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. EPI-PHARE, février 2021. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques/>.
- 10 • Jayant K, Reccia I, Viridis F, *et al.* COVID-19 in hospitalized liver transplant recipients: An early systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2021 ; e14246.
- 11 • Dumortier J, Duvoux C, Roux O, *et al.* Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021 ; 45 : 101639.

REUNION DE FORMATION MEDICALE CONTINUE
EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE ET EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

V D C I

4 et 5
NOVEMBRE
2021

Palais des Congrès
de Paris

Vidéo-Digest

En direct de la Clinique
Paris-Bercy, Charenton

avec le
parrainage de



www.videodigest-coursintensif.fr



Hepatotoxicity of
multikinase inhibitors

Marie Danielou^{1,2,a}
Camille Houron^{2,3,a}
Olivier Mir⁴
Bernard Fromenty⁵
Gabriel Perlemuter^{1,2,3}
Cosmin Sebastian Voican^{1,2,3}

^a Contribution égale

¹ AP-HP, Paris-Saclay Université, Hôpital Antoine-Béclère, Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, 157 rue de la Porte de Trivaux, Clamart cedex F-92141

² Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine Paris-Saclay, F-94276, Le Kremlin-Bicêtre

³ INSERM U996, F-92140, Clamart, France

⁴ Gustave Roussy Cancer Campus, Department of Ambulatory Care, F-94805, Villejuif

⁵ INSERM, INRAE, Univ Rennes, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), UMR_A 1341, UMR_S 1241, F-35000, Rennes

Correspondance : C. Voican
cosmin.voican@aphp.fr

Toxicité hépatique des inhibiteurs multikinases

▼ Résumé

Les inhibiteurs multikinases (MKI) sont des molécules ciblées qui ont révolutionné la prise en charge des cancers. Cependant, il existe peu de données concernant le risque de toxicité hépatique de ces traitements et la gestion pratique de ces événements. Des perturbations asymptomatiques du bilan hépatique sont fréquemment observées dans les essais cliniques évaluant les MKI, mais les événements hépatotoxiques graves restent rares. Dans la majorité des cas, la période de latence varie d'une semaine à deux mois. La toxicité hépatique liée aux MKI est souvent de type hépatocellulaire et moins fréquemment mixte. Une amélioration du bilan hépatique est observée dans trois quarts des cas après l'arrêt du traitement par MKI, mais des cas d'hépatite médicamenteuse avec évolution fatale ont été rapportés. Le recours aux corticoïdes (20 à 40 mg/jour) a été nécessaire pour des cas d'hépatite liée à l'imatinib, au pazopanib et à l'association vémurafénib-ipilimumab. Puisqu'il n'existe actuellement aucune stratégie préventive, la détection précoce de l'hépatotoxicité aux MKI reste cruciale afin d'éviter les formes sévères. Pour cela, une surveillance de la fonction hépatique durant le traitement pourrait être utile. En l'absence de marqueur spécifique, il est important d'éliminer les autres causes d'atteinte hépatique pour éviter un arrêt non nécessaire de ces molécules.

• **Mots clés :** Inhibiteurs multikinases, hépatotoxicité, complications hépatiques iatrogènes

▼ Abstract

Multikinase inhibitors (MKIs) are targeted molecular agents that have revolutionized cancer management. However, data concerning MKIs-related liver injury risk and management of liver toxicity events are scarce. Asymptomatic elevation of aminotransferase levels is frequent in MKIs clinical trials, but severe hepatotoxicity is a rare instance. In most cases, latency varies between one week and two months. MKIs-related hepatotoxicity is often hepatocellular and less frequently mixed. Liver function tests spontaneously normalize following drug withdrawal in three quarters of cases, but cases of drug-induced liver injury with fatal outcome have been reported. Glucocorticoids (20-40 mg/day) were necessary in addition to drug withdrawal in case reports of hepatotoxicity related to imatinib, pazopanib, and the vemurafenib-ipilimumab combination. As there is no strategy available to prevent MKIs-related liver injury, early detection remains essential to prevent evolution to liver failure. To this end, surveillance of liver function tests during treatment may be useful. It is crucial that potential causes of hepatic injury be excluded to avoid unnecessary withdrawal of these molecules.

• **Key words:** multikinase inhibitors, hepatotoxicity, drug-induced liver injury

Pour citer cet article : Danielou M, Houron C, Mir O, Fromenty B, Perlemuter G, Voican CS. Toxicité hépatique des inhibiteurs multikinases. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 695-704. doi : 10.1684/hpg.2021.2194

Introduction

Les hépatites médicamenteuses représentent la quatrième cause la plus fréquente d'atteinte hépatique dans les pays occidentaux et la première cause de retrait des médicaments du marché [1]. L'incidence se situe entre 1 cas pour 10 000 et 1 cas pour 100 000 patients, mais pourrait augmenter dans le contexte d'augmentation des prescriptions médicales [2]. En raison de leur faible incidence, les premiers cas d'hépatite médicamenteuse apparaissent au cours des premières années de commercialisation lorsqu'un grand nombre de patients a été exposé au nouvel agent thérapeutique. De plus, l'incidence serait largement sous-estimée en raison d'une sous-déclaration des cas [2].

Schématiquement, il existe deux types de toxicité hépatique associée aux agents thérapeutiques : 1) l'hépatotoxicité intrinsèque, dépendante de la dose, prévisible (survient en cas de surdosage) et reproductible dans les modèles expérimentaux (toxicité au paracétamol) ; 2) l'hépatotoxicité idiosyncrasique, imprévisible (survient aux doses thérapeutiques), incidence faible. La plupart des agents thérapeutiques sont associés à une toxicité hépatique de type idiosyncrasique. Sa pathogénie demeure largement inconnue, bien qu'elle puisse être la conséquence d'une interaction entre la susceptibilité de l'hôte, les facteurs environnementaux et les propriétés pharmacologiques de la molécule impliquée.

La définition d'une hépatite médicamenteuse inclut la présence d'un des critères suivants : ALAT $\geq 5 \times \text{VLN}$ (valeur limite de la normale), ALAT $\geq 3 \times \text{VLN}$ associées à une bilirubine $\geq 2 \times \text{VLN}$ ou des phosphatases alcalines $\geq 2 \times \text{VLN}$, en l'absence de maladie osseuse [3]. Pour les patients qui présentent une hépatopathie avant l'initiation du traitement incriminé, la VLN des tests hépatiques est remplacée par la valeur moyenne basale avant la survenue de l'hépatotoxicité médicamenteuse. En l'absence de test spécifique, le diagnostic repose sur la relation temporelle entre l'initiation du traitement par l'agent thérapeutique et l'apparition de la toxicité hépatique, ainsi que l'exclusion des autres causes d'atteinte hépatique.

L'émergence de thérapies innovantes telles que les agents moléculaires ciblés a révolutionné la prise en charge des cancers. Parmi ces molécules, les inhibiteurs multikinases (MKI) bloquent la cascade de phosphorylation impliquée dans la prolifération tumorale ainsi que dans sa survie, son angiogenèse, sa migration, et son échappement à la réponse immune. Leurs actions ciblées diminuent théoriquement le risque d'événements indésirables. Néanmoins, l'utilisation des MKI peut être associée à des événements toxiques sévères tels que la toxicité cutanée, la cardiotoxicité, et l'hépatotoxicité (idiosyncrasique) [4]. Le diagnostic précoce de l'hépatotoxicité médicamenteuse est essentiel puisque la poursuite du traitement pourrait entraîner une hépatite fulminante associée à des taux de mortalité de 60 à 80 %

en l'absence de transplantation. De plus, un diagnostic erroné conduit à un arrêt non nécessaire du traitement ce qui pourrait péjorer le pronostic oncologique du patient.

Dans cette revue consacrée à l'hépatotoxicité induite par les MKI, nous décrivons les aspects cliniques et biologiques, la démarche diagnostique et de prise en charge pouvant orienter le clinicien.

Épidémiologie

La prévalence des événements hépatiques de grade 3-4 (transaminases $> 5 \times \text{VLN}$) varie dans les essais cliniques entre 0 et 29 % des patients traités par des MKI (tableau 1) [5]. Il faut noter qu'aucune description de cette potentielle hépatotoxicité médicamenteuse n'est disponible dans ces essais. Les valeurs de base des tests hépatiques ne sont pas mentionnées. De plus, la plupart des études cliniques évaluant des MKI excluent les patients ayant des transaminases $> 2,5 \times \text{VLN}$ en absence de métastases hépatiques ou $> 5 \times \text{VLN}$ si des métastases hépatiques sont présentes. Dans ce contexte, même des événements hépatiques de grade 3-4 sont difficilement attribuables à une toxicité médicamenteuse en l'absence de valeur de base des tests hépatiques.

La prévalence de l'hépatotoxicité de grade 3-4 varie dans les essais cliniques entre 0 et 29 % des patients traités par les inhibiteurs multikinases

Les perturbations des tests hépatiques sont difficilement interprétables chez le patient oncologique en l'absence de valeurs de base

Dans les essais cliniques, des cas d'hépatite médicamenteuse ont été rapportés pour l'alectinib, l'afatinib, le bosutinib, le céritinib, le cobimétinib, le crizotinib, le géfitinib, l'imatinib, le lenvatinib, l'osimertinib, le pazopanib, le ponatinib, le régorafénib, le sorafénib, le sunitinib, et le vémurafénib [5]. La prévalence de l'hépatotoxicité avec défaillance hépatique a été estimée entre 0,2 et 0,5 % des patients traités par des molécules comme l'afatinib, le céritinib, le crizotinib, le lenvatinib, et le régorafénib [5]. Aucun cas de toxicité hépatique n'a été publié ou rapporté dans les essais cliniques concernant l'axitinib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dacomitinib, le nilotinib, le tramétinib, le vandétanib ou le temsirolimus. Le seul événement d'hépatotoxicité rapporté pour ces molécules a été une élévation transitoire des transaminases (tableau 1).

Physiopathologie de l'hépatite aux inhibiteurs multikinases

Le risque de toxicité hépatique induite par les MKI est probablement influencé par les propriétés des molécules

TABLEAU 1 • Toxicité hépatique des principaux inhibiteurs multikinases dans les études cliniques.

Molécule	Anomalies des tests hépatiques Tout grade (%)	Anomalies des tests hépatiques Grade 3-4 (%)	Conséquences
Afatinib	20-50	1-2	Décès rapporté pour : crizotinib (1 cas) géfitinib (1 cas) imatinib (1 cas) lenvatinib (3 cas) pazopanib (2 cas) sorafénib (7 cas) sunitinib (9 cas) Pas d'information disponible pour les autres molécules
Alectinib	10-50	1-4	
Axitinib	2-42	1-8	
Bosutinib	14-58	4-19	
Cabozantinib	16-97	2-8	
Céritinib	25-35	11-21	
Cobimétinib	24-70	6-12	
Crizotinib	13-40	2-16	
Dabrafénib	11-42	0-4	
Dacomitinib	0-20	0-2	
Dasatinib	3-16	0-9	
Erlotinib	2-85	0-12	
Géfitinib	6-87	1-11	
Ibrutinib	0-14	0-3	
Imatinib	1-35	1-3	
lapatinib	26-41	8-14	
Lenvatinib	12-14	3-5	
Nilotinib	0-70	4-9	
Nintédanib	5-59	1-9	
Osimertinib	4-6	1	
Pazopanib	8-68	1-20	
Ponatinib	3-12	2-4	
Régorafénib	7-92	5-11	
Sorafénib	3-44	0-29	
Sunitinib	9-67	0-8	
Tramétinib	10-44	0-5	
Vandétanib	3-51	2-5	
Vémurafénib	11-38	0-6	
Évérolimus	5-87	0-6	
Temsirolimus	4-56	0-7	

utilisées, les facteurs liés à l'hôte et l'interaction des deux [6]. La plupart des MKI sont métabolisés via le cytochrome P450 (CYP450). Par conséquent, des variations dans l'activité enzymatique des isoenzymes du CYP450 peuvent théoriquement favoriser la survenue des effets hépatotoxiques en modifiant le niveau d'exposition aux métabolites réactifs ou à la molécule même.

Le géfitinib est métabolisé dans le foie par les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP3A5 et CYP1A1. Le CYP2D6 est une voie alternative pour le métabolisme hépatique du géfitinib. Par conséquent, le déficit en CYP2D6 pourrait favoriser l'hépatotoxicité induite par

le géfitinib en cas de coprescription d'autres molécules ayant un effet inhibiteur sur l'activité enzymatique de CYP3A4 [7].

La métabolisation hépatique du lapatinib (via CYP3A4 et CYP3A5) peut générer des molécules intermédiaires réactives pouvant former des liaisons covalentes avec les protéines cellulaires, modifier leur antigénicité et induire une toxicité hépatique immuno-médiée [8]. La présence de l'allèle HLA-DQA1*02:01 serait associée à un risque plus important de toxicité hépatique liée au lapatinib chez les femmes traitées pour un cancer du sein avancé [8]. Il a également été montré que l'allèle HLA-

B*57:01 favoriserait l'élévation des transaminases chez les patients sous pazopanib [9].

Malgré un faible risque lorsque le traitement est utilisé en monothérapie, la combinaison vémurafénib-ipilimumab a été associée à une toxicité hépatique chez 60 % des patients dans un essai clinique de phase I [10]. L'ipilimumab, un inhibiteur de checkpoint, stimule la réponse immunitaire ce qui pourrait favoriser une hépatotoxicité immuno-médiée au vémurafénib.

Les données expérimentales suggèrent que l'induction de lésions mitochondriales par certains MKI pourrait contribuer, au moins en partie, aux événements hépatotoxiques. L'erlotinib et le régorafénib induisent une apoptose hépatocytaire *in vitro* via des lésions mitochondriales [11]. L'imatinib, le lapatinib et le sunitinib augmentent la production de radicaux libres, altèrent la glycolyse et entraînent une apoptose dans des lignées d'hépatocytes humaines (HepG2).

Les transporteurs biliaires ABCG2 et ABCB1 sont impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques dans la bile. Il a été montré que la prise concomitante de géfitinib et d'antisécrotoires, tels que les antagonistes H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons, est associée avec un risque accru de toxicité hépatique [12]. L'inhibition de ABCG2 et de ABCB1 par les antisécrotoires pourrait théoriquement augmenter la concentration intrahépatique du géfitinib (excrété via ABCG2 et ABCB1) et favoriser l'hépatotoxicité.

/// La prise concomitante de géfitinib et d'antisécrotoires (antagonistes H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) peut induire un risque accru de toxicité hépatique ///

Le sorafénib et le régorafénib sont d'abord oxydés dans le foie via le CYP3A4, puis glucuroconjugés via l'UGT1A 1 et 9. Ces deux molécules peuvent potentiellement inhiber l'UGT1A 9 et le défaut de conjugaison contribue à l'hyperbilirubinémie observée chez les patients [13].

/// L'hyperbilirubinémie pendant le traitement par sorafénib ou régorafénib peut être due à un défaut de conjugaison ///

Présentation et démarche diagnostique

Le plus souvent, le patient est asymptomatique et l'élévation isolée des transaminases révélée par un bilan biologique de routine est le seul élément faisant suspecter une hépatotoxicité des MKI. Des symptômes non spécifiques comme une anorexie, une asthénie, des nausées, des douleurs abdominales, des arthralgies et un rash peuvent être présents. L'apparition d'un ictère ou d'une encéphalopathie hépatique traduit une forme grave d'hépatite médicamenteuse. Le type de lésion hépatique est reflété par la valeur R au moment du diagnostic. La valeur R est définie par le rapport ALAT sérique/VLN divisé par le rapport phosphatases alcalines/VLN. En fonction de la valeur R initiale on distingue trois types de toxicité hépatique médicamenteuse : l'hépatite cytolitique (R > 5), l'hépatite cholestatique (R < 2) et l'hépatite mixte (R entre 2 et 5). Le type de présentation initiale a une valeur pronostique et d'orientation diagnostique (guider les explorations à faire pour éliminer les autres causes d'atteinte hépatique) (tableau 2) [14]. La présence d'une bilirubine > 2xVLN dans un contexte d'hépatite cytolitique, appelée la loi

TABLEAU 2 • Exclusion des causes alternatives d'atteinte hépatique.

Type d'hépatotoxicité médicamenteuse	Première intention	Deuxième intention
Hépatite cytolitique ou mixte	Sérologies virales (VHA, VHB, VHC, VHE) ; ARN VHC ; électrophorèse des protéines sériques ; dosage des immunoglobulines sériques ; sérologie hépatite auto-immune (AAN, anti-muscle lisse, anti-LKM1, anti-SLA) ; échographie hépatique	Sérologies virales (CMV, EBV, HSV type 1 et 2, HHV type 6 et 8) ; céruléoplasmine sérique et cuivre urinaire des 24 h ; ferritine sérique et CFT ; anticorps anti-mitochondrie ; anticorps anti-transglutaminases type IgA ; ETT ; biopsie hépatique
Hépatite cholestatique	Échographie hépatique ; anticorps anti-mitochondrie ; sérologies VHB et VHC	Cholangio-IRM ; électrophorèse des protéines sériques ; dosage des immunoglobulines sériques ; sérologie hépatite auto-immune (AAN, anti-muscle lisse, anti-LKM1, anti-SLA) ; ETT ; biopsie hépatique

VHA, virus de l'hépatite A ; VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C ; VHE, virus de l'hépatite E ; AAN, anticorps antinucléaires ; LKM1, *Liver-Kidney Microsomes 1* ; SLA, *soluble liver antigen* ; CMV, cytomégalovirus ; EBV, *Epstein-Barr Virus* ; HSV, *Herpes Simplex Virus* ; HHV, *human herpesvirus* ; CTF, capacité totale de fixation du fer par la transferrine ; ETT, échographie transthoracique ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

de Hy, traduit une forme plus sévère associée à une mortalité supérieure à 10 % [15].

Le délai d'apparition de l'hépatite liée aux MKI varie entre une semaine pour l'erlotinib, le sorafénib, le régorafénib, et plus de six mois pour le géfitinib, le dasatinib, l'ibrutinib, l'imatinib, le nindétanib et le sunitinib (*tableau 3*). Néanmoins, la plupart des cas d'hépatite médicamenteuse surviennent dans les deux premiers mois du début du traitement par MKI [5]. L'hépatotoxicité est principalement de type cytolytique (élévation des transaminases avec phosphatases alcalines normales ou peu élevées), mais des cas d'hépatotoxicité mixte (élévation concomitante des transaminases et des phosphatases alcalines) ont été publiés pour certaines molécules (*tableau 4*). Des cas d'hépatite médicamenteuse ayant les critères de Hy ont été rapportés pour le crizotinib (2 cas – décès), l'erlotinib (3 cas – décès), l'ibrutinib (2 cas – rémission), l'imatinib (5 cas – 1 décès), le lapatinib (1 cas – rémission), le pazopanib (2 cas – rémission), le régorafénib (5 cas – 2 décès), le sorafénib (3 cas – 1 décès), le sunitinib (2 cas – décès) et l'association vémurafénib-ipilimumab (2 cas – rémission) (*tableau 3*) [5].

/// La plupart des cas d'hépatite médicamenteuse surviennent dans les deux premiers mois du début du traitement par les inhibiteurs multikinases ///

La biopsie hépatique réalisée dans trois cas d'hépatotoxicité liée à l'erlotinib ou au géfitinib a montré des caractéristiques évoquant un mécanisme immuno-allergique : hépatite active avec infiltrat inflammatoire portal à lymphocytes et neutrophiles et une nécrose en pont. L'histologie a été décrite dans douze cas d'hépatite liée à l'imatinib et un cas d'hépatite liée au lapatinib : nécrose en pont principalement centrolobulaire associée à un infiltrat inflammatoire portal à éosinophiles et lymphocytes, suggérant un mécanisme d'hypersensibilité. Dans les cas d'hépatotoxicité mixte, une cholestase histologique était présente. Pour les cas rapportés de toxicité hépatique à l'ibrutinib et au pazopanib, l'histologie a montré une hépatite cholestatique avec infiltrat portal à éosinophiles. Néanmoins, la biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic en l'absence de lésions histologiques spécifiques [5].

La relation causale est souvent difficile à établir en l'absence de critères spécifiques. Par conséquent, la démarche diagnostique suppose l'élimination de toutes les autres causes d'atteinte hépatique (*tableau 2*) [14]. Plusieurs méthodes ont été proposées pour établir la relation causale. L'opinion d'un comité d'experts semble la méthode la plus performante, mais son application en pratique clinique courante est difficile. Parmi les échelles de causalité disponibles, l'échelle RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) est la plus répandue en pratique [16]. Cette échelle prend en compte plusieurs

éléments comme la relation temporelle entre la prise du médicament et la survenue de l'hépatotoxicité, la présentation biologique initiale, l'évolution du bilan hépatique suite à l'arrêt du traitement médicamenteux incriminé, la coprescription d'autres molécules potentiellement hépatotoxiques et l'élimination des autres causes d'atteinte hépatique. La récurrence des perturbations des tests hépatiques à la réintroduction du traitement incriminé, qu'elle soit délibérée ou involontaire, est la preuve d'imputabilité la plus robuste. Cette donnée d'imputabilité a été rapportée pour certains MKI : le crizotinib (4 cas), l'erlotinib (2 cas), le géfitinib (6 cas), l'imatinib (10 cas), l'osimertinob (1 cas), le pazopanib (2 cas) et le régorafénib (1 cas) (*tableau 3*).

/// L'échelle RUCAM est la plus utilisée en pratique pour évaluer la relation causale hépatite-agent médicamenteux ///

Évolution

Dans les cas cliniques rapportés, la toxicité hépatique liée aux MKI correspond essentiellement à une élévation des transaminases associée ou non à une élévation des phosphatases alcalines qui se normalisent spontanément dans trois quarts des cas dans un délai de dix jours à cinq mois après l'arrêt du traitement [5]. Néanmoins, des cas d'hépatotoxicité avec évolution vers le décès malgré l'arrêt du traitement ont été décrits pour le crizotinib, l'erlotinib, l'imatinib, le pazopanib, le régorafénib, le sorafénib et le sunitinib (*tableau 3*). De plus, deux cas de cirrhose ont été signalés chez des patients sous imatinib depuis 18 et 24 mois, respectivement, sans qu'une autre cause puisse être identifiée [17, 18]. Le recours aux corticoïdes (20 à 40 mg/jour) a été nécessaire pour des cas d'hépatite médicamenteuse liée à l'imatinib [17], au pazopanib [19] et à l'association vémurafénib-ipilimumab [10].

Dans les essais cliniques, l'hépatotoxicité liée aux MKI était souvent transitoire et non sévère. Pour le bosutinib, les paramètres hépatiques sont revenus à la normale chez la moitié des patients malgré la poursuite du traitement. Néanmoins, des cas d'insuffisance hépatocellulaire grave ayant conduit au décès ont été signalés dans les études cliniques évaluant le crizotinib (1 cas), le géfitinib (1 cas), le lenvatinib (3 cas), le pazopanib (2 cas), le sorafénib (7 cas) et le sunitinib (9 cas) [5].

Une récurrence de l'hépatotoxicité suite à la réintroduction du traitement a été rapportée pour l'erlotinib, le géfitinib ou le régorafénib, malgré une diminution de la posologie (*tableau 3*). La reprise du traitement par imatinib ou pazopanib sans récurrence de l'hépatite a été possible chez certains patients en associant une corticothérapie par prednisone [5]. Dans les essais cliniques, le crizotinib a pu être réintroduit à des doses réduites chez des patients

TABEAU 3 • Toxicité hépatique des principaux inhibiteurs multikinases dans les cas cliniques.

Molécule	Mécanisme de l'hépatotoxicité	Période de latence	Évolution	Biopsie hépatique	Observations
Alectinib	Métabolique	5 mois	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	Hépatite aiguë sévère avec nécrose en pont	Réintroduction à dose identique après normalisation des tests hépatique Hépatite E non cherchée
Bosutinib	Immuno-allergique	4 premiers mois	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	-	Cas ayant les critères de Hy Guérison sans arrêt de la molécule pour la moitié des cas dans les essais cliniques
Crizotinib	Métabolique ; immuno-allergique	10 jours - 2 mois	Guérison : 3 cas Décès : 3 cas	-	Récidive à la réintroduction : 4 cas Réintroduction à dose réduite dans les essais cliniques
Dasatinib	Métabolique	7 mois	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	-	-
Erlotinib	Immuno-allergique	2 - 37 jours	Guérison : 5 cas Décès : 6 cas	Hépatite aiguë sévère avec nécrose en pont	Remplacé par géfitinib : 2 cas Récidive à la réintroduction : 2 cas Bilan étiologique souvent incomplet
Évérolimus	Métabolique	3 mois	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	Dilatation sinusoidale en mosaïque, éosinophilie portale	-
Géfitinib	Métabolique ; immuno-allergique	22 - 392 jours	Guérison : 19 cas Pas de décès rapporté	Nécrose hépatocytaire et fibrose	Remplacé par erlotinib ou afatinib : 15 cas Test de stimulation lymphocytaire positif : 1 cas Récidive à la réintroduction : 6 cas
Ibrutinib	Métabolique	2 - 36 semaines	Guérison : 2 cas Pas de décès rapporté	Atteinte centro-lobulaire, infiltrat inflammatoire mixte et cholestase	-
Imatinib	Immuno-allergique	12 - 504 jours	Guérison : 22 cas Cirrhose : 1 cas Transplantation hépatique : 2 cas Décès : 2 cas	Nécrose hépatocytaire centro-lobulaire, infiltrat inflammatoire, fibrose et lésions d'hépatite auto-immune-like	Récidive à la réintroduction : 10 cas Réintroduction et/ou guérison sous corticothérapie : 11 cas Remplacé par dasatinib : 2 cas
Lapatinib	Immuno-allergique	25 jours	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	Nécrose en pont, infiltrat à éosinophile	-
Nintédanib	Métabolique	8 mois	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	-	Une surface corporelle basse est un facteur de risque d'élévation des transaminases Réintroduction à dose réduite

Osimertinib	Immuno-allergique	15 jours - 1 mois	Guérison : 3 cas Pas de décès rapporté	Nécrose péri-centrale confluyente	Récidive à la réintroduction : 1 cas Réintroduction après désensibilisation orale : 2 cas Bilan étiologique incomplet
Pazopanib	Immuno-allergique	14 - 28 jours	Guérison : 3 cas Décès : 3 cas (2 cas dans des essais cliniques)	Infiltrat inflammatoire à éosinophilie péri-portale, cholestase centro-lobulaire modérée	Récidive à la réintroduction : 2 cas Réintroduction sous corticothérapie : 2 cas
Régorafénib	Métabolique ; immuno-allergique	5 jours - 4 mois	Guérison : 5 cas Décès : 2 cas	Nécrose hépatocytaire centro-lobulaire	Hépatite auto-immune possiblement induite Récidive à la réintroduction : 1 cas
Sorafénib	Métabolique ; immuno-allergique	8 jours - 2 mois	Guérison : 4 cas Décès : 1 cas	Nécrose hépatocytaire et infiltrat lymphocytaire	-
Sunitinib	Métabolique	21 - 252 jours	Décès : 3 cas	Nécrose hépatocytaire centro-lobulaire	-
Vémurafénib	Immuno-allergique	6 semaines	Guérison : 1 cas Pas de décès rapporté	Inflammation granulomateuse et infiltrat à éosinophile centro-lobulaire, cholestase	Remplacé par dabrafénib : 1 cas
Association vémurafénib-ipilimumab	Immuno-allergique	2-5 semaines	Guérison : 6 cas Pas de décès rapporté	-	Guérison sous corticothérapie : 5 cas Cas ayant les critères de Hy

ayant développé une hépatotoxicité médicamenteuse [20].

La toxicité croisée n'a pas été décrite pour les MKI. Le passage à l'erlotinib ou à l'afatinib apparaît comme une option sûre chez les patients ayant développé une toxicité hépatique liée au géfitinib [5]. De plus, l'association dabrafénib-tramétinib a pu être utilisée chez des patients ayant développé une hépatite au vémurafénib [21].

// Une amélioration du bilan hépatique est observée dans trois quarts des cas après l'arrêt du traitement par les inhibiteurs multikinases //

Recommandations pour la pratique clinique

Les essais cliniques suggèrent que tous les MKI sont associés à un risque d'hépatotoxicité défini par une

élévation des transaminases avec ou sans élévation des taux de bilirubine (*tableau 1*). Pour certaines molécules comme le bosutinib, une réduction de la posologie entraîne la rémission des anomalies du bilan hépatique. Ce phénomène de tolérance à l'effet hépatotoxique des agents thérapeutiques, déjà décrit pour l'isoniazide, est possible pour les MKI : élévation des transaminases en début de traitement, spontanément réversible malgré la poursuite du traitement. Il n'est pas synonyme d'hépatotoxicité et est probablement sous-estimé puisque l'élévation des transaminases conduit le plus souvent à l'arrêt du traitement. Selon les données disponibles, les molécules ayant le risque le plus élevé de toxicité hépatique (transaminases > 5×VLN, critères de Hy et cas d'hépatite médicamenteuse définie) semblent être le crizotinib, l'erlotinib, le géfitinib, l'imatinib, le lenvatinib, le pazopanib, le régorafénib, le sorafénib, le sunitinib et l'association vémurafénib-ipilimumab. Celles liées à un plus faible risque d'hépatotoxicité sont l'axitinib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dacomitinib, le dasatinib,

TABLEAU 4 • Types d'hépatite médicamenteuse induite par les inhibiteurs multikinases.

Hépatite cytolitique	Hépatite mixte
alectinib, bosutinib, crizotinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nintédanib, osimertinib, pazopanib, régorafénib, sorafénib, sunitinib, combinaison vémurafénib-ipilimumab	dasatinib, évérolimus, imatinib, pazopanib, sorafénib, vémurafénib,

le nilotinib, le ponatinib, le tramétinib, le vandétanib, l'évérolimus, et le temsirolimus.

Les anomalies du bilan hépatique ne reflètent pas nécessairement une toxicité hépatique médicamenteuse chez les patients sous MKI. Les métastases hépatiques sont présentes chez plus de 50 % des patients dans les essais cliniques et peuvent être à l'origine de perturbations de la biologie hépatique. Néanmoins, les transaminases qui sont des bons indicateurs de souffrance hépatocytaire restent le meilleur moyen pour surveiller les patients sous molécules potentiellement hépatotoxiques [22]. À ce jour, l'utilité pratique des polymorphismes du CYP450 et du typage HLA n'est pas prouvée chez les patients traités par MKI.

L'hépatotoxicité liée aux MKI est de type idiosyncrasique, généralement considérée dose-indépendante. Cependant, le crizotinib, le nintédanib et le bosutinib ont pu être réintroduits avec succès à doses diminuées chez la majorité des patients qui avaient développé une toxicité hépatique leur étant imputée.

Le diagnostic précoce suivi par l'arrêt de la molécule incriminée peut prévenir l'évolution vers une insuffisance hépatique et explique partiellement le faible taux

d'effets secondaires hépatiques sévères dans les essais cliniques. De plus, un diagnostic précis est essentiel pour éviter l'arrêt inapproprié d'un traitement par MKI. Il est important de disposer d'un bilan hépatique de base pour une meilleure interprétation des anomalies apparues durant le traitement. Une réactivation virale B a été décrite chez des patients sous certains MKI comme l'évérolimus, le temsirolimus, l'imatinib, le sunitinib, le sorafénib, l'erlotinib et l'afatinib [23, 24]. Cet effet indésirable peut conduire à une hépatite sévère associée à un taux de mortalité supérieur à 10 % malgré le traitement antiviral B. Le dépistage de l'infection chronique virale B (Ag HBs et anticorps anti-HBc) est ainsi recommandé avant le début du traitement et l'initiation d'un traitement antiviral prophylactique réduit le risque de réactivation [23].

La surveillance du bilan hépatique standard peut s'avérer utile afin de détecter précocement la toxicité médicamenteuse. D'après les données existantes, la majorité des cas d'hépatotoxicité liée aux MKI survient durant les deux premiers mois de traitement. Un bilan hépatique hebdomadaire pendant les deux premiers mois d'utilisation, puis mensuel, serait nécessaire pour les MKI associés à un risque plus important d'hépatotoxicité (figure 1) [5].

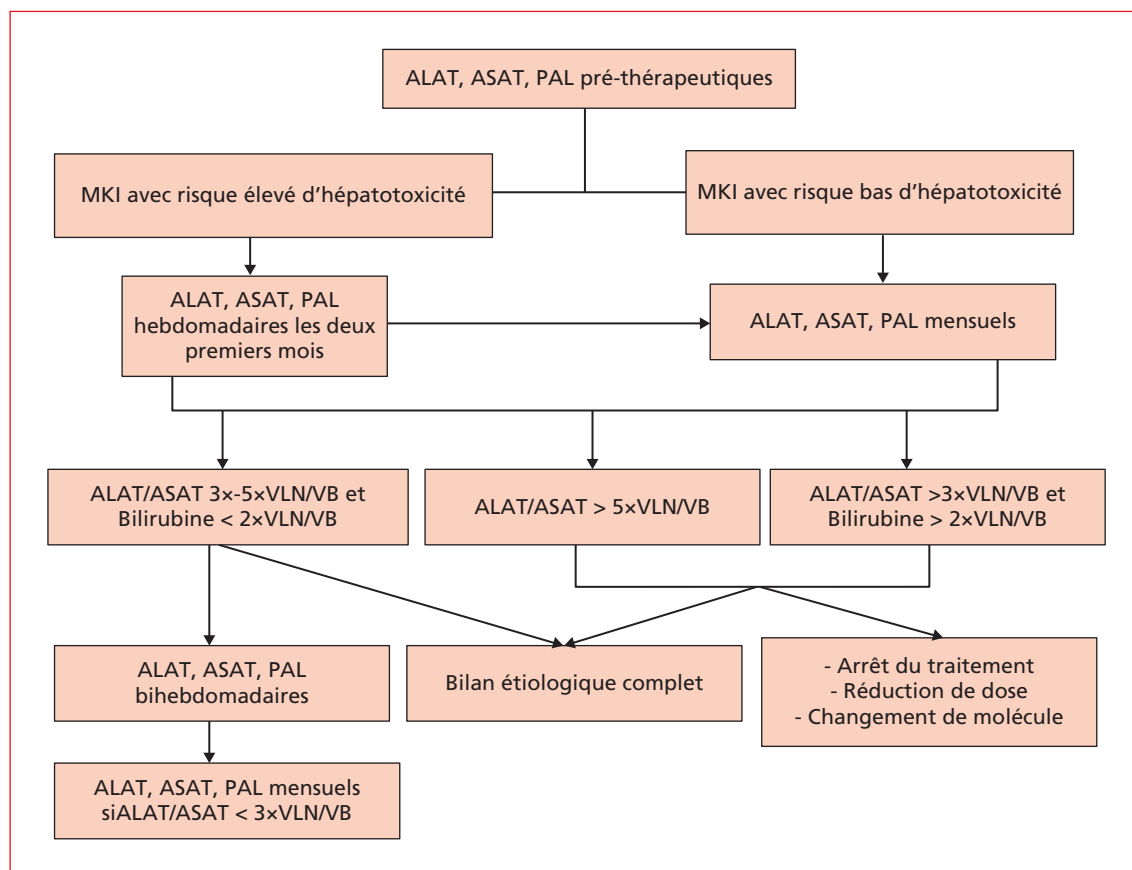


Figure 1 • Algorithme décisionnel pour la prise en charge des perturbations du bilan hépatique pendant un traitement par inhibiteurs multikinases. ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; PAL, phosphatase alcaline ; MKI, inhibiteurs multikinases ; VLN, valeur limite de la normale ; VB, valeur basale.

Pour les MKI à risque hépatique plus faible, une surveillance mensuelle pourrait être suffisante. Une surveillance non invasive de la fibrose hépatique par élastométrie impulsométrique peut être proposée chez les patients sous imatinib à long terme.

■ ■ Un bilan hépatique hebdomadaire pendant les deux premiers mois d'utilisation, puis mensuel, serait utile pour les inhibiteurs multikinases associés à un risque plus important d'hépatotoxicité ■ ■

La décision d'arrêter le traitement est difficile en cas de perturbations des tests hépatiques surtout chez les patients avec une extension hépatique de leur cancer. Les MKI devraient être interrompus si le taux de transaminases s'élève au-delà de $5 \times \text{VLN}$ ou si les critères de la loi de Hy sont présents. En cas d'élévation modérée des transaminases ($< 5 \times \text{VLN}$), une surveillance bihebdomadaire devrait être pratiquée et le traitement poursuivi. Pour les patients ayant des perturbations du bilan hépatique avant la mise sous traitement, la VLN doit être remplacée par la valeur moyenne basale avant l'événement hépatotoxique. Il faut également prendre en compte que l'inhibition de l'UGT1A 1 par le sorafénib et le régorafénib augmente la bilirubine et peut mimer les critères de Hy.

■ ■ Les inhibiteurs multikinases devraient être interrompus si le taux de transaminases s'élève au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale ou si les critères de Hy sont présents ■ ■

L'arrêt définitif d'un traitement par MKI s'avère difficile s'il existe une bonne réponse tumorale. Pour cela, un bilan étiologique exhaustif doit être pratiqué au préalable afin d'exclure d'autres causes potentielles de toxicité hépatique (*tableau 2*) [14]. L'histologie hépatique ne révèle pas de lésion spécifique de l'hépatotoxicité aux MKI et n'est pas indispensable pour le diagnostic. Néanmoins, elle peut être utile si une hépatite auto-immune est suspectée ou en l'absence d'amélioration des tests hépatiques à l'arrêt du traitement incriminé afin d'éliminer notamment une extension hépatique du cancer. L'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel. Il a, en effet, été montré que l'infection par le VHE est la cause de 3 à 7 % des cas initialement jugés comme étant liés à une hépatotoxicité médicamenteuse [25]. Le dosage des IgM anti-VHE et de l'ARN-VHE doivent être proposés dans tous les cas où une hépatotoxicité liée aux MKI est suspectée.

Une surveillance des tests hépatiques est nécessaire jusqu'à la normalisation ou au retour aux valeurs de base. Dans la majorité des cas, le bilan hépatique s'améliore spontanément après l'arrêt de la molécule responsable mais parfois la toxicité hépatique peut

persister plusieurs mois. Le traitement par prednisone à une posologie journalière initiale de 25 à 30 mg avec décroissance progressive sur deux à huit mois peut être une option dans les cas d'hépatite aux MKI avec caractéristiques immuno-allergiques si les anomalies du bilan hépatique ne s'améliorent pas à l'arrêt du traitement [5]. Lorsque les tests hépatiques sont revenus aux valeurs de base, un autre MKI pourrait être proposé du fait de l'absence de toxicité croisée. En l'absence d'alternative de traitement oncologique, la réintroduction de la même molécule pourrait être proposée sous stricte surveillance du bilan hépatique. L'administration concomitante d'une corticothérapie à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg pourrait être une option lors de la réintroduction du traitement par imatinib ou pazopanib. La *figure 1* propose un algorithme de prise en charge des patients chez qui une hépatotoxicité liée aux MKI est suspectée.

Conclusion

Toutes les molécules MKI sont susceptibles d'entraîner une toxicité hépatique parfois irréversible. Puisqu'il n'y a pas de moyen disponible pour prévenir l'hépatotoxicité liée aux MKI, le diagnostic précoce est crucial. Pour cela, la surveillance du bilan hépatique au cours du traitement est indispensable. Une fois l'hépatotoxicité suspectée,



TAKE HOME MESSAGES

- L'hépatite médicamenteuse liée aux inhibiteurs multikinases est un événement rare, mais une hépatotoxicité de grade 3-4 (transaminases $> 5 \times \text{VLN}$) a été rapportée dans les essais cliniques pour toutes les molécules disponibles.
- Parmi les inhibiteurs multikinases, le crizotinib, l'erlotinib, le géfitinib, l'imatinib, le lenvatinib, le pazopanib, le régorafénib, le sorafénib, le sunitinib et l'association vémurafénib-ipilimumab semblent avoir le risque le plus élevé d'hépatotoxicité.
- Un bilan hépatique avant la mise sous traitement et une surveillance hebdomadaire pendant les deux premiers mois de traitement, puis mensuelle, pourraient être utiles pour le diagnostic précoce de la toxicité hépatique.
- La prise en charge repose sur l'arrêt immédiat de l'inhibiteur multikinase incriminé suivi d'une surveillance du bilan hépatique jusqu'au retour aux valeurs habituelles.
- La corticothérapie pourrait être une option dans les cas d'hépatite aux inhibiteurs multikinases avec caractéristiques immuno-allergiques si les anomalies du bilan hépatique ne s'améliorent pas à l'arrêt du traitement.

le bilan étiologique doit être exhaustif afin d'éviter un arrêt non nécessaire du traitement.

Liens d'intérêts :

MD, CH, BF et CSV déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. GP déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : Interventions ponctuelles : frais de voyage de Abbvie, Gilead, Biocodex et MSD, consultant et orateur pour Biocodex, Gilead, Pilège, Servier, Adare, Cooper, Pierre Fabre, LEEM et Cerba. OM déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : Participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Bayer, Blueprint Medicines, Ipsen, Novartis), co-investigateur (Bayer, Pfizer). Interventions ponctuelles : Bayer, Blueprint Medicines, Ipsen, Novartis, Pfizer, Roche.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, *et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 947-54.
- 2 • Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014 ; 171 : 404-15.
- 3 • Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019 ; 70 : 1222-1261.
- 4 • Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf* 2013 ; 36 : 491-503.
- 5 • Houron C, Danielou M, Mir O, Fromenty B, Perlemuter G, Voican CS. Multikinase inhibitor-induced liver injury in patients with cancer: A review for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021 ; 157 : 103127.
- 6 • Teo YL, Ho HK, Chan A. Formation of reactive metabolites and management of tyrosine kinase inhibitor-induced hepatotoxicity: a literature review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 ; 11 : 231-42.
- 7 • Takimoto T, Kijima T, Otani Y, *et al.* Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin Lung Cancer* 2013 ; 14 : 502-7.
- 8 • Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, *et al.* HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 667-73.
- 9 • Xu CF, Johnson T, Wang X, *et al.* HLA-B*57:01 Confers Susceptibility to Pazopanib-Associated Liver Injury in Patients with Cancer. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 1371-7.

- 10 • Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1365-1366.
- 11 • Chen X, Yang S, Pan Y, Li X, Ma S. Mitochondrial pathway-mediated apoptosis is associated with erlotinib-induced cytotoxicity in hepatic cells. *Oncol Lett* 2018 ; 15 : 783-8.
- 12 • Cho S, Yee J, Kim JY, Jeong Rhie S, Gwak HS. Effects of Concomitant Medication Use on Gefitinib-Induced Hepatotoxicity. *J Clin Pharmacol* 2018 ; 58 : 263-8.
- 13 • Miners JO, Chau N, Rowland A, *et al.* Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapatinib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: Implications for hyperbilirubinemia. *Biochem Pharmacol* 2017 ; 129 : 85-95.
- 14 • Voican CS, Corruble E, Perlemuter G. Toxicité hépatique des anti-dépresseurs. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2017 ; 24 : 357-66.
- 15 • Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, *et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 512-21.
- 16 • Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993 ; 46 : 1323-30.
- 17 • Al Sobhi E, Zahrani Z, Zevallos E, Zuraiki A. Imatinib-induced immune hepatitis: case report and literature review. *Hematology* 2007 ; 12 : 49-53.
- 18 • Seidel C, Fenner M, Langer F, Bantel H, Ganser A, Grunwald V. Imatinib-induced liver cirrhosis in a patient with advanced gastrointestinal stroma tumor (GIST). *BMC Cancer* 2012 ; 12 : 186.
- 19 • Vlenterie M, van Erp NP, van der Graaf WT. Promising management of pazopanib-induced liver toxicity. *Acta Oncol* 2015 ; 54 : 1064-6.
- 20 • Girard N, Audigier-Valette C, Cortot AB, *et al.* ALK-rearranged non-small cell lung cancers: how best to optimize the safety of crizotinib in clinical practice? *Expert Rev Anticancer Ther* 2015 ; 15 : 225-33.
- 21 • Shimada S, Fukushima S, Niimori D, *et al.* Dabrafenib and trametinib combination therapy safely performed in a patient with metastatic melanoma after severe liver toxicity due to vemurafenib. *J Dermatol* 2018 ; 45 : e157-8.
- 22 • Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* 2020 ; 94 : 3381-3407.
- 23 • Voican CS, Mir O, Loulergue P, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 2172-84.
- 24 • Yao ZH, Liao WY, Ho CC, *et al.* Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2019 ; 117 : 107-15.
- 25 • Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, *et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1665-1672 e1661-1669.

FRESENIUS KABI À VOS CÔTÉS AU QUOTIDIEN



Idacio[®]
adalimumab



**FRESENIUS
KABI**

caring for life[®]

* prendre soin de la vie

ADICIO[®], 40 mg, solution injectable. **Polyarthrite rhumatoïde** : IDACIO[®] en association au méthotrexate est indiqué pour : • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. IDACIO[®] peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. **Arthrite juvénile idiopathique** : **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire** : IDACIO[®] en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. IDACIO[®] peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1 du RCP). L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. **Arthrite liée à l'enthésite** : IDACIO[®] est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP). **Spondyloarthrite axiale** : **Spondyloarthrite ankylosante (SA)** : IDACIO[®] est indiqué pour le traitement de la spondyloarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. **Rhumatisme psoriasique** : IDACIO[®] est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement conventionnel de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré que l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP) et améliore les capacités fonctionnelles. **Psoriasis** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. **Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. **Hidrosadénite suppurée (HS)** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. **Maladie de Crohn** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. **Rectocolite hémorragique** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **Uvéïte** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. **Uvéïte chez l'enfant et l'adolescent** : IDACIO[®] est indiqué dans le traitement de l'uvéïte antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Pour plus d'information sur IDACIO[®], consulter le site internet de la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Conditions de prescription et de délivrance : Liste I - Uniquement sur ordonnance. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. Agréés aux collectivités. Remboursés par la Sécurité Sociale à 65%. Pour les informations sur la stratégie thérapeutique d'IDACIO[®], consulter l'avis de la Commission de la Transparence sur le site internet de la HAS : <https://www.has-sante.fr/>

Échographie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Bowel ultrasound in inflammatory bowel diseases

Clara Yzet¹
Philippe Aygalenq²
Jean-Paul Joly¹
Franck Brazier¹
Thierry Yzet³
Mathurin Fumery¹

¹ CHU d'Amiens-Picardie, Service d'hépatogastroentérologie, 1 rue Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens

² Clinique du Palais, Gastroentérologue, 25 avenue Chiris, 06130 Grasse

³ CHU d'Amiens-Picardie, Service de radiologie, 1 rue Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens

@ Correspondance : C. Yzet
Yzet.Clara@chu-amiens.fr

▼ Résumé

L'endoscopie est l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). À l'heure des stratégies de « *tight-control* » et de « *treat-to-target* », le développement de biomarqueurs ou d'examen non invasif, bien toléré, répétable et peu coûteux est indispensable. Comparativement, à l'endoscopie ou à l'imagerie en coupe, l'échographie intestinale s'est avérée performante dans l'évaluation et la surveillance de l'activité de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Elle peut être réalisée « au chevet du malade » et permettre ainsi une prise de décision clinique en temps réel. L'objectif de cette revue est d'effectuer une mise au point sur la place actuelle et future de l'échographie dans les MICI.

• **Mots clés** : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, échographie

▼ Abstract

The gold standard for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease (IBD) is the colonoscopy. In the era of "tight control" and "treat to target" strategies, the development of non-invasive, well-tolerated, repeatable and inexpensive biomarkers are needed. Compared to colonoscopy and Magnetic resonance imaging, bowel ultrasound (US) has shown to have the same level of accuracy in assessing and monitoring disease activity and severity of both Crohn's disease and ulcerative colitis. It can be performed at the point-of-care and therefore allow for real-time clinical decision-making. The aim of this review is to discuss the interest of intestinal ultrasound in the management of patients with IBD. The objective of this review is to provide an update on the current and future place of ultrasound in IBD.

• **Key words**: Crohn disease, ulcerative colitis, bowel ultrasound

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'endoscopie et l'imagerie en coupe restent à ce jour indispensables pour affirmer le diagnostic, préciser le caractère et l'étendue des lésions et chercher d'éventuelles complications. La modification des objectifs thérapeutiques et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse impose une réévaluation précoce et répétée des stratégies thérapeutiques. Il apparaît donc souhaitable de définir une stratégie de surveil-

lance acceptable à la fois pour le médecin et le malade. La répétition de certains examens jugés comme de référence apparaît de plus en plus difficile car invasifs, irradiants, mal acceptés par les patients ou encore difficilement disponibles (IRM), limitant ainsi leurs récurrences à l'heure des stratégies de « *treat-to-target* » ou de « *contrôle serré* ».

L'échographie est une technique non invasive, accessible, peu onéreuse et très bien acceptée par les

Pour citer cet article : Yzet C, Aygalenq P, Joly JP, Brazier F, Yzet T, Fumery M. Échographie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 706-712. doi : 10.1684/hpg.2021.2187

patients atteints de MICI. L'échographie permet à l'inverse de l'endoscopie, une étude de l'ensemble du tube digestif, de sa paroi et de l'espace péri-digestif, sans nécessité d'une préparation. Ces résultats disponibles à la consultation (définie comme « *point-of-care* » dans la littérature) permettent d'adapter les stratégies thérapeutiques en temps réel. L'objectif de cette revue est d'effectuer une mise au point sur la place actuelle et future de l'échographie dans les MICI.

Modalités techniques

L'échographie est réalisée en décubitus dorsal avec une sonde linéaire de 7 à 12 MHz, chez les patients corpulents une sonde convexe 2,5 à 5 MHz sera préférée. Aucune préparation digestive n'est nécessaire à la réalisation de l'échographie. Dans le cadre d'une stratégie « *point-of-care* », le jeûne n'est plus nécessaire. Les flux étudiés par le Doppler peuvent être modifiés en période post-prandiale, mais l'alimentation n'est pas un facteur limitant pour le reste de l'analyse (notamment l'épaisseur des parois du tube digestif). L'examen sera systématisé afin de balayer l'ensemble du tube digestif. Habituellement, il commence par le côlon ascendant, aisément reconnaissable du fait d'une absence de péristaltisme et de la présence d'haustrations, s'ensuit en amont le côlon transverse et descendant ; le sigmoïde se situe dans le pelvis, le rectum est visualisé en arrière de la vessie. La dernière anse iléale est repérée à partir du cæcum et la jonction iléo-cæcale sera le plus souvent visualisée. Les anses grêles sont visualisées de l'épigastre jusqu'au pelvis. L'évaluation Doppler permet d'évaluer la vascularisation intestinale par une étude semi-quantitative.

Sémiologie échographique

Au cours des MICI, différents éléments échographiques doivent être cherchés pour évaluer l'activité de la maladie (*figures 1 à 6*). Dans une étude internationale récente,



Figure 1 • Épaissement pariétal de la dernière anse iléale, perte de la stratification des couches, tissus périphériques hyperéchogènes.

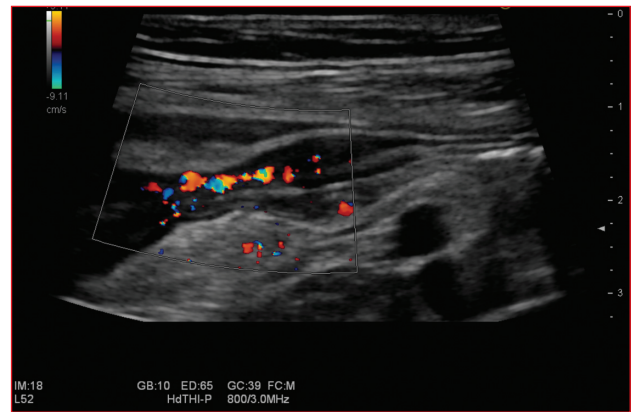


Figure 2 • Épaississement pariétal avec prise intense du Doppler.

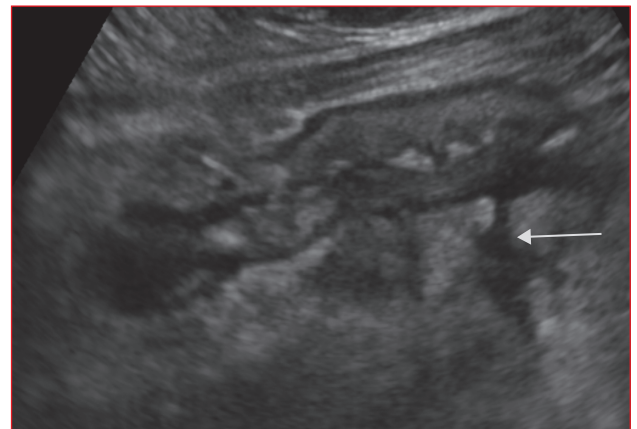


Figure 3 • Épaississement pariétal de la dernière anse intestinale, avec présence d'une fistule (flèche).

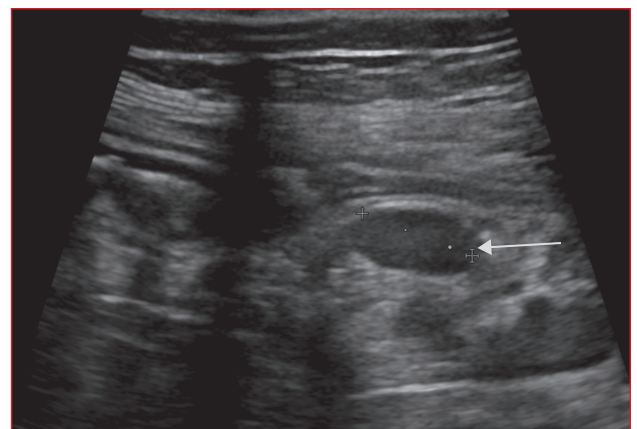


Figure 4 • Adénopathie.



Figure 5 • Sténose iléale avec dilatation d'amont.

les auteurs rapportaient une corrélation inter-observateur modérée pour la mesure de l'épaisseur pariétale, de la stratification des couches, la vascularisation et la présence de ganglions lymphatiques. La concordance était importante pour la localisation des lésions, l'identification d'une fistule, d'un phlegmon et était excellente pour le diagnostic d'abcès. Une faible concordance a été observée pour l'altération du tissu adipeux mésentérique, l'étendue des lésions, l'identification d'une sténose ou d'une dilatation pré-sténotique [1]. Récemment, un consensus international a finalement retenu les paramètres à évaluer au cours d'une échographie dans la MC : l'épaisseur pariétale, le signal Doppler, les anomalies de la graisse mésentérique, la stratification pariétale, le péristaltisme, la présence de complication (fistule, sténose), la présence d'ulcération, la longueur et la localisation de



Figure 6 • Abcès péri-iléale, avec agglutinations des anses.

l'atteinte, la présence d'un épanchement intra-abdominal, et d'adénopathies.

Place de l'échographie dans la maladie de Crohn

Dans la plupart des études, le paramètre le plus important et le plus sensible à chercher pour évoquer un *diagnostic de maladie de Crohn* (MC) est une augmentation de l'épaisseur d'une paroi intestinale supérieure à 4 mm (sensibilité 75 %, spécificité 97 %), si ce seuil est diminué à 3 mm la sensibilité augmente à 88 % mais la spécificité diminue à 93 % [2]. Une méta-analyse récente a montré que l'échographie était une technique performante pour le diagnostic de MC (sensibilité 84 %, spécificité 92 %) mais sa précision est plus faible en cas de maladie grêlique [3]. Une étude prospective multicentrique anglaise (METRIC study) [4] confirme ces données et montre que l'entéro-IRM est plus sensible et spécifique que l'échographie pour évaluer l'extension de la maladie au niveau de l'intestin grêle (sensibilité 80 % et spécificité 95 % contre 70 % et 81 %). L'échographie était en revanche aussi performante que l'entéro-IRM en cas de maladie colique.

/// L'échographie est une technique non invasive utile et disponible en temps réel pour l'évaluation initiale des patients suspects de la maladie de Crohn ///

L'échographie est aussi performante pour évaluer l'activité de la maladie iléale et colique avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 85 % et 91 % [1]. L'équipe de Milan a comparé les performances de l'échographie à celles de l'association coloscopie/IRM, considérée comme gold-standard dans cette étude. Pour l'activité, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'échographie étaient respectivement de 92 %, 100 %, 100 % et 94 %. Pour la localisation, ces chiffres étaient respectivement de 88 %, 96 %, 96 % et 85 % ; pour les sténoses, de 75 %, 86 %, 78 % et 83 % ; pour les fistules, de 100 %, 98 %, 66 % et 100 % ; pour les abcès, de 100 %, 96 %, 33 % et 100 %. La décision d'une modification thérapeutique après réalisation d'une échographie concordait avec les résultats des données clinico-biologiques et endoscopiques [5].

À l'instar des scores endoscopiques ou radiologiques, plusieurs scores échographiques intégrant différents éléments sémiologiques ont été publiés et sont utilisés pour évaluer de façon reproductible l'inflammation. L'un des plus utilisés était l'index de Limberg qui permet d'évaluer l'activité de la maladie par échographie-doppler cette mesure subjective et semi-quantitative n'a cependant jamais été validé. Récemment un groupe d'experts internationaux a proposé un nouveau score (*International Bowel Ultrasound Segmental Activity*

Score - IBUS-SAS) à partir de quatre éléments sémiologiques ayant une bonne corrélation inter-observateur (**tableau 1**) : l'épaisseur de la paroi intestinale, la stratification de la paroi, le signal Doppler et les anomalies de la graisse mésentérique inflammatoire [6]. Ce score devra être cependant validé et peut-être simplifié, pour être utilisé en pratique clinique.

Le score International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS) pourra être utilisé au cours de la maladie de Crohn afin de suivre l'activité de la maladie

Même si son expérience semble encore limitée et la reproductibilité des résultats discutée, l'échographie de contraste pourrait permettre d'améliorer les performances de l'échographie pour évaluer l'activité de la maladie. Une méta-analyse récente rapporte une sensibilité de 94 % et une spécificité de 79 % dans cette indication [7].

L'évolution des paramètres échographiques dans le suivi des patients sous traitement a également fait l'objet de plusieurs études. Une étude prospective allemande récente [8] s'est intéressée au monitoring échographique après initiation d'un anti-TNF à trois et douze mois. Une diminution significative de l'épaisseur pariétale, une amélioration des anomalies de la graisse mésentérique ainsi qu'une diminution de l'hypervascularisation en doppler-couleur était observée. Ces paramètres étaient corrélés à la diminution de la CRP. Une autre étude prospective chez 30 patients trouvait à un an une bonne corrélation ($\kappa = 0,73$, $p = 0,001$) entre rémission endoscopique (caractérisée par un CDEIS < 6) et normalisation des paramètres d'activité en échographie (définie par une épaisseur de ≤ 3 mm, un flux Doppler coté 0 ou 1, et le pourcentage d'augmentation du rehaussement pariétal inférieur à 46 % en échographie de contraste) [9]. Dans cette étude, la normalisation de l'épaisseur pariétale en échographie était le meilleur marqueur de rémission endoscopique. L'échographie abdominale pourrait avoir un intérêt pour évaluer la réponse thérapeutique. Elle pourrait se substituer à l'endoscopie, examen jusqu'alors de référence, réalisée, dans le cadre d'une stratégie de « *treat-to-target* », six à neuf mois après toute modification thérapeutique. Certaines des

modifications échographiques rapportées comme plus précoces en font un atout par rapport à l'endoscopie, avec un possible espoir dans la définition de l'échec thérapeutique plus tôt ou la nécessité d'une optimisation plus précoce. Une étude ancillaire de l'essai STARDUST conforte l'intérêt de l'échographie dans le monitoring de la MC. Dès la semaine 4, une réponse échographique (définie par une réduction ≥ 25 % de l'épaisseur pariétale) était observée chez respectivement 24 % et 32 % des patients avec une atteinte iléale et colique. Les taux de réponse et de cicatrisation transmurale (définie par la normalisation de l'ensemble des anomalies échographiques (paroi iléale ≤ 2 mm, paroi colique ≤ 3 mm), vascularisation au Doppler, stratification pariétale et l'inflammation de la graisse mésentérique) à la semaine 48 étaient de 46 % et 24 %. D'ailleurs, la réponse échographique semble prédire la réponse endoscopique à la semaine 48.

L'échographie permet une évaluation précoce de la réponse thérapeutique au cours de la maladie de Crohn

La majorité des patients atteints de MC auront au moins une résection intestinale au cours de leur vie. Le gold standard pour détecter la *réurrence post-opératoire* est la coloscopie. Une méta-analyse a montré que la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour détecter la récidive postopératoire était de respectivement 94 % et 84 %, soit une performance diagnostique de 90 % [3]. La réurrence sévère (Rutgeerts ≥ 3) pourrait être prédite par une épaisseur de la paroi supérieure ou égale à 5,5 mm en échographie avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 98 %.

Les techniques d'imagerie en coupes IRM, TDM ou échographie sont toutes les trois performantes pour l'identifier les *fistules, des abcès et des sténoses* (sensibilités et spécificités > 80 %). Il n'y a pas de définition validée de sténose en échographie, certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un rétrécissement de la lumière digestive accompagnée systématiquement d'une dilatation d'amont, tandis que d'autres considèrent qu'il s'agit d'un diamètre de la lumière intestinale de moins de 1 cm. L'échographie permet la détection des sténoses

TABLEAU 1 • Score d'activité échographique International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS).

	Normal	Incertain	Activité	
BWT	≤ 3 mm	N.A	> 3 mm	
i-fat	0 = absent	1 = incertain	2 = présent	
CDS	0 = absent	1 = signal faible	2 = signal fort localisé uniquement à l'anse intestinale	3 = Signal fort dans l'anse et à l'extérieur
BWS	0 = normal	1 = incertain	2 = focal (< 3 cm)	3 = extensif (> 3 cm)

IBUS-SAS (0-100) = 4 · BWT + 15 · i-fat + 7 · CDS + 4 · BWS. BWT : épaisseur pariétale, i-fat : graisse inflammatoire, CDS : signal Doppler, BWS : stratification de la paroi intestinale, NA : non applicable.

avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 92 % [3]. Ripoles *et al.* ont montré que l'intensité de la vascularisation avec l'échographie de contraste était inversement corrélée au caractère fibreux de la sténose avec une sensibilité, une spécificité et une performance respective de 93 %, 69 %, et 82 % pour différencier le caractère inflammatoire ou fibreux des sténoses [10]. À l'inverse, dans l'étude de Wilkens *et al.* [11], aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les paramètres de perfusions en échographie de contraste et les données histologiques. L'élastographie a également été proposée pour tenter de différencier sténoses inflammatoires et fibreuses. La faisabilité et la reproductibilité de cette technique ont été démontrées en 2015 chez les patients atteints de MC. Dans cette étude, les données élastométriques étaient significativement corrélées à la sévérité de la fibrose [12]. De nouvelles études prospectives sur une plus large cohorte sont nécessaires pour valider ces résultats.

Dans une revue systématique de la littérature [3], la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la détection des fistules étaient respectivement de 74 % et 95 %, alors que celles du scanner et de l'IRM étaient respectivement de 70 % et 97 % et de 76 % et 96 %. L'échographie reste limitée par son caractère opérateur dépendant, par la difficulté à localiser précisément la fistule au niveau grêlique et par la limite d'accès de l'analyse des anses distales au niveau pelvien. La détection des abcès a également été étudiée dans cette même méta-analyse. Une sensibilité de 84 % et une spécificité de 93 % étaient rapportées, alors que celles du scanner et de l'IRM étaient respectivement de 84 % et 97 % et de 86 % et 93 %. La détection des abcès profonds est cependant difficile en échographie, en cas de forte suspicion diagnostique et de normalité échographique une technique d'imagerie complémentaire est indiquée. L'échographie de contraste pourrait permettre d'améliorer les performances de l'échographie pour la détection et la caractérisation des collections intra-abdominales.

/// L'échographie est un outil fiable pour la détection des fistules et abcès intra-abdominaux mais sa négativité peut être faussement rassurante, en cas de forte suspicion diagnostique et de normalité échographique une technique d'imagerie complémentaire est indiquée ///

Place de l'échographie dans la rectocolite hémorragique

Le principal argument échographique pour le *diagnostic de RCH* repose sur une épaisseur de la paroi colique supérieure à 4 mm, avec une exploration des anses grêles, et notamment de la dernière anse iléale, considérée comme normale. Une étude suggère qu'une épaisseur

pariétale supérieure ou égale à 7 mm permet de différencier un syndrome de l'intestin irritable (SII) d'une RCH avec une spécificité de 98 % mais une sensibilité de 38 % [13]. Dans la RCH légère, l'épaisseur de la paroi intestinale peut être inférieure à 4 mm.

Comparativement à la MC, peu d'études ont montré l'intérêt de l'échographie pour évaluer l'activité de la RCH. La meilleure corrélation entre symptômes et activité endoscopique et l'accès aisé à la rectosigmoïdoscopie sont probablement des raisons. Néanmoins, la rectosigmoïdoscopie, comme la coloscopie, sont des examens invasifs, coûteux et mal acceptés par les patients. Plusieurs scores d'activité ont été développés, couplant différents paramètres échographiques dont l'épaisseur de paroi colique et le signal Doppler. Ces scores sont bien corrélés aux scores endoscopiques, mais aucun n'a été validé. La sensibilité de l'échographie pour l'exploration du rectum est de l'ordre de 15 %, limitant donc l'utilisation de l'échographie dans les rectites. Une étude publiée très récemment a cependant rapporté l'intérêt de l'échographie transpérinéale pour l'exploration du rectum. Alloca *et al.* ont mené une étude prospective afin d'étudier les variables associées à l'activité endoscopique de la maladie (Mayo 2/3). En analyse multivariée, l'épaisseur pariétale et le signal Doppler étaient indépendamment associés à l'activité endoscopique. Une épaisseur pariétale > 3 mm avait une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) respectivement de 89 %, 87 %, 89 % et 87 %, l'association d'un signal Doppler à l'augmentation de l'épaisseur pariétale avait une sensibilité, spécificité, VPP et VPN respectivement de 68 %, 100 %, 100 % et 73 %. De même, en combinant une calprotectine fécale > 101 µg/g et une épaisseur de la paroi de plus de 3 mm, la sensibilité, spécificité, VPP et VPN de respectivement 100 %, 53 %, 73 % et 100 % était observée [5]. Un score (*Humanitas Ultrasound Criteria*), en cours de validation dans une étude indépendante, a été proposé. Des études de stratégie sont attendues afin de confirmer la place de l'échographie dans le cadre de stratégies de contrôle serré.

/// L'épaisseur pariétale et le signal Doppler étaient indépendamment associés à l'activité endoscopique au cours de la rectocolite hémorragique ///

Comme dans la MC, l'échographie est performante pour évaluer la *réponse thérapeutique* au cours de la RCH. L'étude prospective allemande TRUST-UC a évalué la réponse échographique à 2, 6 et 12 semaines. Dès la deuxième semaine, une diminution significative de l'épaisseur pariétale était observée (sigmoïde : 89 à 38 % ; côlon descendant : 83 à 43 % ; $p < 0,001$). La normalisation de l'épaisseur pariétale était fortement corrélée à la réponse clinique après 12 semaines de traitement. La rémission histologique pourrait être

l'objectif thérapeutique ultime à l'avenir. Seules deux études ont étudié l'intérêt de l'échographie pour prédire la rémission histologique. La première a évalué prospectivement la concordance des résultats échographiques avec les données endoscopiques et histologiques chez 156 patients [8]. La rémission échographique était moyennement corrélée à la rémission histologique ($r = 0,51$; $p = 0,001$). Une seconde étude a étudié l'échographie de contraste chez 11 patients. L'échographie de contraste était dirigée sur les zones coliques inflammatoires définies comme une épaisseur pariétale de plus de 3 mm [9]. La saturation en agent de contraste de la zone pathologique était plus importante chez les patients avec une activité histologique.

Limites et perspectives de l'échographie

Associée à la rémission clinique, la cicatrisation muqueuse est devenue un objectif thérapeutique indispensable, corolaire d'une meilleure évolution avec moins de complications chez nos patients. L'ensemble des stratégies thérapeutiques demandent donc une réévaluation pour confirmer la cicatrisation ou guider une optimisation dans le cas contraire dans le but de l'obtenir. Cette stratégie dite « *treat-to-target* » associée à un contrôle serré de l'inflammation impose l'utilisation d'outils non seulement fiables et facilement disponibles mais aussi non invasifs et peu coûteux pour rester acceptables. La calprotectine fécale en association à la CRP a démontré son efficacité dans cette indication mais ne permet pas d'évaluer la localisation ou les complications de la maladie. L'échographie, longtemps délaissée au profit de l'imagerie en coupe, semble répondre à tous ces critères. Il existe néanmoins plusieurs limites. L'évaluation échographique d'un patient obèse est difficile et sera sous optimale. L'utilisation du Doppler peut également être biaisée en cas d'un mauvais réglage des paramètres Doppler, d'un indice de masse corporelle élevé ou d'une profondeur de pénétration > 40 mm. La détection des

complications par échographie est sensible et spécifique, cependant l'étude de l'intestin grêle proximal et du pelvis peut être compliquée du fait de la juxtaposition de nombreuses anses intestinales, d'un bas-fond cœcal en



TAKE HOME MESSAGES

- La modification des objectifs thérapeutiques et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse imposent une réévaluation précoce et répétée des stratégies thérapeutiques.
- L'échographie est une technique non invasive, accessible, peu onéreuse et très bien acceptée par les patients atteints de MICI.
- Un consensus international a finalement retenu les paramètres à évaluer au cours d'une échographie dans la maladie de Crohn : l'épaisseur pariétale, le signal Doppler, les anomalies de la graisse mésentérique, la stratification pariétale, le péristaltisme, la présence d'une complication (fistule, sténose), la présence d'une ulcération, la longueur et la localisation de l'atteinte, la présence d'un épanchement intra-abdominal et d'adénopathies.
- Le paramètre le plus important et le plus sensible à chercher pour évoquer un diagnostic de maladie de Crohn est une augmentation de l'épaisseur d'une paroi intestinale supérieure à 4 mm.
- L'échographie est performante pour évaluer l'activité de la maladie iléale et colique avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 85 % et 91 %.
- La normalisation de l'épaisseur pariétale en échographique était le meilleur marqueur de rémission endoscopique.
- Les modifications échographiques précoces sous traitement en font un atout par rapport à l'endoscopie, avec un possible espoir dans la définition de l'échec thérapeutique ou la nécessité d'une optimisation rapide.
- La sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la détection des fistules sont respectivement de 74 % et 95 %.
- La détection des abcès profonds est difficile en échographie.
- Le principal argument échographique pour le diagnostic de rectocolite hémorragique repose sur une épaisseur de la paroi colique supérieure à 4 mm, avec une exploration des anses grêles, et notamment de la dernière anse iléale, considérée comme normale.
- L'échographie est performante pour évaluer la réponse thérapeutique au cours de la rectocolite hémorragique.

TABLEAU 2 • Avantages de l'échographie intestinale réalisée par le gastroentérologue.

– Facile et rapide à effectuer
– Peut être réalisée au cours d'une consultation
– Aucune préparation n'est requise de la part du patient
– Répétable à l'infini
– Coût faible
– Possibilité d'examiner la totalité de la paroi et les structures extradiigestives
– Examen en temps réel, permettant d'évaluer le péristaltisme
– Aucune irradiation
– Intérêt pédagogique/participation du patient

position pelvienne ou d'une aérogrêlie. Cette technique est opérateur-dépendante, la variabilité inter-observateur peut être importante. La formation des gastroentérologues à l'utilisation de cette imagerie est indispensable. Les scores échographiques pourraient permettre de limiter cette variabilité. Cependant ces scores restent à valider. À noter qu'une étude évaluant la courbe d'apprentissage de l'échographie du tube digestif au cours des MICI est actuellement menée en France.

L'échographie au cours des MICI par les gastroentérologues prenant en charge ces patients peut être envisagée comme un prolongement de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la consultation. L'échographie permet une évaluation objective de l'activité de la maladie en temps réel et accélère les prises de décision thérapeutique. L'échographie peut ainsi améliorer la compréhension de la maladie par les patients et probablement favoriser leur observance [14].

/// Une étude évaluant la courbe d'apprentissage de l'échographie du tube digestif au cours des MICI est actuellement menée en France ///

Conclusion

L'échographie est un outil disponible, peu coûteux et très bien accepté par les patients atteints de MICI (tableau 2). L'échographie est performante pour évaluer l'activité de la maladie en temps réel et pourrait trouver sa place dans la prise en charge à l'heure du « treat-to-target » et du monitoring extensif des patients. Le développement de scores d'activité est en cours de validation dans la MC et la RCH. Des études d'intervention sont attendues avec impatience pour valider la place de l'échographie dans la prise en charge et le suivi des patients.

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Calabrese E, Kucharzik T, Maaser C, *et al.* Real-time Interobserver Agreement in Bowel Ultrasonography for Diagnostic Assessment in Patients With Crohn's Disease: An International Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24(9) : 2001-6.
- 2 • Fraquelli M, Colli A, Casazza G, *et al.* Role of us in detection of crohn disease: Meta-analysis. *Radiology* 2005 ; 236 : 95-101.
- 3 • Panés J, Bouzas R, Chaparro M, *et al.* Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 125-45.
- 4 • Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 3(8) : 548-58.
- 5 • Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, *et al.* Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 (12) : 1385-1391.
- 6 • Novak KL, Nylund K, Maaser C, *et al.* Expert consensus on optimal acquisition and development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: a reliability and inter-rater variability study on intestinal ultrasonography in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2021 ; 15(4) : 609-16.
- 7 • Serafin Z, Bialecki M, Bialecka A, Sconfienza LM, Klopocka M. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 354-62.
- 8 • Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, *et al.* Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 535-542.e2.
- 9 • Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, *et al.* Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1079-87.
- 10 • Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizuete J, García-Martínez E, Jiménez-Restrepo DH. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol* 2013 ; 82 : e525-531.
- 11 • Wilkens R, Hagemann-Madsen RH, Peters DA, *et al.* Validity of Contrast-enhanced Ultrasonography and Dynamic Contrast-enhanced MR Enterography in the Assessment of Transmural Activity and Fibrosis in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 48-56.
- 12 • Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, *et al.* The Role of Ultrasound Elasticity Imaging in Predicting Ileal Fibrosis in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2605-12.
- 13 • Cammarota T, Bresso F, Sarno A, Astegiano M, Macchiarella V, Robotti D. Abdominal pain and bowel dysfunction: the diagnostic role of ultrasonography. *Radiol Med* 2000 ; 100 : 337-42.
- 14 • Rajagopalan A, Sathanathan D, An YK, *et al.* Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease care: Patient perceptions and impact on disease-related knowledge. *JGH Open* 2019 ; 4 : 267-72.

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC



OFFRE DÉCOUVERTE SPÉCIALE CONGRÈS

89^E Journées de l'AFEF, du 29 sept. au 2 octobre 2021

Profitez du congrès pour vous abonner

20%
DE REMISE

10 numéros
par an

26 années
d'archives
en ligne

1 site
internet
et 1
application

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE
Revue officielle de FMC
Volume 28 • Numéro 6 • Juin 2021

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) Fédération Française de Coloproctologie (FFCD) Association Française d'Endoscopie Digestive (AFED) Club Français du Pancréas (CFP)

ÉDITORIAL
COVID-19 : le lourd tribut des malades du foie ?

MINI-REVUES
• Toxicité hépatique des inhibiteurs multikinases
• Échographie et MICI
• Comment évaluer la maladie hémorroïdaire ?
• Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique
• Cancer du pancréas, mutations BRCA 1/2 et inhibiteurs de PARP
• Traitements intra-artériels des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines
• Lésion splénique au cours d'une coloscopie
• Prise en charge des maladies liées au gluten
• Les anti-TNF dans les MICI : peut-on mieux faire ?

BRÈVE D'HISTOIRE
Le jour où je suis devenu Interne des Hôpitaux de Paris... et gastroentérologue

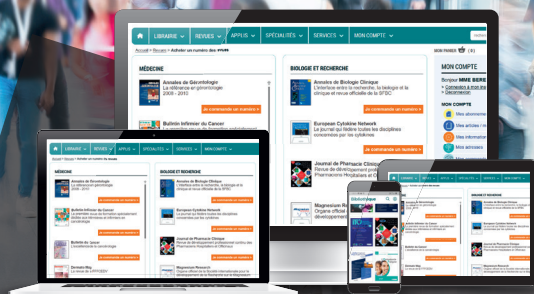
INFOS-PRO
L'accréditation en équipes : un programme qualité et sécurité pour des gastroentérologues proposé par des gastroentérologues...

John Libbey Eurotext
ISSN 2115-5800
Prix de vente : 32 euros

LA REVUE INDISPENSABLE À VOTRE PRATIQUE

- > Des offres papier et digitales, c'est vous qui choisissez
- > 20 % de remise sur votre abonnement* avec le code : CONGAFEF21

➔ JE M'ABONNE



ACCÉDEZ À VOTRE REVUE À TOUT MOMENT,
OÙ QUE VOUS SOYEZ.

Le site www.jle.com et l'application Kiosque John Libbey (ici)

John Libbey
Eurotext

SUIVEZ-NOUS



*Offre valable du 29 sept. au 12 octobre 2021, uniquement sur les tarifs particuliers et institutionnels disponibles sur le site www.jle.com



Comment évaluer la maladie hémorroïdaire ? Clinique, scores de symptômes et impact sur le choix du traitement. . .

How to evaluate hemorrhoidal disease? Clinical evaluation, symptom scores and impact on the choice of treatment. . .

Amine Alam
Nadia Fathallah
Vincent de Parades

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph,
Service de proctologie médico-
chirurgicale, 185, rue Raymond
Losserand, 75014 Paris

@ Correspondance : A. Alam
aalam@ghpsj.fr

▼ Résumé

La maladie hémorroïdaire est une maladie fréquente ayant une expression clinique variée. Ses symptômes ne sont pas spécifiques et l'examen clinique est essentiel afin d'éliminer d'autres diagnostics différentiels. De plus, il n'existe pas de parallélisme entre l'importance de la maladie anatomique et les symptômes hémorroïdaires. Plusieurs classifications ont été proposées afin d'évaluer la sévérité de la maladie hémorroïdaire, guider le traitement et apprécier son efficacité. La plus connue et utilisée est celle de Goligher mais ne permet d'évaluer que le prolapsus. Plusieurs autres scores plus composites prenant en compte la maladie hémorroïdaire dans sa globalité (saignement, douleur, qualité de vie, etc.) sont récemment disponibles mais leur utilisation reste limitée au quotidien. De ce fait, la classification idéale qui vise à guider de manière précise le traitement n'existe pas encore.

▼ Abstract

Haemorrhoidal disease is a very frequent pathology with a varied clinical presentation. Its symptoms are not specific and the clinical exam is essential in order to rule out other differential diagnoses. Moreover, there is no parallelism between the importance of the anatomical pathology and the haemorrhoidal symptoms. Several classifications have been proposed to evaluate the severity of the haemorrhoidal disease, guide its treatment and evaluate its efficacy. The most commonly used is the Goligher's Classification which only evaluates prolapse. Other scores are more composite and take in consideration this disease in its globality (bleeding, pain, quality of life, etc.). They were recently available and their use remains limited. Therefore, the ideal classification aiming to precisely guide the treatment does not exist yet. . .

• **Key words:** hemorrhoids, scores, prolapse, bleeding

Pour citer cet article : Alam A, Fathallah N, de Parades V. Comment évaluer la maladie hémorroïdaire ? Clinique, scores de symptômes et impact sur le choix du traitement. . . Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 714-724. doi : 10.1684/hpg.2021.2188

Abréviations

SPHC	<i>Single Pile Hemorroid Classification</i>
PSS	<i>Proctological Symptom Scale</i>
HDSS	<i>Haemorrhoidal Disease Symptom Score</i>

Introduction

Les hémorroïdes sont des coussins vasculaires situés dans le canal anal qui contribuent dans environ 15 à 20 % à la pression de repos et à la fermeture du canal anal [1]. Elles deviennent « maladie » quand elles sont symptomatiques. La maladie hémorroïdaire est l'affection proctologique la plus fréquente [2]. Aux États-Unis, on estime que plus de 50 % de la population âgée de plus de 50 ans a déjà vécu un problème hémorroïdaire [3]. Malgré son caractère bénin, elle altère de manière significative la qualité de vie et constitue un motif de consultation fréquent et transversal qui concerne aussi bien la médecine générale que la gastroentérologie, la proctologie et la chirurgie digestive. En dépit de sa fréquence, la littérature est pauvre et son épidémiologie ainsi que son étiopathogénie ne sont pas clairement identifiées. Sa présentation clinique est d'autant plus variée qu'elle est soumise à la subjectivité des patients [4]. Ainsi, quelques classifications hémorroïdaires anatomiques, symptomatiques et de qualité de vie permettent d'évaluer de manière plus objective la sévérité de la maladie hémorroïdaire pour pouvoir proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

/// Aux États-Unis, on estime que plus de 50 % de la population âgée de plus de 50 ans a déjà vécu un problème hémorroïdaire ///

Présentation clinique

Données de l'interrogatoire

Les symptômes de la maladie hémorroïdaire sont dominés par le saignement qui est souvent une source d'inquiétude du cancer colorectal et amène à des demandes de consultation rapide. En dehors des saignements, les patients peuvent se plaindre de prolapsus, de boule anale, de douleurs, de gêne, de sensation de pesanteur anale, de suintements et de prurit anal [5]. L'interrogatoire doit pouvoir recueillir l'intensité et l'ancienneté des plaintes, les antécédents et les traitements du patient et les possibles facteurs déclenchants ou favorisants. La présence d'un trouble inné de la crase sanguine ou d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant est importante à noter car elle peut favoriser les saignements. Les troubles du transit et notamment la constipation sont souvent considérés comme des facteurs déclenchants des poussées [6]. Chez les femmes, la grossesse et le post-partum sont souvent un point de

départ de la maladie hémorroïdaire. Une histoire familiale de maladie hémorroïdaire est souvent trouvée dans les cas les plus sévères [7]. L'impact des habitudes défécatrices, alimentaires, d'une activité sportive intense, de la position assise prolongée, du surpoids, du stress, etc. est plus discutable [5]. L'interrogatoire doit pouvoir également recueillir d'autres signes cliniques qui peuvent orienter vers d'autres diagnostics différentiels (tableau 1). Enfin, il est important de noter les troubles de la continence anale notamment chez les personnes âgées et les pratiques sexuelles anales car cela peut impacter la décision thérapeutique [5].

Le saignement hémorroïdaire est le symptôme le plus fréquent (> 90 % des cas) [8]. Il est typiquement fait de sang rouge vif rythmé par la défécation. Parfois, quand il s'associe à un prolapsus significatif, le saignement est noté plutôt à l'essuyage ou peut tâcher les sous-vêtements. Son abondance est variable, de la simple trace au saignement goutte à goutte éclaboussant la cuvette (figure 1). Un saignement abondant et journalier peut entraîner une anémie microcytaire ferriprive chronique. Le saignement est le plus souvent indolore et provient des hémorroïdes internes. Mais, il peut être secondaire à une ulcération avec évacuation spontanée d'une thrombose hémorroïdaire (figure 2) et dans ce cas particulier, la douleur domine le tableau clinique.

/// Les symptômes de la maladie hémorroïdaire sont dominés par le saignement qui est souvent une source d'inquiétude du cancer colorectal ///

Le prolapsus est également fréquent en cas de maladie hémorroïdaire (environ la moitié des patients) [8]. On distingue le prolapsus hémorroïdaire simple par protrusion exclusive des paquets hémorroïdaires (figure 3) et le prolapsus muco-hémorroïdaire par protrusion des paquets associée à un prolapsus de la muqueuse/sous-muqueuse rectale (figure 4). Le prolapsus peut être réductible spontanément ou par manœuvre digitale. Il peut être également irréductible. L'examen clinique est dans ce cas essentiel car une marisque hypertrophique peut être considérée par le patient comme une hémorroïde permanente qui ne se réduit pas. L'utilisation par les patients de smartphones peut aider le praticien à mieux évaluer le prolapsus notamment quand l'examen clinique se fait en dehors de la « crise » ou quand le patient trouve des difficultés à pousser lors de l'examen clinique.

La maladie hémorroïdaire est indolore contrairement aux idées reçues. Cependant, les patients peuvent ressentir une gêne ou des brûlures anales en cas de poussée congestive avec inflammation des paquets hémorroïdaires. La présence d'une douleur anale évoque souvent une complication thrombotique externe (la plus fréquente) ou interne et doit faire systématiquement chercher d'autres maladies ano-rectales douloureuses comme un abcès, une fissure ou un carcinome.

TABLEAU 1 • Diagnostics différentiels devant des rectorragies (d'après [6]).

Présentation des rectorragies	Éléments associés	Diagnostic différentiel
Sang frais	Peut être douloureux	Hémorroïdes externes
Sang frais	Rarement douloureux	Hémorroïdes internes
Sang frais	Incontinence fécale, salissures, émission de mucus	Prolapsus rectal (complet/partiel/muqueux)
Sang frais/digéré	Trouble du transit récent Suintements muqueux	Polype rectal
Sang frais/digéré	Trouble du transit récent Suintements muqueux, perte de poids, signes cliniques d'anémie, douleurs	Carcinome anal ou colorectal
Sang frais	Douleur à la défécation	Fissure anale
Sang frais (rarement)	Écoulement, douleur, antécédent d'abcès	Fistule anale
Antécédent de rectorragies	Prurit, boule anale, gêne	Marisque externe
Sang frais	Symptômes de cirrhose, hypertension portale	Varices rectales
Sang frais/digéré	Diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, asthénie, perte de poids, fièvre	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Sang frais (rarement)	Prurit, boules anales, suintement	Condylomes acuminés
Sang frais/digéré abondant	Douleurs abdominales ±	Hémorragie diverticulaire
Sang frais/digéré	Signes cliniques d'anémie (faiblesse, fatigue, dyspnée, etc.)	Angiodysplasies coliques
Sang frais/mucus	Douleurs rectales, syndrome rectal, fièvre	Infections sexuellement transmissibles
Sang frais/digéré	Douleur, pratiques sexuelles traumatiques, contexte psychiatrique	Causes traumatiques Causes iatrogènes



Figure 1 • Hémorroïdes internes hémorragiques.

Les suintements sont secondaires au prolapsus hémorroïdaire. Elles engendrent des difficultés à l'essayage et une salissure des sous-vêtements qui impactent de manière significative la qualité de vie.

Le prurit anal peut être secondaire à l'humidité et à la macération anale provoquées par les suintements mais également parfois aux poussées congestives.

Données de l'examen proctologique

L'examen proctologique permet de confirmer que les symptômes ressentis par le patient sont bien corrélés à une maladie hémorroïdaire qu'il convient alors d'en évaluer l'importance. Il permet également d'éliminer d'autres diagnostics différentiels. L'examen proctologique peut être réalisé en « genu pectoral » ou en décubitus latéral gauche [9]. Il comporte une inspection de la marge anale, un toucher ano-rectal et une anoscopie. Une explication des différentes étapes de cet examen permet de mettre le patient à l'aise et d'obtenir sa coopération.

/// L'examen proctologique comporte une inspection de la marge anale, un toucher ano-rectal et une anoscopie ///



Figure 2 • Polythrombose hémorroïdaire sphacélée.

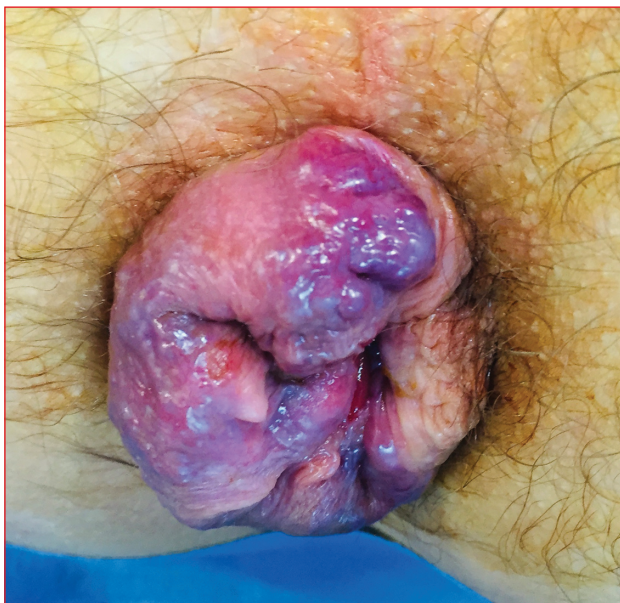


Figure 3 • Prolapsus hémorroïdaire.

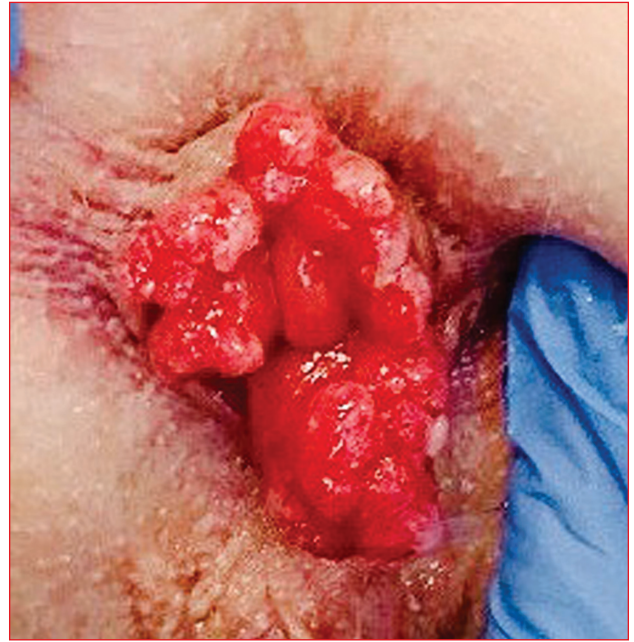


Figure 4 • Prolapsus muco-hémorroïdaire circonférentiel et lichénifié.

L'inspection de la marge anale se fait tout d'abord au repos et permet de noter la présence de complication thrombotique, de marisques le plus souvent séquellaires d'anciennes poussées, de préciser leur taille et leur localisation et de noter la présence de suintements muqueux ou sanguinolents au niveau de la marge anale. La poussée permet d'évaluer le degré de prolapsus bien que cette étape ne soit pas toujours concluante car les patients sont souvent stressés par l'examen proctologique et ont souvent du mal à se détendre.

Le toucher ano-rectal a un faible apport diagnostique en cas de maladie hémorroïdaire mais peut percevoir une grosse papille hypertrophique ou ce qu'on appelle aussi un « polype fibro-épithélial hémorroïdaire » intra-canaulaire mais surtout d'éliminer une lésion indurée suspecte. Le toucher ano-rectal permet également d'apprécier la fonctionnalité du canal anal (tonus de repos et contraction volontaire) surtout si le patient se plaint de suintements pouvant orienter vers un prolapsus hémorroïdaire voire muco-hémorroïdaire mais également vers une insuffisance sphinctérienne [10].

/// Le toucher ano-rectal a un faible apport diagnostique en cas de maladie hémorroïdaire ///

L'anuscopie permet d'apprécier la taille des hémorroïdaires internes, leur caractère congestif, hémorragique et lichénifié en faveur d'un prolapsus quotidien. Il permet de visualiser d'éventuelles papilles hypertrophiques associées. Il permet également d'apprécier visuellement le degré de prolapsus en demandant au patient de pousser. Ceci peut

par exemple aider à estimer la faisabilité d'une ligature élastique hémorroïdaire. L'anuscopie nous permet également de voir le bas rectum et d'éliminer la présence de rectite ou d'une lésion tumorale distale.

/// L'évaluation de la maladie hémorroïdaire interne se fait par anoscopie ///

Place de l'endoscopie

Une exploration endoscopique n'est pas nécessaire en cas de saignements hémorroïdaires typiques avec un examen proctologique qui montre un tissu hémorroïdaire pathologique chez une personne jeune. Cependant, à partir de 45 ans, une coloscopie doit être systématiquement proposée [11]. Naturellement, en cas de saignements non typiques abondants, caillotés, mélangés avec des selles ou faits de sang digéré, une coloscopie voire même une fibroscopie gastrique doivent être pratiquées. L'association à des douleurs rectales, abdominales, troubles du transit, émissions glairo-sanglantes, perte de poids, anémie, syndrome inflammatoire biologique et à des antécédents familiaux de cancer colorectal à un âge jeune doit faire proposer une exploration endoscopique (coloscopie ± fibroscopie gastrique). Une rectosigmoïdoscopie peut être proposée chez les patients de moins de 45 ans en cas de rectorragies de sang rouge vif avec un examen proctologique non concluant [11] (tableau 2).

/// À partir de 45 ans, une coloscopie doit être systématiquement proposée même en cas de saignements d'allure canalaire ///

Classifications et impact sur le choix du traitement

La classification des hémorroïdes est un sujet de controverse et on n'a jusqu'à ce jour aucun « gold standard », en dehors de la classification historique de Goligher qui a

TABLEAU 2 • Indications d'une exploration endoscopique devant un saignement d'allure ano-rectal (d'après [11]).

Âge supérieur à 45 ans
Rectorragies abondantes, mélangées avec les selles, méléna
Douleurs rectales et/ou abdominales
Troubles du transit
Émissions glairo-sanglantes
Perte de poids
Anémie
Syndrome inflammatoire biologique
Antécédents familiaux de cancer colorectal à un âge jeune

cependant beaucoup de limites. On se propose de décrire ci-dessous les plus utilisées et/ou les plus pertinentes.

On distingue deux types de classifications : anatomiques et symptomatiques.

Classifications anatomiques

Ces classifications ont l'inconvénient d'être seulement descriptives et ne rapportent pas l'impact des anomalies observées sur la qualité de vie. Or, on sait que dans le cas particulier de la maladie hémorroïdaire, les symptômes sont faiblement corrélés au degré d'anomalies anatomiques [12]. Ces classifications sont de ce fait insuffisantes pour pouvoir faire un choix thérapeutique mais également pour apprécier son efficacité [12].

/// Toutes les classifications anatomiques exclusives sont limitées par la faible corrélation entre les anomalies anatomiques observées, les symptômes des patients et leur qualité de vie ///

La classification de Goligher est la plus connue et la plus utilisée [13]. Elle ne décrit que les hémorroïdes internes en quatre stades (tableau 3) [14]. Les hémorroïdes de grade I symptomatiques relèvent d'un traitement médical associant topiques et régulateurs de transit [15]. La régularisation du transit permet de traiter la poussée mais également d'éviter la récurrence [15]. Les hémorroïdes de grade II et III peuvent bénéficier d'un traitement médical mais également instrumental (ligature élastique, photocoagulation infrarouge, sclérothérapie, cryothérapie) [16]. En cas d'échec ou de souhait d'une solution plus efficace ou plus radicale, une technique chirurgicale mini-invasive (ligatures sous contrôle Doppler avec mucopexie, anopexie de Longo, radiofréquence hémorroïdaire, hémorroïdoplastie au laser) ou une hémorroïdectomie Milligan et Morgan peuvent être proposées. L'essai Hubble contrôlé randomisé comparant l'efficacité des ligatures élastiques aux ligatures doppler ± mucopexie a montré la supériorité de ces dernières (30 % versus 49 % de récurrence) au prix d'un coût plus élevé et d'un taux plus important de complications sérieuses (7 % versus 1 %) [17]. Le prolapsus de grade IV relève plutôt d'une hémorroïdectomie même si certains auteurs ont rapporté l'efficacité des ligatures Doppler avec mucopexie [18, 19] (figure 5).

TABLEAU 3 • Classification de Goligher (d'après [14]).

Grade	Clinique
I	Absence de prolapsus
II	Prolapsus réductible spontanément
III	Prolapsus réductible manuellement
IV	Prolapsus permanent et irréductible

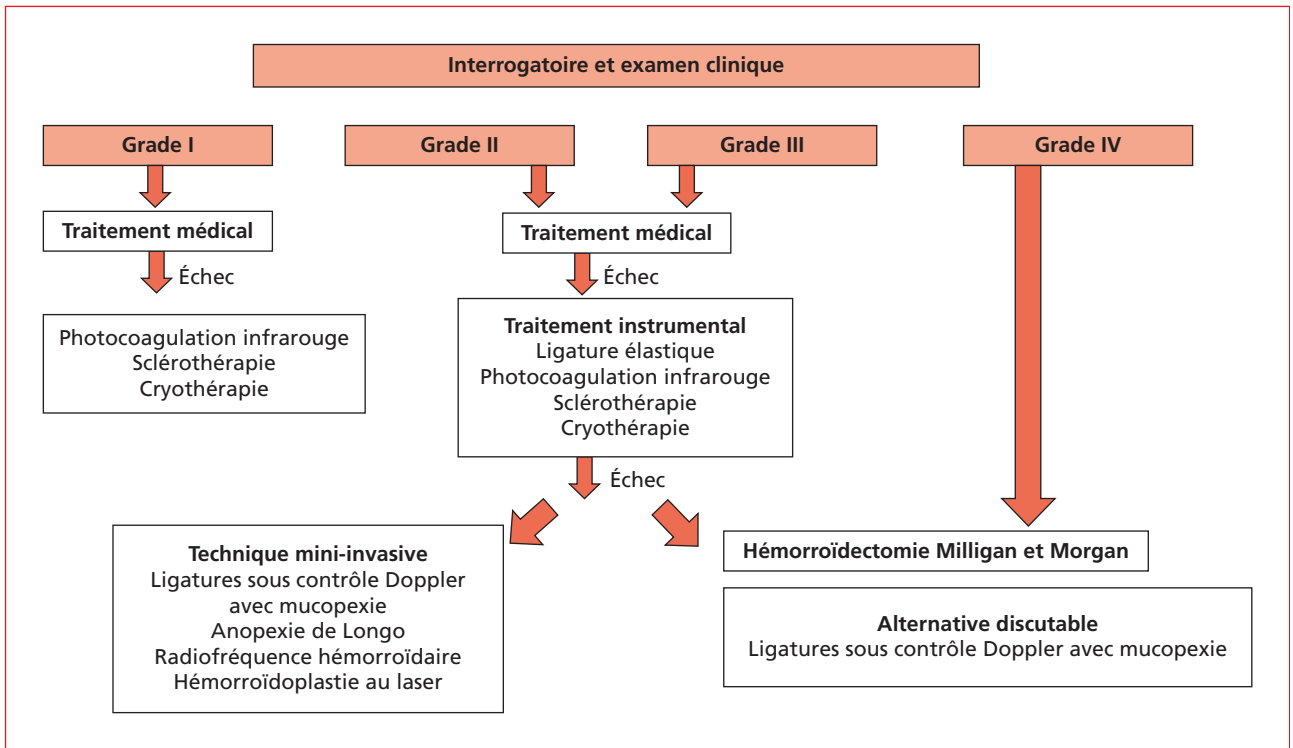


Figure 5 • Proposition de prise en charge thérapeutique selon le score de Goligher.

/// **La classification de Goligher est la plus connue et la plus utilisée** ///

/// **Le prolapsus de grade IV relève plutôt d'une hémorroïdectomie** ///

Une deuxième classification permet de décrire la localisation des hémorroïdes symptomatiques par rapport aux paquets hémorroïdaires anatomiques classiques : latéral gauche, antéro-droit et postéro-droit. Elles sont considérées comme primaires quand elles sont localisées au niveau d'un ou des paquets classiques, secondaires quand elles sont localisées entre les paquets classiques, ou circonférentielles. Cette classification n'oriente pas la prise en charge mais on peut imaginer que la présence d'une maladie hémorroïdaire circonférentielle symptomatique nécessite une prise en charge chirurgicale plutôt que médico-instrumentale [20].

Une troisième classification se basant sur la localisation hémorroïdaire par rapport à la ligne pectinée distingue trois types de maladie hémorroïdaire : interne exclusive, externe exclusive et mixte [21]. La maladie hémorroïdaire interne exclusive relève du traitement médical, instrumental, chirurgical mini-invasif voire de l'hémorroïdectomie selon sa sévérité. La maladie hémorroïdaire externe exclusive relève du traitement médical en cas

de poussée aiguë thrombotique sinon de l'hémorroïdectomie. La maladie hémorroïdaire mixte peut nécessiter selon sa sévérité un traitement médico-instrumental ou une hémorroïdectomie, la chirurgie mini-invasive a peu de place dans ce cas particulier.

/// **La maladie hémorroïdaire interne exclusive peut bénéficier d'une chirurgie mini-invasive contrairement à la maladie hémorroïdaire externe exclusive ou mixte** ///

Enfin, la classification SPHC (*Single Pile Hemorroid Classification*) a été comparée à la classification de Goligher sur une série de 197 patients consécutifs [22]. La SPHC prend en considération quatre items : le nombre de paquets hémorroïdaires pathologiques (N), les caractéristiques de chaque paquet hémorroïdaire interne et externe en tenant compte de la présence de papilles hypertrophiques fibreuses (F), la présence d'une éversion de la ligne pectinée au repos ou d'une congestion d'un paquet hémorroïdaire externe (E), et la présence de marisques mal tolérées (S). Cette étude comparative a montré que cette nouvelle classification SPHC était plus pertinente pour décrire et comparer les patients ayant une maladie hémorroïdaire. Elle pourra jouer un rôle dans le choix de la meilleure attitude thérapeutique et doit faire l'objet d'autres études prospectives dans ce sens.

Cependant, son utilisation en pratique courante paraît difficile vu son caractère descriptif « très » détaillé.

/// La classification anatomique SPHC paraît difficile à utiliser en pratique courante vu son caractère descriptif « très » détaillé ///

Classifications symptomatiques

Il est de nos jours clairement admis que l'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans le cadre d'une maladie aussi bénigne que les hémorroïdes nécessite la détermi-

nation des attentes du patient mais également l'appréciation précise de ses symptômes et de leur impact sur sa qualité de vie [23]. Par conséquent, plusieurs nouvelles autres classifications se sont développées. Elles ont l'avantage d'être plus complètes mais également plus complexes et sont alors plus contraignantes à utiliser au quotidien.

/// Les classifications symptomatiques sont probablement plus adaptées pour évaluer la maladie hémorroïdaire que les classifications anatomiques exclusives ///

TABLEAU 4 • Sodergren Hemorrhoid Symptom Severity Score (d'après [24]).

Élimination d'une autre maladie ? Rectorragies décrites par le patient ? Faire le questionnaire uniquement si la réponse est OUI pour les deux précédentes questions À quelle fréquence avez-vous eu l'un des symptômes suivants au niveau ou autour de votre anus au cours du dernier mois ?			
Symptômes			Score
Quelle est la gravité de vos démangeaisons ou de votre irritation ? (encercler un chiffre de 1 à 5)	0	Pas de symptôme	0
	1	Léger/Ne me dérange pas	0
	2		0
	3	Modérément gênant	0
	4		4
	5	Sévère	4
Quelle est la sévérité de votre douleur ou de votre gêne au repos ? (encercler un chiffre de 1 à 5)	0	Pas de symptôme	0
	1	Léger/Ne me dérange pas	0
	2		0
	3	Modérément gênant	3
	4		3
	5	Sévère	3
Quelle est la gravité de votre douleur ou de votre gêne à la défécation ? (encercler un chiffre de 1 à 5)	0	Pas de symptôme	0
	1	Léger/Ne me dérange pas	0
	2		0
	3	Modérément gênant	0
	4		3
	5	Sévère	3
À quelle fréquence avez-vous ressenti une boule au niveau de l'anus ? (prolapsus) (encercler un chiffre de 1 à 5)	0	Jamais	0
	1	Moins d'une fois par mois	0
	2	Plus d'une fois par mois	0
	3	Plus d'une fois par semaine	0
	4	Tous les jours	4
			Score final 0-14

Le *Sodergren Hemorrhoid Symptom Severity Score* a été développé et validé en 2015 (*tableau 4*) [24]. Il permet d'évaluer le prurit, la douleur et le prolapsus, mais ne décrit pas les saignements alors qu'il s'agit du motif de consultation le plus fréquent. Le score total varie de 0 à 14 selon la sévérité des symptômes. Les auteurs suggèrent la valeur *cut-off* de 5 comme corrélée à la nécessité d'une prise en charge chirurgicale. D'autres études sont probablement nécessaires pour confirmer la validité externe de ce score.

La valeur cut-off de 5 du Sodergren Hemorrhoid Symptom Severity Score est corrélée à la nécessité d'une prise en charge chirurgicale

Le *Kraemer Proctological Symptom Scale Score* ou « PSS score » a été proposé par Kraemer *et al.* en 2015 (*figure 6*) [25]. Il évalue quatre symptômes de la maladie hémorroïdaire : douleur, prurit/irritation, suintement et saignement. L'échelle visuelle analogique a été utilisée pour quantifier les symptômes (score 1-10). Ce score a l'avantage de sa simplicité et de sa sensibilité pour évaluer l'efficacité thérapeutique. Cependant, il a l'inconvénient de ne pas prendre en considération le prolapsus et n'aide pas à faire un choix thérapeutique. De plus, d'autres études sont probablement nécessaires afin de le valider à plus large échelle avant de l'inclure dans notre pratique courante.

Le Kraemer Proctological Symptom Scale Score évalue quatre symptômes de la maladie hémorroïdaire : douleur, prurit/irritation, suintement et saignement mais ne tient pas compte du prolapsus

Le score français *Burden Hémoro-Fiss QOL* validé sur 256 patients souffrant de maladie hémorroïdaire et de fissure anale permet d'évaluer l'impact de ces deux maladies sur la qualité de vie des patients. Il est constitué de 23 items étudiant l'impact physique, l'impact psychologique, la gêne lors de la défécation et la sexualité. Ce score manque de spécificité et est difficile à utiliser au quotidien en raison de sa longueur. Il n'oriente par ailleurs pas la prise en charge thérapeutique mais pourrait servir de support pour évaluer l'efficacité thérapeutique [26].

Le score français Burden Hémoro-Fiss QOL est un bon support pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant de maladie hémorroïdaire mais manque de spécificité

Le HDSS, *Haemorrhoidal Disease Symptom Score*, a été utilisé une première fois dans un essai contrôlé randomisé comparant l'anopexie de Longo et l'hémorroïdectomie [27] puis une seconde fois sous le nom de HSS (*Haemorrhoid Severity Score*) dans l'essai contrôlé randomisé Hubble comparant la ligature élastique et les ligatures sous contrôle doppler [17]. Ce même score HDSS a été étudié par la suite par une équipe danoise [28] pour confirmer sa validité et sa sensibilité à l'effet du traitement en l'associant au SHS_{HD} (*Short Health Scale_{HD}*) qui est un score de qualité de vie spécifique (HD : *Hemorrhoidal Disease*) tenant compte de quatre items : le poids des symptômes hémorroïdaires, l'état fonctionnel, les inquiétudes spécifiques à la maladie, et le bien-être général (*figure 7*). Le HDSS a l'avantage de tenir compte du caractère polysymptomatique de la maladie hémorroïdaire (douleur, prurit, saignement, suintement et prolapsus en cinq niveaux de sévérité) et d'avoir été validé sur plusieurs populations différentes

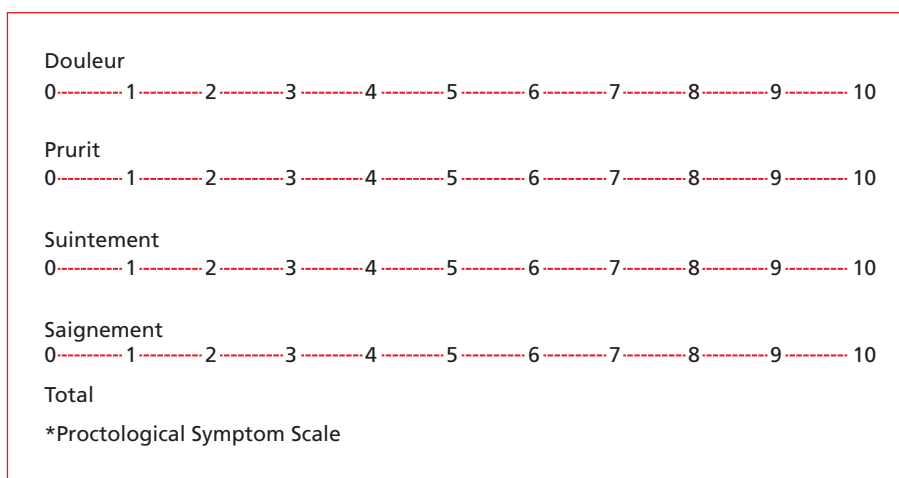


Figure 6 • Score PSS (d'après [25]).

Hemorrhoidal Disease Symptom Score

Les questions suivantes concernent les symptômes reliés à la maladie hémorroïdaire. Vos réponses doivent refléter vos symptômes pendant les 3 derniers mois (1 réponse par question)

1. À quelle fréquence sentez-vous une douleur causée par vos hémorroïdes ?
 Jamais Moins qu'une fois par mois Moins qu'une fois par semaine 1-6 fois/semaine Tous les jours
2. À quelle fréquence sentez-vous un prurit ou un inconfort au niveau de l'anus ?
 Jamais Moins qu'une fois par mois Moins qu'une fois par semaine 1-6 fois/semaine Tous les jours
3. À quelle fréquence saignez-vous lors du passage des selles ?
 Jamais Moins qu'une fois par mois Moins qu'une fois par semaine 1-6 fois/semaine Tous les jours
4. À quelle fréquence salissez-vous les sous-vêtements (suintement provenant de l'anus) ?
 Jamais Moins qu'une fois par mois Moins qu'une fois par semaine 1-6 fois/semaine Tous les jours
5. À quelle fréquence sentez-vous une hémorroïde gonflée ou qui se prolabe ?
 Jamais Moins qu'une fois par mois Moins qu'une fois par semaine 1-6 fois/semaine Tous les jours

SHS_{HD}

Les questions suivantes concernent le retentissement sur votre qualité de vie quotidienne de vos symptômes reliés à la pathologie hémorroïdaire (1 réponse par question)

1. De votre point de vue, quel est le degré de sévérité de vos symptômes reliés aux hémorroïdes ? Évaluez la sévérité de vos symptômes selon une échelle allant de 1 à 7, avec 1 « pas de symptômes » et 7 « symptômes sévères ».

Pas de symptômes	Symptômes sévères
1 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>
2 <input type="checkbox"/>	
3 <input type="checkbox"/>	
4 <input type="checkbox"/>	
5 <input type="checkbox"/>	
6 <input type="checkbox"/>	
2. Vos symptômes interfèrent-ils avec vos activités quotidiennes ? Répondez selon une échelle allant de 1 à 7, avec 1 « pas du tout » et 7 « altèrent significativement »

Pas du tout	Altèrent significativement
1 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>
2 <input type="checkbox"/>	
3 <input type="checkbox"/>	
4 <input type="checkbox"/>	
5 <input type="checkbox"/>	
6 <input type="checkbox"/>	
3. Vos symptômes vous inquiètent-ils beaucoup ? Répondez selon une échelle allant de 1 à 7, avec 1 « pas d'inquiétude » et 7 « inquiétude en continu »

Pas d'inquiétude	Inquiétude en continu
1 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>
2 <input type="checkbox"/>	
3 <input type="checkbox"/>	
4 <input type="checkbox"/>	
5 <input type="checkbox"/>	
6 <input type="checkbox"/>	
4. Comment est votre sentiment de bien-être général ? Répondez selon une échelle allant de 1 à 7, avec 1 « très bien » et 7 « très mauvais »

Très bien	Très mauvais
1 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>
2 <input type="checkbox"/>	
3 <input type="checkbox"/>	
4 <input type="checkbox"/>	
5 <input type="checkbox"/>	
6 <input type="checkbox"/>	

Figure 7 • HSDD et SHS_{HD} (d'après [28]).

et sur un nombre conséquent de patients [29]. Il est capable de prédire l'indication chirurgicale et est sensible aux effets du traitement [29]. Cependant, il ne permet d'évaluer que la fréquence des symptômes et non pas leur sévérité ce qui limite sa corrélation avec la qualité de vie, à moins de rajouter un score comme le SHS_{HD} pour améliorer l'appréciation globale de la satisfaction du patient. De plus, aucun seuil n'a été

clairement défini permettant de conclure à une « guérison ».

/// Le HDSS (Haemorrhoidal Disease Symptom Score) a l'avantage de tenir compte du caractère polysymptomatique de la maladie hémorroïdaire ///

TABLEAU 5 • Classification de Lunniss *et al.* (d'après [20]).

Stade	Morphologie	Présentation principale	Éléments associés	Confirmation visuelle liée à la taille	Début des symptômes	Prise en charge
Sans prolapsus						
0	Paquets hémorroïdaires	Saignement rare, pas de prolapsus	RAS	Pas d'augmentation	Dès la naissance	Diète/hygiène de vie/traitement par sclérothérapie ou CIR si échec
1	Petites hémorroïdes	Saignement intermittent, pas de prolapsus	RAS	Discrète augmentation de la taille à l'anuscopie	Adolescence	Sclérothérapie/ CIR/ligature élastique si échec
Avec prolapsus						
2	Hémorroïdes intermédiaires	Prolapsus réduit spontanément, saignement fréquent et parfois profus	Prurit, marisques rares	Augmentation modérée de la taille. Prolapsus lors de l'effort de poussée	Adultes (30+)	Ligature élastique/ chirurgie si échec
3	Hémorroïdes larges	Prolapsus manuellement réductible, saignement fréquent et souvent profus	Prurit, inconfort, marisques fréquentes	Augmentation majeure de la taille, souvent circonférentielle. Prolapsus facile et nécessité fréquente de réduction	Âge moyen (40+)	Chirurgie
4	Hémorroïdes très larges	Prolapsus permanent et irréductible, saignement profus avec salissure des sous-vêtements	Douleur, prurit, suintements, plusieurs marisques, complications	Augmentation majeure de la taille avec parfois plus que 3 paquets prolapsés	Âge moyen et âge avancé	Chirurgie (parfois techniques mini-invasives)

RAS : rien à signaler, CIR : coagulation infrarouge.

/// Associé au score de qualité de vie SHS_{HD}, le score HDSS il permet également d'évaluer de manière spécifique la qualité de vie des patients ///

Enfin, la classification de Lunniss *et al.* (*tableau 5*) [20] est probablement la plus détaillée et la plus complète, tient compte du prolapsus, des saignements, de la présence d'une maladie hémorroïdaire externe mais également de l'âge du patient. Elle propose également pour chaque stade de sévérité une prise en charge thérapeutique adaptée. Cependant, elle n'est pas intuitive et est difficile à utiliser au quotidien. Elle ne prend pas par ailleurs en considération l'impact des symptômes rapportés par le patient sur sa qualité de vie, ce qui peut créer un gap entre l'option thérapeutique proposée par ce score et l'attente du patient.

/// La classification de Lunniss propose pour chaque stade de sévérité de la maladie

hémorroïdaire une prise en charge thérapeutique adaptée ///

Conclusion

La maladie hémorroïdaire est une maladie fréquente et bénigne. Son tableau clinique est souvent dominé par les saignements et le prolapsus. L'examen clinique permet d'apprécier sa sévérité anatomique mais également d'éliminer d'autres diagnostics différentiels. Plusieurs scores et classifications anatomiques et symptomatiques sont actuellement disponibles pour aider les praticiens à choisir la meilleure option thérapeutique et d'évaluer l'efficacité du traitement instauré. En l'absence de gold standard, la classification historique de Goligher reste la plus utilisée malgré ses limites. Il semble cependant que la classification la plus pertinente est celle qui associe une description anatomique et fonctionnelle avec une approche thérapeutique adaptée à chaque stade de sévérité (comme celle de Lunniss).



TAKE HOME MESSAGES

- L'interrogatoire permet de suspecter la maladie hémorroïdaire et son type (interne et/ou externe), d'apprécier son impact sur la qualité de vie, et d'identifier ses facteurs déclenchants ou favorisants.
- L'examen clinique permet de confirmer le diagnostic de maladie hémorroïdaire, d'en apprécier la sévérité anatomique mais également d'éliminer des diagnostics différentiels parfois graves.
- Une coloscopie n'est pas nécessaire pour faire le diagnostic de maladie hémorroïdaire mais elle reste incontournable pour les patients âgés de plus de 45 ans, pour les patients ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal jeune, un saignement non typique, des émissions glairo-sanglantes, des douleurs abdominales ou rectales, une perte de poids, une anémie, un syndrome inflammatoire biologique, etc.
- Il existe parfois un gap entre la sévérité anatomique de la maladie hémorroïdaire, ses symptômes et son impact sur la qualité de vie qui complique la prise en charge thérapeutique et amène à un traitement personnalisé pour chaque patient.
- Plusieurs classifications et scores sont disponibles pour apprécier la sévérité de la maladie hémorroïdaire mais également pour guider la prise en charge thérapeutique. Toutefois et malgré ses limites, la classification de Goligher reste la plus diffusée et utilisée en pratique quotidienne.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Lestar B, Penninckx F, Kerremans R. The composition of anal basal pressure. *An in vivo and in vitro study in man. Int J Colorectal Dis* 1989 ; 4 : 118-22.

2 • Fathallah N, Blanchard P, Cellier C, Marty O, de Parades V. Which are the main cause of lower gastrointestinal bleedings in specialized proctology consultation? *Press Med* 2015 ; 44 : 536-7.

3 • Gencosmanoglu R, Şad O, Koç D, Inceoglu R. Hemorrhoidectomy: Open or Closed Technique? *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 70-5.

4 • Cintron J, Abcarian AM, Abcarian H, Makiewicz C, Brand MI. Complications of Anorectal Surgery: Prevention and Management. *Cham: Springer International Publishing* 2017 ; ; 61-108.

5 • **Lorenzo-Rivero S. Hemorrhoids: diagnosis and current management. *Am Surg* 2009 ; 75 : 635-42.**

6 • **Garg H, Singh S, Bal K. Approach to the diagnosis of anorectal disorders. *J IMSA* 2011 ; 24 : 89-90.**

7 • Brondel H, Gondran M. Facteurs prédisposants liés à l'hérédité et à la profession dans la maladie hémorroïdaire. *Arch Franc Malad l'Appar Dig* 1976 ; 65 : 541-50.

8 • van Tol RR, van Zwietering E, Kleijnen J, et al. Towards a core outcome set for hemorrhoidal disease-a systematic review of outcomes reported in literature. *Int J Colorectal Dis* 2018 ; 33 : 849-56.

9 • Kuehn HG, Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Relationship between anal symptoms and anal findings. *Int J Med Sci* 2009 ; 6 : 77-84.

10 • Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007 ; 204 : 102-17.

11 • Fathallah N, Barre A, Crochet E, Pommaret E, de Parades V. Management of anorectal bleeding. *Rev Prat* 2017 ; 67 : 152-9.

12 • **Riss S, Weiser FA, Riss T, Schwameis K, Mittlböck M, Stift A. Haemorrhoids and quality of life. *Colorectal Dis* 2011 ; 13 : 48-52.**

13 • Rubbini M, Ascanelli S. Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World J Gastrointest Surg* 2019 ; 11 : 117-21.

14 • Schrock TR. Hemorrhoids: nonoperative and interventional management. *Advanced therapeutic endoscopy. Raven Press, New York* 1991 ; ; 91-104.

15 • Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 181-8.

16 • MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 687-94.

17 • Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, et al. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 388 : 356-64.

18 • Festen S, van Hoogstraten MJ, van Geloven AA, Gerhards MF. Treatment of grade III and IV haemorrhoidal disease with PPH or THD. A randomized trial on postoperative complications and short-term results. *Int J Colorectal Dis* 2009 ; 24 : 1401-5.

19 • Ratto C, Parello A, Veronese E, et al. Doppler-guided transanal haemorrhoidal dearterialization for haemorrhoids: results from a multicentre trial. *Colorectal Dis* 2015 ; 17 : 10-9.

20 • **Lunniss PJ, Mann CV. Classification of internal haemorrhoids: a discussion paper. *Colorectal Dis* 2004 ; 6 : 226-32.**

21 • **Lohsirivat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol WJG* 2012 ; 18 : 2009-17.**

22 • Elbetti C, Giani I, Novelli E, Fucini C, Martellucci J. The single pile classification: a new tool for the classification of haemorrhoidal disease and the comparison of treatment results. *Updates Surg* 2015 ; 67 : 421-6.

23 • O'Boyle CA. Assessment of quality of life in surgery. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 395-8.

24 • Pucher PH, Qurashi M, Howell A-M, et al. Development and validation of a symptom-based severity score for haemorrhoidal disease: the Sodergren score. *Colorectal Dis* 2015 ; 17 : 612-8.

25 • Kraemer M, Kara D, Rzepisko M, Sayfan J. A simple tool to evaluate common disorders: validation of a "proctological symptom scale". *Int J Colorectal Dis* 2015 ; 30 : 679-82.

26 • Abramowitz L, Bouchard D, Siproudhis L, et al. Psychometric properties of a questionnaire (HEMO-FISS-QoL) to evaluate the burden associated with haemorrhoidal disease and anal fissures. *Colorectal Dis* 2019 ; 21 : 48-58.

27 • Nyström PO, Qvist N, Raahave D, Lindsey I, Mortesen N. Randomized clinical trial of symptom control after stapled anopexy or diathermy excision for haemorrhoid prolapse. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 167-76.

28 • Rørvik HD, Styr K, Illum L, et al. Hemorrhoidal Disease Symptom Score and Short Health ScaleHD: New Tools to Evaluate Symptoms and Health-Related Quality of Life in Hemorrhoidal Disease. *Dis Colon Rectum* 2019 ; 62 : 333-42.

29 • Lee MJ, Morgan J, Watson AJM, Jones GL, Brown SR. A validated severity score for haemorrhoids as an essential prerequisite for future haemorrhoid trials. *Tech Coloproctology* 2019 ; 23 : 33-41.

*Natural history
and management
of non cirrhotic
hepatocellular
carcinoma*

Sarra Benkhelil¹
Massih Ningarhari¹
Emmanuel Boleslawski²
Guillaume Lassailly¹
Philippe Mathurin¹
Sébastien Dharancy¹

¹ CHU Lille, Hôpital Claude-Huriez, Pôle médico-chirurgical, Service des maladies de l'appareil digestif, 59037 Lille Cedex
² CHU Lille, Hôpital Claude-Huriez, Pôle médico-chirurgical, Service de chirurgie digestive et transplantation, 59037 Lille Cedex

@ Correspondance : S. Benkhelil
sarra.benkhelil@gmail.com

Histoire naturelle et prise en charge du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique

▼ Résumé

Le carcinome hépatocellulaire se développe dans 20 à 30 % des cas sur foie non cirrhotique, le plus souvent dans les pays occidentaux sur hépatopathie chronique d'origine métabolique. Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique constitue une entité particulière. Il touche des sujets plus âgés avec une prédominance masculine moins marquée, est découvert sur des symptômes cliniques à un stade plus tardif qu'en cas de cirrhose, son diagnostic est histologique et son traitement curatif de référence est la résection chirurgicale. Sa découverte tardive constitue une difficulté dans l'évaluation pronostique comparativement au carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose.

• **Mots clés** : carcinome hépatocellulaire, cirrhose, hépatectomie, stéatopathie métabolique

▼ Abstract

Hepatocellular carcinoma develops in 20 to 30% of cases in non-cirrhotic liver, most often in Western countries on metabolic-related chronic liver disease. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver constitutes a particular entity. It affects older subjects with a less marked male predominance, is discovered on clinical symptoms at a later stage than in cirrhosis, its diagnosis is histological and its standard curative treatment is surgical resection. Its late discovery constitutes a difficulty in the prognostic evaluation compared to hepatocellular carcinoma developed on cirrhosis.

• **Key words**: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, hepatectomy, metabolic steatosis

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue le cancer primitif hépatique le plus fréquent. Selon le Centre International de Recherche sur les Cancers, l'incidence des cancers du foie et des voies biliaires augmente régulièrement et représente actuellement le septième cancer par ordre de fréquence et la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. Cette

augmentation est multifactorielle et dépend de la zone géographique. Sont impliqués entre autres, en Afrique et en Asie, les effets de la croissance démographique et, en Occident, l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cirrhose, les exposant au risque de cancer. En termes de facteurs étiologiques, la part contributive de la consommation excessive d'alcool et des stéatopathies métaboliques est en augmentation dans les pays

Pour citer cet article : Benkhelil S, Ningarhari M, Boleslawski E, Lassailly G, Mathurin P, Dharancy S. Histoire naturelle et prise en charge du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 725-730. doi : 10.1684/hpg.2021.2190

occidentaux alors que celle du virus de l'hépatite C se réduit progressivement.

En France, le CHC complique une cirrhose dans 70 à 80 % des cas, il se développe dans 20-30 % sur une hépatopathie chronique avec ou sans fibrose et, dans de rares cas, il survient en l'absence totale de maladie hépatique sous-jacente [2]. Les études mettent en évidence une répartition similaire entre CHC développés sur foie cirrhotique et non cirrhotique dans les pays occidentaux, mais la proportion de CHC sur foie non cirrhotique (CHCnc) semble augmenter [3-6].

Les études récentes soulignent le rôle majeur du syndrome métabolique et de ses déterminants comme cause principale du CHCnc et en termes d'indication de transplantation hépatique (TH) dans les pays occidentaux. Ainsi, la stéatopathie métabolique est devenue la seconde cause de TH pour CHC quel que soit le sexe aux États-Unis [7]. Différents travaux de modélisation prédisent une augmentation de l'ordre de 150 % des cas de CHC secondaire à la stéatopathie métabolique dans les quinze prochaines années [8].

Le syndrome métabolique et ses déterminants jouent un rôle important dans le développement du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique

L'objectif de cette mini-revue est de synthétiser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des CHCnc qui constituent une entité carcinologique spécifique.

Épidémiologie

Il n'existe pas de d'études épidémiologiques dédiées déterminant l'incidence et la prévalence des CHCnc. Seules des extrapolations et estimations sont possibles à partir de données consolidées. En France, entre 2009 et 2012, 31 927 cas de CHC ont été comptabilisés en utilisant les données du PSMI parmi lesquels 27 % (8 496 cas) se développaient en l'absence de cirrhose, permettant une estimation rétrospective de l'incidence annuelle du CHCnc de 4,4/10⁵ habitants [2].

D'une façon générale, l'âge médian des patients qui développent un CHCnc est plus élevé qu'en présence d'une cirrhose : en France, 66 ans versus 64 ans [9] ; en Suède, 74 ans versus 70 ans [4] ; Aux États-Unis, 64 ans versus 60 ans [3]. D'une manière générale, le sexe ratio H/F semble plus équilibré en cas de fibrose absente ou débutante [10]. Néanmoins, les données restent hétérogènes avec un sex-ratio H/F variant selon les études entre 1,9 et 5,1 [3, 4, 9, 11] en cas de CHCnc, et le sex-ratio reste déséquilibré spécifiquement dans le cadre de la stéatopathie métabolique [4].

Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique touche des sujets plus âgés avec une prédominance masculine moins marquée

Causes (figure 1)

Le CHC survenant sur infection ou hépatite chronique B a longtemps été décrit comme le modèle typique de CHCnc, et représente toujours sa première cause au niveau

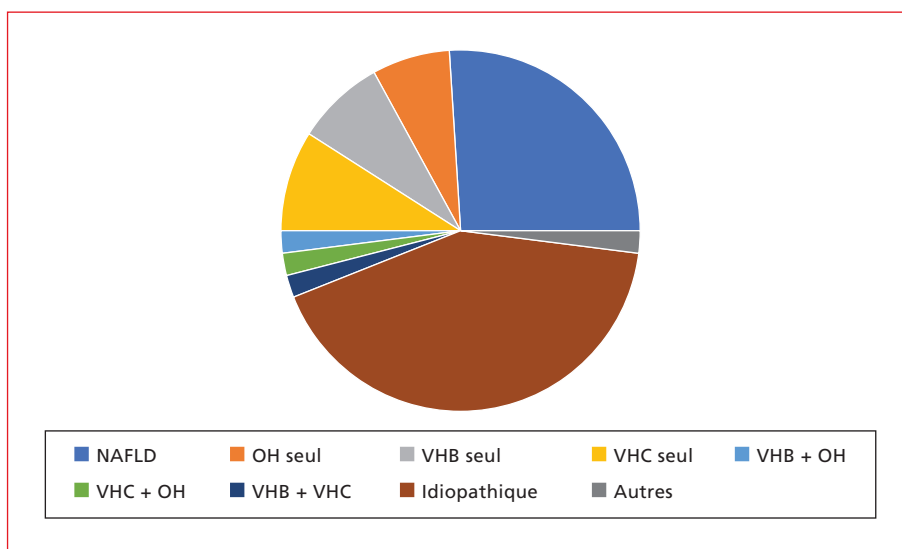


Figure 1 • Causes de l'hépatopathie sous-jacente en cas de carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique selon Gawrieh et al. [3]. OH, consommation excessive alcool ; VHC, virus de l'hépatite C ; VHB, virus de l'hépatite B ; NAFLD, stéatopathie métabolique.

TABLEAU 1 • Principales caractéristiques comparatives entre carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique par rapport au carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

Épidémiologie et facteurs de risque	
Fréquence	20-30 % des CHC
Âge	Plus âgés
Sexe	Prédominance masculine moins marquée
Causes	NAFLD Virus (VHB) Alcool Adénome
Caractéristiques clinico-radio-biologiques	
Présentation clinique	Découverte tardive sur symptômes
Alpha foëto-protéine	Moins élevée
Taille	Grande taille
Nombre	Tumeur unique
Extension extra-hépatique	Plus fréquente
Thrombose	Moins fréquente
Différenciation	Idem
Traitements	
Réséction	Traitement de référence
Transplantation	Si réséction non réalisable
Radiofréquence	Si petite tumeur
Traitements locaux/chimiothérapie/immunothérapies palliatives	Mêmes indications qu'en cas de cirrhose
Pronostic	
Survie globale	Environ 20 mois
Survie sans récurrence après réséction	De 7 à 17 mois
Récurrence après réséction	40 à 50 %

mondial [12]. L'incidence annuelle dans cette situation est estimée à 0,1 à 0,4 % par an dans les pays occidentaux [13, 14]. Le niveau de risque est sous la dépendance de l'âge, de l'origine (africaine-asiatique), de la présence d'une hypertension artérielle, des antécédents familiaux de CHC et du degré de fibrose [15]. Ce risque est estimé par plusieurs scores dont la validation en population occidentale reste encore incomplète.

/// L'infection chronique par le virus de l'hépatite B est la première cause mondiale de carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique ///

Dans les pays occidentaux, l'impact des facteurs de risque métabolique, soit par le biais d'une authentique stéatopathie, soit comme facteur de risque additionnel d'une autre hépatopathie, a fait l'objet de nombreuses études : – La stéatopathie métabolique (NAFLD de la terminologie anglo-saxonne) apparaît comme être la principale cause des CHCnc. En effet, dans une étude américaine, la NAFLD était la principale hépatopathie chronique mise en évidence chez 26 % des patients présentant un CHCnc alors qu'elle n'était identifiée que chez 13 % des patients cirrhotiques [3]. Dans une série chirurgicale française, les CHCnc (F0-F2) s'associait à un syndrome métabolique dans près de 65 % des cas [16]. Dans une méta-analyse, la prévalence du CHCnc lié à une stéato-hépatite non alcoolique était de 38 % contre 14 % en cas de CHC lié à d'autres causes sans cirrhose. [5]. Des résultats similaires ont été rapportés en comparant des patients présentant une NAFLD qui avait cinq fois plus de risque de développer un CHCnc que les patients présentant une infection chronique au VHC [6].

– Le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque indépendants bien identifiés de développement de CHC que ce soit sur foie de cirrhose ou non [17, 18]. Le diabète a également été associé à une augmentation indépendante du risque de développer un CHC en cas de maladie du foie liée à l'alcool (OR de 9,9 ; IC95 %, 2,5-39,3) [19] et en cas d'infection par le virus de l'hépatite C (RR de 3,52 ; IC95 %, 1,29-9,24). De la même façon, l'obésité est associée au risque de CHC en cas d'infection au VHC avec un RR de 4,13 ; IC95 %, 1,38-12,4 [20].

Enfin, la transformation d'un adénome hépatocytaire en CHC est un évènement bien documenté dont le risque annuel est mal connu. Plusieurs facteurs de risque clinique ont été identifiés dont le principal indépendamment de la taille est l'exposition aux androgènes, soit par le statut sexe masculin, soit par iatrogénie [21].

/// Dans les pays occidentaux, la stéatopathie métabolique est la cause principale des carcinomes hépatocellulaires sur foie non cirrhotique ///

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du CHCnc varient selon la cause lorsqu'elle est identifiée.

En cas d'infection par le virus de l'hépatite B, plusieurs voies spécifiques de carcinogenèse ont été documentées : – La mutagenèse insertionnelle : en tant que virus à ADN double brin, le VHB est capable d'intégrer l'ADN cellulaire de l'hôte provoquant ainsi des réarrangements chromosomiques et une instabilité génomique [22], conduisant à une activation d'oncogènes. L'insertion du génome du virus de l'hépatite B se fait dans des régions génomiques spécifiques. En particulier, le gène *TERT* est le plus

fréquemment touché par ces insertions, conduisant à un mécanisme d'activation différent de celui classiquement observé dans l'hépatite C ou la maladie du foie liée à l'alcool par mutation du promoteur [23].

– La transactivation de gènes par la protéine HBx pouvant entraîner un dysfonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN et de l'apoptose [22].

– L'aflatoxine B1, en provoquant spécifiquement une mutation TP53 est un facteur de risque de CHC sur VHB en particulier chez les patients africains.

Dans le cadre de la NAFLD, plusieurs voies de carcinogénèse indépendantes de la fibrose ont été évoquées :

– L'inflammation chronique associée au syndrome métabolique et ses déterminants entraînent des perturbations endocriniennes, une activation de facteurs pro-inflammatoires ainsi qu'un stress oxydatif [24].

– Le rôle des polymorphismes de *PNPLA3*, *TM6SF2* et *HSD17B13* sur la survenue de CHC sans cirrhose reste à clarifier, même si l'utilisation de scores génétiques combinés est prometteuse [25].

– Aucune altération moléculaire somatique spécifique n'a été associée aux CHC sur NAFLD pour le moment.

Enfin, concernant les transformations d'adénome hépatocellulaire, l'altération moléculaire la plus fréquemment associée est l'altération du domaine de phosphorylation de la bêta-caténine (exon 3), dont le diagnostic peut être posé par immuno-histochimie [24].

Présentation clinique, biologique et tumorale

En l'absence de recommandations de dépistage, la découverte d'un CHCnc survient dans 60 % des cas suite à des symptômes cliniques (douleur abdominale, distension abdominale, anorexie, perte de poids, palpation d'une masse abdominale, nausée, ictère, fièvre) et de manière fortuite dans 19 % des cas [3, 4, 6, 11, 26]. En conséquence, les CHCnc diagnostiqués sont le plus souvent de grande taille et généralement découverts à un stade plus avancé. Les extensions extra-hépatiques sont ainsi plus fréquentes [3, 4, 11]. En revanche, les thromboses vasculaires tumorales semblent moins fréquentes qu'en présence d'une cirrhose [6, 11]. Cette découverte tardive constitue une difficulté dans l'évaluation pronostique des CHCnc, avec des données contradictoires. Certaines études mettent en avant un meilleur pronostic [3], tandis que d'autres suggèrent un caractère aussi agressif que les CHC sur foie cirrhotique [4, 11]. D'une manière générale, on semble distinguer deux profils de tumeurs, confirmés par plusieurs analyses génomiques : des tumeurs plutôt indolentes, peu sécrétrices d'AFP et de bon pronostic ou, à l'inverse, des tumeurs avec des taux très élevés d'AFP, associées à des marqueurs cliniques et histologiques de mauvais pronostic. Les CHCnc constituent donc un défi concernant le diagnostic plus précoce. Il n'y a à l'heure actuelle pas de

recommandation de dépistage en dehors d'un portage chronique du virus de l'hépatite B.

Sur le plan diagnostique, la réalisation d'une biopsie hépatique en foie tumoral et en foie non tumoral est nécessaire en l'absence d'applicabilité des critères radiologiques validés en population cirrhotique [3].

/// Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique est découvert sur des symptômes cliniques à un stade plus tardif qu'en cas de cirrhose ///

/// La réalisation d'une biopsie en foie tumoral et non tumoral est nécessaire ///

Prise en charge thérapeutique et pronostic

Compte tenu d'un volume tumoral souvent important mais d'une fonction hépatique préservée et de l'absence d'hypertension portale, la résection chirurgicale constitue le traitement de choix du CHCnc. Ce traitement était effectivement réalisé dans 43 % des cas versus 8 % en cas de cirrhose dans une étude américaine [3], 35 % versus 8 % en cas de CHC secondaire à une NAFLD dans une étude suédoise [4].

/// La résection chirurgicale est le traitement curatif de référence du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique ///

Dans une série chirurgicale française incluant 108 patients, la taille moyenne du CHCnc était de 9,5 cm (1-25), la mortalité et la morbidité post-opératoires étaient respectivement de 6,5 % (sepsis, insuffisance cardiaque, AVC) et de 23 % (complications chirurgicales, insuffisance hépatique) [27]. Une méta-analyse publiée en 2014 regroupant 33 séries chirurgicales dont 19 occidentales mettait en évidence une morbidité post-opératoire de 29 % et une mortalité post-opératoire de 2,7 % en l'absence de cirrhose. Une hépatectomie majeure était plus fréquemment réalisée qu'en présence de cirrhose (58 % des patients) [28]. Par ailleurs, il peut s'agir d'hépatectomies complexes, pouvant nécessiter une embolisation portale préparatoire pré-opératoire, une exclusion vasculaire totale du foie et/ou des reconstructions vasculaires et biliaires, en cas de tumeur de très grande taille ou de localisation anatomique difficile. L'intérêt d'un curage ganglionnaire systématique est débattu. Il est indiqué dans le carcinome fibrolamellaire, particulièrement lymphophile [29, 30]. Après résection chirurgicale, la médiane de survie globale était de 29 mois [9]. Les facteurs de mauvais pronostic

**TAKE HOME MESSAGES**

- Le carcinome hépatocellulaire se développe en l'absence de cirrhose dans 20 à 30 % des cas, principalement sur hépatopathie chronique métabolique.
- Découvert fréquemment à un stade tardif sur symptômes cliniques, le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique représente un défi en termes de dépistage.
- La résection chirurgicale est le traitement curatif de référence du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique.
- Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique est une indication marginale de transplantation hépatique.

étaient l'âge, la résection « non-R0 », la taille de la tumeur ≥ 8 cm, l'invasion vasculaire, la présence de nodules filles, la transfusion de culot globulaire, l'absence ou la rupture de capsule tumorale [9, 27, 31]. Le rôle pronostique de la fibrose est controversé. La récurrence du CHCnc après résection survenait dans 43 à 53 % (pas de différence significative avec les patients cirrhotiques). La médiane de survie sans récurrence était comprise entre 7 et 17 mois. La récurrence était intra-hépatique dans 67 à 87 % des cas et le traitement était curatif dans 30 % des cas (ré-hépatéctomie ou radiofréquence). L'accès à une seconde résection chirurgicale ne différait pas entre les cirrhotiques et les non-cirrhotiques [9, 27, 31].

L'ablation percutanée du CHCnc est un traitement à visée curative conduisant à une survie sans récurrence locale et à une survie globale similaire aux patients cirrhotiques [32].

Le CHCnc constitue une indication marginale de TH [3]. La conférence de consensus de Zürich en 2010 recommandait cette stratégie thérapeutique en cas de : 1) CHCnc non résécable sans invasion macro-vasculaire ni extension extra-hépatique, 2) récurrence de CHCnc après traitement par résection chirurgicale sans envahissement ganglionnaire ni invasion macro-vasculaire [33]. Dans tous les cas, les critères de Milan (notamment la taille) ne sont pas prédictifs de la survie post-TH. La survie globale après TH était de 50 % à cinq ans, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'invasion macro-vasculaire, l'invasion lymphatique et le délai entre hépatéctomie première et TH inférieur à 12 mois en cas de TH après récurrence [34].

/// **Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique est une indication marginale de transplantation hépatique** ///

À un stade intermédiaire ou avancé, les traitements loco-régionaux palliatifs ainsi que les traitements systémiques du CHC sont indiqués selon les mêmes recommandations qu'en cas de cirrhose. En cas d'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou d'anticorps anti-VEGF, le dépistage ainsi que le traitement des varices œsophagiennes et gastriques est recommandé devant un risque accru de saignement. Chez les patients non cirrhotiques, en l'absence de signe d'hypertension portale, cette pratique ne semble pas nécessaire. Compte tenu de la meilleure fonction hépatique, de l'absence d'hypertension portale et du meilleur état général en l'absence de cirrhose, ces patients pourraient être orientés vers des essais thérapeutiques.

Sur le plan pronostique, les facteurs associés à une meilleure survie globale étaient, une albuminémie élevée, un taux d'alpha-fœto-protéine faible, le stade de la maladie et le type de traitement (résection chirurgicale, transplantation hépatique). La cause de la maladie hépatique sous-jacente n'influçait pas le

pronostic [3]. En cas de CHCnc sur NAFLD, la présence d'un diabète de type II était un facteur de mauvais pronostic [4].

Conclusion (**tableau 1**)

Le CHC se développe dans 20 à 30 % des cas en l'absence de cirrhose. Il survient chez des patients plus âgés avec une prédominance masculine moins marquée qu'en cas de cirrhose. L'hépatopathie chronique la plus souvent identifiée est la NAFLD dans les pays occidentaux. Devant l'absence de dépistage codifié en l'absence de cirrhose (hormis en cas d'infection VHB), le CHCnc est plus souvent découvert sur des signes cliniques à des stades plus avancés de la maladie. Se pose alors la question de recommandations de dépistage chez les patients à risque, notamment en cas de NAFLD. La résection chirurgicale, quand elle est possible, est le traitement de choix et la TH est limitée à certaines indications.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021 Apr 5. Doi : 10.1002/ijc.33588. Online ahead of print.
- 2 • Goutté 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 ; 66(3) : 537-44.
- 3 • Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, et al. Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis : a United States multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 ; 50 (7) : 809-21.

- 4 • Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström NK, Hagström H. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int* 2019 ; 39(6) : 1098-108.
- 5 • Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, *et al.* Systematic review with meta-analysis: Risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48 (7) : 696-703.
- 6 • Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, *et al.* Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in US Veterans is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 (1) : 124-131.e1.
- 7 • Nouredin M, Vipani A, Bresee C, *et al.* NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 (11) : 1649-59.
- 8 • Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018 ; 69(4) : 896-904.
- 9 • Golse N, El Bouyoufii A, Marques F, *et al.* Large hepatocellular carcinoma: Does fibrosis really impact prognosis after resection? *J Visc Surg* 2018 ; 155(4) : 265-73.
- 10 • Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, *et al.* Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: Epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatol Baltim Md* 2000 ; 32(2) : 200-4.
- 11 • Sigurdsson B, Sigurdardottir R, Amardottir MB, Lund SH, Jonasson JG, Björnsson ES. A nationwide study on hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol* 2020 ; 69 : 101835.
- 12 • Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13(12) : 2140-51.
- 13 • Fattovich G, Bertolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008 ; 48(2) : 335-52.
- 14 • Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002 ; 123(6) : 1848-56.
- 15 • Chayanupatkul M, Mino R, Mittal S, *et al.* Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017 ; 66 (2) : 355-62.
- 16 • Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, *et al.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology* 2009 ; 49(3) : 851-9.
- 17 • Calle EE. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U. S. Adults. *N Engl J Med* 2003 ; 348(17) : 1625-38.
- 18 • El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 126(2) : 460-8.
- 19 • Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma : Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002 ; 36(5) : 1206-13.
- 20 • Chen C, Yang H, Yang W, *et al.* Metabolic Factors and Risk of Hepatocellular Carcinoma by Chronic Hepatitis B/C Infection : A Follow-up Study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008 ; 135(1) : 111-21.
- 21 • Nault J-C, Couchy G, Balabaud C, *et al.* Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2017 ; 152 (4) : 880-894.e6.
- 22 • Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016 ; 64(1 Suppl.) : S84-101.
- 23 • Ningarhari M, Caruso S, Hirsch TZ, *et al.* Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *J Hepatol* 2021 ; 74(5) : 1155-66.
- 24 • Nahon P, Allaire M, Nault J-C, Paradis V. Characterizing the mechanism behind the progression of NAFLD to hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol* 2020 ; 7 (4) : HEP36.
- 25 • GellertKristensen H, Richardson TG, Smith GD, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology* 2020 ; 72(3) : 845-56.
- 26 • Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver : a reappraisal. *Dig Liver Dis* 2010 ; 42(5) : 341-7.
- 27 • Laurent C, Blanc JF, Nobili S, *et al.* Prognostic Factors and Longterm Survival after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Originating from Noncirrhotic Liver. *J Am Coll Surg* 2005 ; 201 (5) : 656-62.
- 28 • Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma : a systematic review. *Surg Oncol* 2014 ; 23(4) : 236-42.
- 29 • Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, *et al.* The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg* 2004 ; 239(2) : 202-9.
- 30 • Xiaohong S, Huikai L, Feng W, Ti Z, Yunlong C, Qiang L. Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2010 ; 34(5) : 1028-33.
- 31 • Truant S, Boleslawski E, Duhamel A, *et al.* Tumor size of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver : a controversial predictive factor for outcome after resection. *Eur J Surg Oncol* 2012 ; 38(12) : 1189-96.
- 32 • Salmi A, Turrini R, Lanzani G, Savio A, Anglani L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis. *J Ultrasound* 2009 ; 12(3) : 118-24.
- 33 • Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012 ; 13(1) : e11-22.
- 34 • Mergental H, Adam R, Ericzon B-G, *et al.* Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012 ; 57(2) : 297-305.

Cancer du pancréas, mutations *BRCA 1/2* et inhibiteurs de PARP : l'étude POLO et après ?

BRCA 1/2 mutations and PARP inhibitors in pancreatic cancer: The POLO study and after?

Sara El Kurdi¹
Djahida Sakouti¹
Élise Colle¹
Imène Hadj-Naceur¹
Mohamed Bouattour²
Pascal Hammel¹

¹ Hôpital Paul-Brousse, Université de Paris-Saclay, service d'oncologie digestive et médicale, 94800 Villejuif
² Hôpital Beaujon, Université de Paris, Unité d'oncologie hépatique, 92110 Clichy

Correspondance : P. Hammel
pascal.hammel@aphp.fr

▼ Résumé

Une mutation germinale d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* est identifiée chez 5 % à 7 % des malades atteints de cancer du pancréas. Du fait de l'altération de la fonction de ces gènes, la réparation des cassures de l'ADN repose alors sur une voie alterne (PARP) dont l'inhibition peut aboutir à la mort cellulaire. L'étude de phase III POLO a montré que l'inhibiteur de PARP olaparib, administré en traitement de maintenance chez les malades ayant un cancer du pancréas métastatique avec mutation germinale *BRCA1/2* et traités au préalable par chimiothérapie avec un sel de platine, peut augmenter significativement le temps de contrôle tumoral. Cette étude a généré des critiques et soulevé aussi des questions quant à la transposition de l'efficacité vis-à-vis des mutations somatiques des gènes *BRCA1/2* mais aussi des autres gènes de réparation de l'ADN. La prédictibilité de l'efficacité des inhibiteurs de PARP dans ces cancers et l'utilité de leur association aux immunothérapies doivent être étudiées. L'intérêt pour les thérapies ciblées sur des anomalies génétiques dans les cancers du pancréas (*BRCA 1/2* mais aussi *NTRK*, *NRG1*, *MMR*...) est relancé.

▼ Abstract

A germline mutation of BRCA1 or BRCA2 genes is identified in 5% to 7 % of pancreatic cancer patients. Due to the altered function of these genes, DNA break repair then relies on an alternate pathway (PARP), the inhibition of which can then lead to cell death. The phase 3 POLO study showed that the PARP inhibitor olaparib, administered as maintenance treatment in metastatic pancreatic cancer patients with BRCA1/2 germline mutation and who's tumor has previously been controlled using a platinum-based chemotherapy, can significantly increase the tumor control time. This study generated criticisms and raised questions about the transposition of efficiency against somatic mutations in BRCA1/2 genes but also in other DNA repair genes. The predictability of the efficacy of PARP inhibitors in these tumors and the role of their combination with immunotherapies should be investigated. The interest in therapies targeted at genetic abnormalities in pancreatic cancers (BRCA 1/2 but also NTRK, NRG1, MMR...) is relaunched.

• **Key words:** *BRCA1 or BRCA2 genes, pancreatic cancer, PARP, targeted therapies*

Abréviations

AP	adénocarcinome du pancréas
gBRCAm	mutation germinale du gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>
BER:	<i>Base Excision Repair</i>
HR(D)	<i>Homologous Recombination (Deficiency)</i>
NER	<i>Nucleotide Excision Repair</i>
NHEJ	<i>Non-Homologous End-Joining</i>
MMR	<i>Mismatch Repair</i>
PARP	<i>poly(ADP-ribose)polymérase</i>
PARPi	inhibiteur de PARP
SSP	survie sans progression
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-1	<i>Programmed cell Death 1</i>

Introduction

Grâce à l'avènement des polychimiothérapies FOLFIRINOX (5-fluorouracile : 5-FU, irinotécan et oxaliplatine) et gemcitabine-nab-paclitaxel, un contrôle tumoral durable est obtenu chez un nombre croissant de malades atteints d'adénocarcinome du pancréas (AP) métastatique. Cela explique le développement de stratégies dites de « maintenance » avec un traitement allégé pour améliorer leur qualité de vie. Celles-ci reposent sur la réduction d'intensité de la chimiothérapie (exemple : administration de 5-FU ou gemcitabine seuls) ou l'introduction d'autres molécules comme les thérapies ciblées, réputées peu ou pas efficaces lorsqu'elles sont administrées en traitement d'attaque [1].

Les altérations génétiques observées au sein des AP concernent principalement les gènes *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* et *DPC4*. En cas d'AP familial (10 % des cas), les altérations germinales des gènes *BRCA2* ou *BRCA1* (gBRCAm) sont les plus fréquentes (jusqu'à 20 %), que celles des autres gènes : *p16/CDKN2A* (mélanome familial), *PALB2*, *PRSS1* (pancréatite chronique héréditaire), *LKB1/STK11* (syndrome de Peutz-Jeghers) ou gènes de réparation de l'ADN du syndrome de Lynch (MSI), pour ne citer que les principaux [2].

Nous nous focaliserons sur les AP avec mutations germinales des gènes *BRCA 1/2* (gBRCAm). La présence d'une mutation germinale d'un de ces gènes prédispose à un risque accru de survenue de cancers du sein et de l'ovaire (17 %-44 %). Ce risque est plus important en cas de mutation du gène *BRCA1* (localisé sur le chromosome 17) que du gène *BRCA2* (localisé sur le chromosome 13) [3]. Ces mutations augmentent, à un moindre degré, le risque de survenue des cancers du pancréas ou de la prostate [4].

Des mutations germinales et somatiques des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont observées dans les cancers du pancréas comme dans les cancers du sein, de l'ovaire ou de la prostate

Les rôles physiologique et pathologique, en oncologie, des gènes *BRCA1/2* ont fait l'objet de très nombreux travaux et, plus récemment, du développement de traitements ciblés.

Recombinaison homologue et poly(ADP-ribose)polymérase

La réparation des dommages de l'ADN dans une cellule normale implique (au moins) six différents mécanismes [5] : 1) cassures simples brin : excision d'une base (*Base Excision Repair* : BER) ; 2) cassures double brin : recombinaison homologue (*Homologous Recombination* : HR), dont *BRCA1* et *BRCA2* sont des acteurs majeurs ; ou 3) jonction d'extrémités non homologues (*Non-Homologous End-Joining* : NHEJ) ; 4) aduits nucléotidiques (*Nucleotide Excision Repair* : NER) ; 5) réparation des mésappariements de l'ADN (*MisMatch Repair* : MMR) ; 6) réversion d'alkylation (*figure 1*).

L'existence d'un déficit de recombinaison homologue (*Homologous Recombination Deficiency* : HRD) empêche l'échange de fragments d'ADN entre des doubles brins possédant des séquences identiques. Il rend les tumeurs *BRCA* mutées particulièrement sensibles à deux familles de médicaments : 1) les agents alkylants, tels que les sels de platine ou le témozolomide. Ceux-ci induisent des lésions alkyles sur les bases puriques de l'ADN, ce qui aboutit à des aduits et des ponts inter- ou intra-brins qui bloquent transcription et réplication. Les inhibiteurs de topoisomérase, tels que l'irinotécan, peuvent également bloquer les fourches de réplication nécessitant l'intégrité de la voie HR pour être réparées ; 2) la famille des inhibiteurs des enzymes poly(ADP-ribose)polymérase (PARP) dont il existe quinze types. À l'état normal, ces enzymes nucléaires se lient à l'ADN simple brin et induisent la synthèse d'une chaîne de poly-ADP ribose qui initie la réparation d'une cassure par mécanisme de BER en permettant le recrutement d'un complexe protéique de réparation sur le site de la cassure. La survie des tumeurs HRD repose sur ce type de voie de réparation alterne. Avec l'inhibition de PARP, la cassure simple brin va devenir double brin après le passage par la fourche de réplication. Dans les cellules mutées HRD déficientes pour la recombinaison homologue, le blocage simultané de ces deux systèmes de réparation de l'ADN conduit à une augmentation des cassures chromosomiques, un arrêt en phase G2 du cycle et finalement l'apoptose cellulaire : c'est le concept de « létalité synthétique » [6].

Prévalence des mutations germinales de *BRCA1/2* chez les malades atteints d'adénocarcinome pancréatique et implications pratiques

Une gBRCAm est présente chez respectivement 5 %-10 % et 14 % des femmes atteintes de cancer du sein et

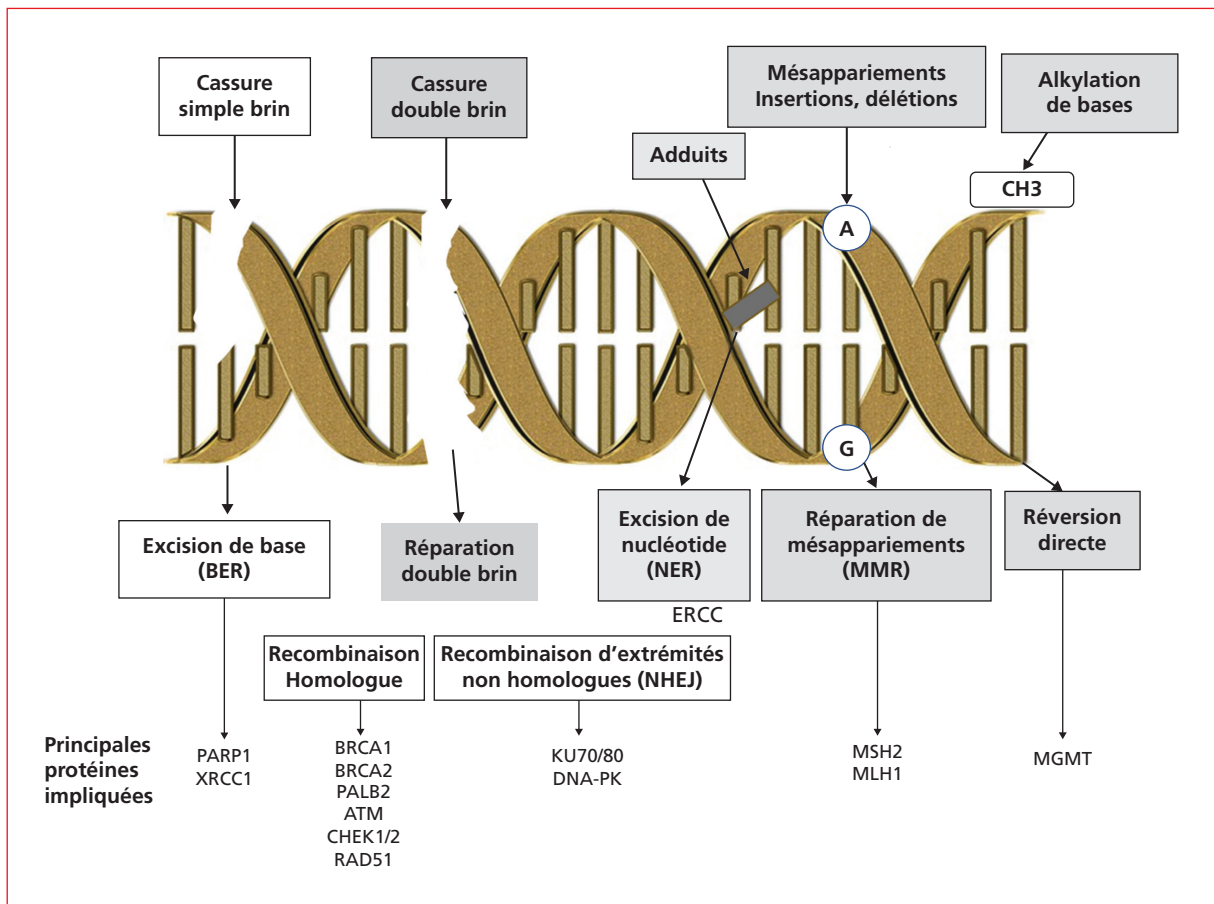


Figure 1 • Rappel des principaux mécanismes de réparation des lésions de l'ADN (d'après [5]).

de l'ovaire [7]. Pour l'AP, cette prévalence est estimée à 5 %-9 % dans la population générale. Dans la première partie de l'étude POLO que nous allons détailler plus loin, 2 167 patients atteints d'AP métastatique tout venant, pris en charge dans 12 pays, ont eu une recherche systématique de gBRCA1/2m [8]. Une telle anomalie, le plus souvent non connue auparavant, a été identifiée chez 128 d'entre eux (5,9 %). Elle touchait les gènes *BRCA2* et *BRCA1* dans deux tiers et un tiers des cas, respectivement. Il existait une hétérogénéité géographique : la prévalence était un peu plus élevée dans les sous-populations des malades américains et israéliens, mais aussi chez les malades français testés (22/289, soit 7,6 %). L'étude confirmait que l'âge de survenue des AP-gBRCA1/2m est plus précoce que celui des AP sporadiques (avant 50 ans : 21,5 % vs. 13,9 %).

L'identification d'une gBRCAm a deux conséquences : 1) elle offre la possibilité d'utiliser une thérapie ciblée inhibant l'enzyme PARP chez les malades ayant une tumeur du spectre de ces mutations (sein, ovaire, prostate ou pancréas) (visée « théranostique ») ; 2) elle justifie l'organisation d'une consultation d'oncogénétique afin

de proposer aux apparentés ayant la mutation un dépistage organisé pour la détection des tumeurs du spectre à un stade curable.

/// Identifier une mutation germinale BRCA1/2 dans un cancer du pancréas peut avoir un intérêt direct pour le patient (théranostique) mais aussi pour ses apparentés (diagnostique) ///

Preuve de concept de l'efficacité des inhibiteurs de PARP (PARPi) dans l'AP-gBRCAm : l'étude POLO avec l'olaparib

Six PARPi sont disponibles : olaparib, rucaparib, véliparib, niraparib, talazoparib et pamiparib. Ils inhibent PARP-1 et PARP-2 en les « trappant » sur l'ADN, empêchant alors le recrutement des protéines de réparation des cassures et induisant l'expression de complexes d'ADN toxiques pour la cellule [9]. PARP-1 bloque la jonction d'extrémités non homologues (NHEJ), et induit d'autres mécanismes

impliqués dans la réparation de l'ADN (parylation du domaine RING, interaction avec les protéines des complexes BRCA1/BARD ou HP1 γ et RAD51 sur le site des lésions de l'ADN) [10].

L'intérêt thérapeutique des PARPi a d'abord été montré pour les cancers du sein et de l'ovaire gBRCAm [11, 12]. Dans l'AP, les PARPi ont fait l'objet de cas cliniques ou de courtes séries ; puis Kaufman *et al.* [13] ont rapporté un essai de phase II ayant testé l'olaparib en monothérapie dans une importante série de malades ayant des tumeurs variées gBRCAm, dont 23 malades avec AP souvent lourdement prétraité (deux à huit lignes de chimiothérapie antérieures). Le taux de réponse tumoral et la médiane de survie globale sous olaparib étaient intéressants (23 % et 7 mois, respectivement).

Sur cette base, l'étude POLO a été conçue [14]. Il s'agit de la première étude testant l'olaparib, inhibiteur de PARP-1, PARP-2 et PARP-3 chez des malades ayant un AP-gBRCAm métastatique de façon prospective et randomisée en phase III. Les malades inclus avaient reçu une chimiothérapie d'induction à base de sels de platine (FOLFIRINOX et dérivés : 84 %, association gemcitabine-cisplatine : 5 %, autre sel de platine : 11 %) pendant au moins 16 semaines (et même plus de six mois pour un tiers d'entre eux) [14]. Chez les malades dont la tumeur était contrôlée, une randomisation 3:2 (olaparib : n = 92, placebo : n = 62) était effectuée, entre l'olaparib (comprimés, 300 mg \times 2/j) ou un placebo en traitement de maintenance, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'objectif primaire était la survie sans progression (SSP) selon RECIST v1.1 avec revue centralisée indépendante des scanners. Les objectifs secondaires étaient : temps jusqu'à deuxième progression (avec deuxième ligne après échappement au traitement de maintenance), taux de réponse, impact sur la qualité de vie, toxicité et tolérance du traitement et survie globale. Il n'y avait pas de différence concernant les caractéristiques des malades des deux bras. Les taux de mutations de *BRCA1* et *BRCA2* étaient de 29 % et 71 %, respectivement. Dans la moitié des cas, une réponse complète ou partielle était obtenue lors de la chimiothérapie d'induction confirmant la sensibilité particulière aux platines des AP-gBRCAm. L'objectif primaire de l'étude a été atteint : la SSP était respectivement de 7,4 mois et 3,8 mois, dans les bras olaparib et placebo (HR = 0,53, IC 95 % : 0,35-0,82, p = 0,0038). À deux ans, la tumeur restait contrôlée chez 22 % des malades sous olaparib vs. 10 % sous ceux du bras placebo [14]. Le taux de réponse objective était 23,1 % sous olaparib vs. 11,5 % sous placebo. La durée médiane de cette réponse était de 24,9 mois dans le bras olaparib vs. 3,7 mois dans le bras placebo. La qualité de vie (EORTC QLQ-C30) n'était pas altérée avec l'olaparib malgré un taux d'effets indésirables de grade \geq 3, fatigue et anémie principalement, plus élevé qu'avec le placebo (respectivement 39,6 % vs. 23,3 %) [15].

L'analyse finale de la survie globale a été présentée à l'ASCO-GI de 2021 qui montrait l'absence de différence

significative entre les bras olaparib et placebo à partir de la randomisation (19 mois vs. 19,2 mois, HR : 0,83 ; IC95 % : 0,56-1,22, p = 0,35), même si d'autres paramètres (SSP2, délai avant introduction des autres traitements...) étaient en faveur de l'olaparib [16].

La FDA (*Food and Drug Administration*) a donné son feu vert pour l'indication de l'olaparib en traitement de maintenance des malades avec AP-gBRCAm le 27 décembre 2019. La Commission de la Transparence en France a donné le sien le 20 décembre 2020 pour l'inscription de l'olaparib sur la liste des spécialités remboursables avec la mention « pour les patients atteints d'AP métastatique avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* sans signes de progression après au moins 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine » en rajoutant le critère « qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine ».

/// L'étude POLO a démontré pour la première fois l'efficacité d'une thérapie ciblée dans le cancer du pancréas ///

La communication des résultats de cette étude a soulevé des interrogations que nous allons détailler ci-après.

La comparaison de l'olaparib à un placebo était-elle éthique chez des malades atteints d'AP métastatique ?

En France, un allègement du FOLFIRINOX est généralement proposé en cas d'efficacité pour en limiter la toxicité au long cours. Une pause thérapeutique complète est proposée par d'autres équipes à travers le monde, et n'a pas semblé contraire à l'éthique pour les comités de protection des personnes consultés dans les différents pays participants à l'essai. Le suivi assez rapproché (scanner d'évaluation tous les deux mois, à mettre en perspective avec une SSP médiane de 3,8 mois dans le bras placebo) et la possibilité de reprendre à tout moment la chimiothérapie qui était efficace avant la randomisation limitaient les risques d'échappement tumoral incontrôlé.

Pourquoi ne pas avoir utilisé le 5-FU comme comparateur ?

En France, en cas de stabilité tumorale sous FOLFIRINOX, un allègement est généralement proposé, souvent du fait d'une neurotoxicité à l'oxaliplatine [17]. L'étude prospective randomisée de phase II PANOPTIMOX-PRODIGE 35 a montré qu'un allègement par 5-FU seul (LV5FU2), lorsque le contrôle tumoral était maintenu après quatre mois de traitement, n'obérait ni la SSP, ni la survie globale par rapport à la poursuite du FOLFIRINOX [18]. Une autre étude française, rétrospective, renforçait ce résultat en

montrant, dans une série de 118 malades, que la maintenance par 5-FU seul « directement » après l'induction par FOLFIRINOX (médiane 9 cycles [6-11]) faisait aussi bien qu'un allègement moindre avec le doublet FOLFIRI (SSP 10,1 mois vs. 9 mois) [19].

Pour autant, ces modalités d'allègement ne sont pas consensuelles à travers le monde et au moment de la conception de l'étude POLO en 2014, aucun standard de traitement de maintenance n'était validé, *a fortiori* dans le sous-groupe des malades ayant un AP-gBRCAm. Enfin, contrairement aux platines, à l'irinotécan ou aux PARPi, le 5-FU n'a pas d'efficacité spécifique connue dans les tumeurs gBRCAm.

Utilisation de la survie sans progression comme critère principal de jugement, survie globale non améliorée

La survie globale est le critère principal le plus communément utilisé dans les essais en cancérologie, *a fortiori* s'agissant des tumeurs de pronostic grave. La SSP est un critère orienté sur la tumeur alors que la survie globale ou la qualité de vie, le sont sur le malade. L'effet propre de l'olaparib sur la survie globale était difficile à interpréter : 1) celle-ci était particulièrement élevée (19 mois à partir de la randomisation, à laquelle il faut ajouter la durée médiane de la chimiothérapie avant la randomisation, soit cinq mois dans les deux bras) ; 2) les chimiothérapies cytotoxiques reprises à progression tumorale sous traitement de maintenance – dont on ne connaît pas le détail – ont pu garder une efficacité appréciable ; 3) une administration (non prévue dans le protocole) d'olaparib a été proposée à 14,5 % des malades du bras placebo. Enfin, la survie globale ne rend pas compte de l'efficacité importante de l'olaparib dans le sous-groupe des patients ayant eu une réponse radiologique à l'olaparib (23,1 %) et dont la SSP médiane dépassait deux ans [14]. Les effets secondaires liés à l'olaparib n'ont pas détérioré la qualité de vie de façon significative des malades libérés de chimiothérapie systémique pendant une durée appréciable [15].

Un enjeu important serait d'identifier maintenant les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'olaparib.

Une résistance « primaire » à l'olaparib était observée chez 40 % des malades traités

Un mécanisme classique de résistance aux platines et aux PARPi est la présence d'une mutation dite de réversion ou d'une délétion intra-génique capables de restaurer le cadre de lecture et de permettre la synthèse d'une protéine BRCA1 ou BRCA2 à nouveau fonctionnelle et capable réparer les cassures double brin l'ADN [20, 21]. Dans le futur, la détection précoce de ce type d'anomalies

sur l'ADN circulant devrait permettre de mieux sélectionner les malades éligibles aux PARP [22, 23].

Et en cas de mutation HRD exclusivement intra-tumorale (somatique) ?

Une mutation d'un gène HRD est présente dans près de 15 % des AP tout venant. L'efficacité potentielle des PARPi en cas de mutation *somatique* reste à démontrer. Pishvayan *et al.* [24, 25] ont montré que la présence de mutations dites « actionnables » par une molécule ciblée (HRD une fois sur deux, mais aussi PI3K/AKT/mTOR, CDK4/6, BRAF/MEK/ERK ou MMR) doublait la SSP des malades atteints d'AP. Récemment, Golan *et al.* [26] ont montré que le phénomène d'HRD dans les AP résultait le plus souvent d'une inactivation bi-allélique d'un groupe de gènes comprenant *BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2*, mais aussi *RAD51C*, *RAD51D* et *XRCC2*. Ainsi, 7 % à 10 % des malades ayant un AP sans mutation gBRCA ou PALB2 pourraient, en théorie, tirer profit des médicaments inhibant la réparation de l'ADN. Cependant, Martino *et al.* [27] ont suggéré le traitement de maintenance avec PARPi après chimiothérapie d'induction par un sel de platine serait moins efficace en cas de mutation ATM que *BRCA 1/2* ou *PALB2*.

L'étude MAZEPPA-PRODIGE 72, actuellement en cours en France, teste l'efficacité de l'olaparib administré en ouvert chez les malades ayant une tumeur contrôlée après quatre mois de mFOLFIRINOX et au sein de laquelle a été identifiée une mutation d'un des > 20 gènes HRD/BRCAness (*BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51*...).

L'olaparib a été donné en maintenance (après FOLFIRINOX), mais quid d'un traitement d'attaque, ou adjuvant après chirurgie dans les AP-gBRCAm ?

On dispose de trop peu de données pour répondre à ces questions. Un autre PARPi, le véliparib, a été testé en traitement d'induction chez 50 malades avec AP métastatique et mutation germinale du gène *BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2*. Dans cette étude de phase II randomisée, l'association gemcitabine-cisplatine était administrée seule ou associée au véliparib à la dose de 80 mg. L'ajout de ce PARPi n'améliorait pas les résultats de la chimiothérapie : les SSP médianes étaient 10,1 mois (IC95 %, 6,7-11,5 mois) vs. 9,7 mois (IC95 %, 4,2- 13,6 mois ; p = 0,73), et les survies globales, de 15,5 mois (IC95 %, 12,2-24,3 mois) vs. 16,4 mois (IC95 %, 11,7-23,4 mois ; p = 0,6), dans les bras avec et sans véliparib, respectivement [28].

L'olaparib a été testé en situation adjuvante chez les femmes opérées d'un cancer du sein à haut risque de récurrence gBRCAm/HER2 (-) après chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude de phase III OlympiA (NCT02032823). Après un suivi médian de deux ans et demi, les patientes

recevant l'olaparib avaient une réduction de 42 % (vs. placebo) du risque de récurrence locale ou métastatique, d'un nouveau cancer ou de décès [29]. L'utilisation d'olaparib en traitement adjuvant après chirurgie d'un AP mériterait d'être évaluée mais la proportion de malades atteints d'AP éligibles à une résection et ayant une mutation BRCA est théoriquement faible (< 2 %). La possibilité d'un élargissement des PARPi aux tumeurs ayant des mutations d'autres gènes HRD (PALB2, RAD51...) mériterait d'être étudiée.

■ ■ **L'étude POLO a apporté un espoir thérapeutique mais aussi soulevé beaucoup de questions** ■ ■

Et après l'étude POLO ?

D'autres PARPi que l'olaparib sont actuellement testés en cancérologie ; plusieurs essais sont en cours dans l'AP qui sont résumés dans le *tableau 1*.

Des associations de PARPi avec d'autres médicaments, notamment les platines, ont été testées dans différents cancers. En dehors de l'étude d'O'Reilly *et al.* [28] associant véliparib, gemcitabine et cisplatine citée avant, le rucaparib a été testé en association avec un platine en traitement de maintenance chez les malades ayant un AP avec gBRCA/PALB2m [30] ; la SSP était de neuf mois et le taux de réponse tumorale de 36,8 %, avec même une réponse complète. La toxicité des associations de PARPi avec des agents de chimiothérapies peut être importante (platine, irinotécan) ou acceptable (paclitaxel, gemcitabine) [23]. L'association de PARPi avec des médicaments anti-angiogéniques, tels que le cédiranib ou le bévacizumab, vise à exploiter l'expression réduite de BRCA1 et RAD51C dans le microenvironnement hypoxique de l'AP [31].

L'association d'un PARPi avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti-PD-L1 (avélumab, atézolizumab, durvalumab) ou anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) est également explorée [32-34] sur le rationnel

TABLEAU 1 • Essais en cours avec des inhibiteurs de PARP dans les adénocarcinomes du pancréas (AP). Source : <https://www.clinicaltrials.gov/>.

Traitement	Essai	Population
Olaparib	NCT02677038	Patients sans mutation gBRCA1/2 mais histoire familiale évocatrice ou mutation BRCAness somatique
Olaparib plus cédiranib ¹	NCT02498613	Tumeurs solides incluant l'AP
Inhibiteur de kinase ATR AZD6738 seul ou associé à l'olaparib	NCT03682289	Selon statut BAF250a
Niraparib	NCT03601923	Mutation germinale ou somatique HRD
Niraparib après chimiothérapie avec platine	NCT03553004	Mutation germinale ou somatique BRCAness
Niraparib plus ipilumab ² ou nivolumab ³ après chimiothérapie avec platine	NCT03404960	Mutation germinale ou somatique BRCAness
Rucaparib	NCT03140670	Mutations BRCA1/2 ou PALB
Rucaparib	NCT04171700	Tumeurs solides et mutations HRD (BRCA1/2 vs. autres)
Cométinib ⁴ ou olaparib Phase II	NCT04005690	Étude histologique pré- et post-traitement
NMS-03305293	NCT04182516	gBRCAm (escalade de dose)
Fluzoparib plus mFOLFIRINOX suivi de fluzoparib (SHR-3162)	NCT04228601	Mutations gBRCA1/2 ou PALB2
Olaparib ou sélumétinib (MEK 1/2 inhibiteur) plus durvalumab (anti-PDL-1) après mFOLFIRINOX	EUDRACT : 2019-004366-18	Mutations somatiques BRCAness/KRAS
AZD5305 en monothérapie, et en association avec paclitaxel ou paclitaxel plus carboplatine Phase I/IIa	NCT04644068	Ovaire, AP, prostate
Talazoparib	NCT04550494	Tumeurs variées dont l'AP
Thérapies ciblées et PARPi	NCT04584008	Tumeurs variées dont l'AP
Nal-IRI ⁵ , 5-FU ⁶ , LV ⁷ et rucaparib Phase I/II	NCT03337087	Tumeurs digestives variées dont l'AP
Niraparib et dostarlimab ³ Phase II	NCT04493060	Mutation BRCA 1/2 ou PALB2

¹Anti-VEGFR-2, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR), and c-kit. ²Anti-CTLA4. ³Anti-PD1. ⁴MEK inhibiteur. ⁵Irinotécan liposomal. ⁶Fluorouracile. ⁷Leucovorine.

suivant : un déficit de RH compensé par la NHEJ conduit à l'apparition de mutations somatiques et une instabilité génomique aboutissant à l'accumulation de mutations, à la production de néoantigènes et l'activation des lymphocytes T. Par ailleurs, l'accumulation d'ADN cytosolique induit par une réparation défectueuse de l'ADN peut également activer le système immunitaire par le biais de la voie GMP-AMP cyclase (cGAS)-STING [35]. En cas de mutation *BRCA1/2*, une instabilité microsatellite est plus fréquente dans les AP avec gBRCAm que dans les sporadiques (4,8 % vs. 1, 2 %), et il en est de même pour l'expression de PD-L1 (22 % vs. 11 %) et la charge mutationnelle tumorale (8,7 mutations par mégabase vs. 6,5) : dès lors, la possibilité d'une efficacité de l'immunothérapie est ouverte [36].

Une question fondamentale est celle de l'identification assez précoce des malades ayant une mutation des gènes de l'HRD. En attendant une diffusion plus large du diagnostic moléculaire précoce, outre les malades ayant une histoire familiale évocatrice, cette recherche devrait être évoquée en cas de jeune âge de survenue de l'AP ou de réponse tumorale importante sous FOLFIRINOX.

/// L'amélioration du diagnostic précoce des mutations *BRCA1/2* dans la population des malades atteint d'adénocarcinome pancréatique, l'identification de facteurs prédictifs d'efficacité des inhibiteurs de PARP et le développement d'associations thérapeutiques plus efficaces en maintenance sont les futurs défis à relever ///

Les recommandations de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en 2019, récemment actualisées, suggèrent qu'après examen complet des antécédents familiaux de cancer, on devrait envisager une recherche de mutation germinale chez *tout* malade atteint d'AP, même en l'absence d'antécédent significatif [37, 38].

Une telle option nécessite cependant une offre de biologie moléculaire renforcée pour une disponibilité rapide des résultats à large échelle ; ce n'est pas le cas actuellement en France et l'Institut National du Cancer (INCa) se penche sur le problème. En effet, à la différence d'une telle recherche faite dans un contexte d'enquête familiale lors d'une consultation d'oncogénétique (non urgente), une analyse à visée théranostique doit idéalement être disponible dans les quatre à six premiers mois après traitement d'induction par FOLFIRINOX pour, une fois le contrôle tumoral obtenu, être en mesure d'introduire un PARPi.

Conclusion

Bien qu'elle concerne une population limitée de malades atteints d'AP, l'étude POLO a démontré pour la première fois l'efficacité d'un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire germinale en phase III. Les questions de

l'élargissement aux mutations somatiques et celles d'un spectre plus étendu de gènes de l'HRD que les seuls *BRCA1/2* ou aux tumeurs à un stade plus précoce, ainsi



TAKE HOME MESSAGES

- Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* participent à la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue.
- Lorsqu'un de ces gènes est déficient, une voie de réparation alterne, avec les enzymes PARP, répare les cassures simple brin. En cas de mutation germinale de *BRCA 1/2*, l'inhibition de PARP peut aboutir à la mort cellulaire par létalité synthétique.
- Des mutations germinales des gènes *BRCA1/2*, responsables du syndrome des cancers héréditaires sein-ovaire, s'observent aussi chez 5 % à 7 % des malades atteints de cancer du pancréas.
- Leur mise en évidence peut déboucher sur des traitements spécifiques (platine, inhibiteur de PARP), et doit déclencher une consultation d'oncogénétique.
- L'étude de phase III POLO a montré, chez des malades atteints de cancer du pancréas métastatique et ayant une mutation germinale *BRCA1/2*, l'efficacité sur le contrôle tumoral de l'olaparib donné en maintenance après chimiothérapie d'induction de type FOLFIRINOX.
- Les critiques de cette étude ont porté sur le choix du comparateur (placebo), le critère de jugement principal et l'absence d'amélioration de la survie globale par rapport au bras placebo.
- Près de 40 % des malades avaient une résistance d'emblée à l'olaparib, alors qu'un quart d'entre eux avait un temps médian de contrôle tumoral dépassant deux ans. Ceci incite à chercher des critères prédictifs d'efficacité de ce traitement.
- La question est posée de savoir si les inhibiteurs de PARP peuvent être efficaces en cas de mutation somatique de *BRCA 1/2* ou d'autres gènes de réparation de l'ADN (*PALB2*, *ATP*, *RAD51*...), et dans les stades moins avancés des cancers du pancréas.
- En considérant les mutations des gènes de réparation de l'ADN (les plus fréquentes) et celles d'autres gènes (ex. : *NTRK*, *NRG1*, *CDK4/6* ou *MMR*) « actionnables », une thérapie ciblée pourrait s'avérer potentiellement intéressante, à terme, dans près de 20 % des cancers du pancréas.
- L'accès rapide des malades atteints de cancer du pancréas à un diagnostic moléculaire est un enjeu sociétal pour les années venir.

que celle d'un intérêt potentiel à associer des PARPi à d'autres molécules, notamment les immunothérapies, sont ouvertes.

L'histoire de l'olaparib dans l'AP souligne combien le développement de molécules dans d'autres cancers fréquents (gynécologiques ou de prostate pour les PARPi, bronchiques et mélanomes pour les immunothérapies) peut rejaillir sur l'oncologie digestive.

Liens d'intérêts :

SEK, DS, ÉC et IHN déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. MB est consultant ou orateur occasionnel : pour les laboratoires Bayer, Ipsen, Roche, BMS, Astrazeneca, Eisai, Sirtex medical. PH est consultant ou orateur occasionnel pour les laboratoires AstraZeneca, Celgene, Erythec, Fibrogen, Halozyne, Ipsen, Novartis, Pfizer, Servier et Vect-Horus.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Hammel P, Vitellius C, Boisteau E, *et al.* Maintenance therapies in metastatic pancreatic cancer: present and future with a focus on PARP inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2020 ; 12 : 1758835920937949.
- 2 • De Mestier L, Danset JB, Neuzillet C, *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer* 2016 ; (10):T57-67.
- 3 • Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117-30.
- 4 • Robbe J, Moretta J, Vicier C, *et al.* Inhibition de PARP dans les cancers du sein : développement actuel et perspectives. *Bull Cancer* 2020 ; 107 : 1024-41.
- 5 • Lord C, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012 ; 481 : 287-94.
- 6 • Ohmoto A, Yachida S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *Onco Targets Ther* 2017 ; 10 : 5195-208.
- 7 • Alsop K, Fereday S, Meldrum C, *et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2654-63.
- 8 • Golan T, Kindler H, Park JO, *et al.* Geographic and ethnic heterogeneity of germline BRCA1 or BRCA2 mutation prevalence among patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO Trial. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 1442-1454.
- 9 • Murai J, Huang SY, Das BB, *et al.* Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 5588-99.
- 10 • Hu Z, Mi S, Zhao T, *et al.* BGL3 lncRNA mediates retention of the BRCA1/BARD1 complex at DNA damage sites. *EMBO J* 2020 ; 39 : e104133.
- 11 • Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 523-33.
- 12 • Moore K, Colombo N, Scambia G, *et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2495-505.
- 13 • Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 244-50.
- 14 • Golan T, Hammel P, Reni M, *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 317-327.
- 15 • Hammel P, Kindler H L, Reni M, *et al.* Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 1959-1968.

- 16 • Golan T, Hammel P, Reni M, *et al.* Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : A378.
- 17 • Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1817-25.
- 18 • Dahan L, Philip JM, Le Malicot K, *et al.* FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (Suppl.) : abstr 4000.
- 19 • Chevalier H, Vienot A, Lièvre A, *et al.* FOLFIRINOX De-Escalation in Advanced Pancreatic Cancer: A Multicenter Real-Life Study. *The Oncologist* 2020 ; 25 : e1701-10.
- 20 • Edwards S, Brough R, Lord C, *et al.* Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. *Nature* 2008 ; 451 : 1111-5.
- 21 • Sakai W, Swisher E, Karlan B, *et al.* Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 2008 ; 451 : 1116-20.
- 22 • Weigelt B, Comino-Méndez I, De Bruijn I, *et al.* Diverse BRCA1 and BRCA2 Reversion Mutations in Circulating Cell-Free DNA of Therapy-Resistant Breast or Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 6708-20.
- 23 • Hammel P, Zhang C, Matile J, *et al.* PARP inhibition in treatment of pancreatic cancer. *Expert Rev of Anticancer Ther* 2020 ; 20 : 939-45.
- 24 • Pishvaian M, Blais E, Brody J, *et al.* Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 508-18.
- 25 • De Mestier L, Cros J. Ciblage moléculaire du pancréas : où en est-on ? *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive* 2021 ; 28 : 156-60.
- 26 • Golan T, O'Kane G, Denroche R, *et al.* Genomic features and classification of homologous recombination deficient pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2021 ; S0016-5085(21)00326-7.
- 27 • Martino C, Pandya D, Lee R, *et al.* ATM-mutated pancreatic cancer: clinical and molecular response to gemcitabine/nab-paclitaxel after genome-based therapy resistance. *Pancreas* 2020 ; 49 : 143-7.
- 28 • O'Reilly E, Lee J, Zalupski M, *et al.* Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 1378-1388.
- 29 • Tutt A, Garber JE, Kaufman B, *et al.* OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 ; (Suppl. 15), abstr LBA1.
- 30 • Binder KA, Mick R, O'Hara M, *et al.* A Phase II, single arm study of maintenance rucaparib in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic mutation in BRCA1, BRCA2 or PALB2. *Cancer Res* 2019 ; 79 (13 Suppl) : abstract nr CT234.
- 31 • Kaplan AR, Gueble SE, Liu Y, *et al.* Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of BRCA1/2 and RAD51. *Sci Transl Med* 2019 ; 11(492) : eaav4508.
- 32 • Friedlander M, Meniawy T, Markman B, *et al.* Pamiparib in combination with tislelizumab in patients with advanced solid tumours: results from the dose escalation stage of a multicentre, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 1306-15.
- 33 • Gong J, Hendifar A, Tuli R, *et al.* Combination systemic therapies with immune checkpoint inhibitors in pancreatic cancer: overcoming resistance to single agent checkpoint blockade. *Clin Transl Med* 2018 ; 7 : 32.
- 34 • Young K, Hughes DJ, Cunningham D, *et al.* Immunotherapy and pancreatic cancer: Unique challenges and potential opportunities. *Ther Adv Med Oncol* 2018 ; 10 : 1758835918816281.
- 35 • Mateo J, Lord CJ, Serra V, *et al.* A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 1437-47.
- 36 • Seeber A, Puccini A, Xiu J, *et al.* Association of BRCA-mutant pancreatic cancer with high tumor mutational burden (TMB) and higher PD-L1 expression [abstract]. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 4133.
- 37 • Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, *et al.* Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 153-64.
- 38 • Sohail DPS, Kennedy EB, Cinar P, *et al.* Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020 ; JCO2001364.

*Intra-arterial
treatments of
neuroendocrine liver
metastases*

Maxime Ronot^{1,2,3}
Lambros Tsélikas^{4,5,6}

¹ Hôpital Beaujon,
Service de radiologie, 100 boulevard
du Général Leclerc, 92110 Clichy

² Université de Paris, Paris

³ INSERM UMR 1149, CRI, Paris

⁴ Gustave Roussy, Service d'imagerie
thérapeutique, Villejuif

⁵ Université Paris Saclay, Saint-Aubin

⁶ INSERM U1015, Laboratoire de
recherche translationnelle en
immunothérapie (LRTI), Gustave Roussy,
Villejuif

@ Correspondance : M. Ronot
maxime.ronot@aphp.fr

Traitements intra-artériels des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines

▼ Résumé

Le foie est le site métastatique le plus fréquent des tumeurs neuroendocrines, surtout celles d'origine gastro-entéro-pancréatique (GEP-NET). La survenue de métastases hépatiques constitue l'un des facteurs pronostiques négatifs les plus importants pour les patients. Le traitement spécifique de ces métastases est indiqué lorsqu'elles constituent la partie dominante de la charge tumorale, ou en raison de symptômes liés à leur sécrétion hormonale. Parmi les nombreuses options thérapeutiques, les traitements intra-artériels sont couramment utilisés en cas de maladie hépatique dominante. Ils comprennent la chimioembolisation, l'embolisation et, plus récemment, la radioembolisation. Les deux premiers sont des traitements ischémiant qui reposent sur l'embolisation de branches de l'artère hépatique associée ou non à l'injection d'une drogue anti-tumorale émulsionnée dans de l'huile de pavot ou chargée dans des microbilles calibrées. Ils sont associés à une survie sans progression hépatique de 16-18 mois, une survie globale de l'ordre de 3 à 5 ans, un taux de réponse objective aux alentours de 60 %, et à un taux de réponse clinique atteignant 90 %, au prix d'une toxicité principalement hépatobiliaire. La réponse à ces traitements est meilleure lorsqu'ils sont utilisés tôt dans l'histoire de la maladie. Le bénéfice de la chimioembolisation par rapport à une embolisation simple n'a pas été démontré mais semble exister, notamment dans les TNE d'origine pancréatique. La radioembolisation est une radiothérapie vectorisée par voie intra-artérielle. Les études préliminaires rapportent des résultats oncologiques proches de ceux des traitements ischémiant pour une tolérance précoce qui semble meilleure. En revanche, la toxicité retardée, liée à l'irradiation du foie non tumoral, ne doit pas être négligée. Cette mini-revue détaille le rôle des traitements intra-artériels hépatiques des métastases de TNE, et discute leurs avantages et leurs limites dans une perspective oncologique.

• **Mots clés** : radiologie interventionnelle, traitement locorégionaux, Lipiodol, billes chargées, dosimétrie

▼ Abstract

The liver is the most common metastatic site of neuroendocrine tumors, especially those of gastroenteropancreatic origin (GEP-NET). The occurrence of liver metastases is one of the most important negative prognostic factors for patients. Specific treatment of these metastases is indicated when they constitute the dominant part of the tumor burden, or because of symptoms related to their hormonal secretion. Among the many treatment options, intra-arterial therapies are commonly used for dominant liver disease. They include chemoembolization, embolization and, more recently, radioembolization. The first two are ischemic treatments that rely on embolization of branches of the hepatic artery with or without injection of an antitumor drug

Pour citer cet article : Ronot M, Tsélikas L. Traitements intra-artériels des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 739-748. doi : 10.1684/hpg.2021.2197

emulsified in poppy oil or loaded in calibrated microbeads. They are associated with a progression-free survival of 16-18 months, an overall survival of 3 to 5 years, an objective response rate of around 60%, and a clinical response rate of up to 90%, at the cost of mainly hepatobiliary toxicity. The response to these treatments is better when they are used early in the history of the disease. The benefit of chemoembolization compared to simple embolization has not been demonstrated but seems to exist, especially in NET of pancreatic origin. Radioembolization is an intra-arterial vectorized radiotherapy. Preliminary studies report oncological results similar to those of ischemic treatments, with an early tolerance that seems better. However, the delayed toxicity associated with the irradiation of the non-tumor liver should not be overlooked. This mini-review details the role of hepatic intra-arterial treatments of NET metastases and discusses their advantages and limitations from an oncological perspective.

• **Key words:** Interventional radiology, locoregional treatment, Lipiodol, drug-eluting beads, dosimetry

Introduction

Les néoplasies neuroendocrines sont diverses tumeurs développées au dépend du système neuroendocrinien diffus. L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe ces néoplasies en fonction de leurs caractéristiques morphologiques (différenciation) et de leur degré de prolifération, évalué par l'index mitotique ou le Ki-67. Les tumeurs bien différenciées sont appelées « tumeurs neuroendocrines » (TNE) alors que les tumeurs peu ou pas différenciées sont appelées « carcinomes neuroendocrines » (CNE). Parmi les TNE, on distingue les lésions de grade (G) 1, 2 et 3 selon leur degré de prolifération (tableau 1) [1].

Les TNE sont métastatiques au moment du diagnostic dans environ 20 %, 30 % et 50 % des tumeurs G1, G2 et G3, respectivement, le statut métastatique représentant le facteur pronostique le plus important après le grade tumoral [2, 3]. En effet, la survie à cinq ans est estimée à 13-54 % en cas de métastases, contre 75-99 % en leur absence [3]. Le foie constitue le site métastatique le plus fréquent, surtout pour les TNE d'origine gastro-entéropancréatique (GEP-NET).

Selon les recommandations de la European NeuroEndocrine Tumors Society (ENETS) [4], les tumeurs bien

différenciées, surtout de grade 1 ou 2, sont candidates à des thérapies locorégionales hépatiques, en particulier lorsque la maladie hépatique est isolée ou dominante. Les traitements locorégionaux comprennent la chirurgie (résection et transplantation), et les thérapies guidées par l'image (ablation et traitements intra-artériels hépatiques). Dans ces derniers, on inclue les chimioembolisations, l'embolisation et la radioembolisation.

Cette mini-revue discute les avantages et les risques des traitements intra-artériels hépatiques, et présente leurs principaux résultats oncologiques pour le traitement des métastases hépatiques de TNE. Les ablations tumorales ne seront pas abordées.

Justification des traitements intra-artériels hépatiques

La justification des traitements intra-artériels hépatiques repose sur la différence d'apport vasculaire du foie et des métastases. Environ 70 % de l'apport sanguin du foie proviennent de la veine porte, alors que les métastases hépatiques sont alimentées exclusivement par l'artère hépatique. Ainsi, les traitements intra-artériels qui peuvent comprendre l'embolisation de branches artérielles, l'injection de drogues de chimiothérapie ou

TABLEAU 1 • Classification et grades des néoplasies neuroendocrines selon [1].

Terminologie	Différenciation	Grade	Index mitotique* (mitoses/2 mm ²)	Ki-67*
TNE, Grade 1	Bonne	Faible	< 2	< 3 %
TNE, Grade 2		Intermédiaire	2-20	3-20 %
TNE, Grade 3		Élevé	> 20	> 20 %
CNE, petites cellules	Faible	Élevé**	> 20	> 20 %
CNE, grandes cellules			> 20	> 20 %
Mixtes endocrines	Bonne ou faible	Variable***	Variable***	Variable***

TNE : tumeur neuroendocrine, CNE : carcinome neuroendocrine.

*L'index mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses/2 mm² tel que déterminé en comptant dans 50 champs de 0,2 mm² (c'est-à-dire dans une surface totale de 10 mm²) ; la valeur de l'indice de prolifération Ki-67 est déterminée en comptant au moins 500 cellules dans les régions de marquage le plus élevé (points chauds) ; le grade final est celui donné par l'un des deux indices de prolifération qui place la néoplasie dans la catégorie de grade supérieur.

** Les CNE peu différenciés ne sont pas officiellement gradés, mais sont considérés comme de haut grade par définition.

*** Dans la plupart des tumeurs mixtes endocrines, les composants neuroendocriniens et non neuroendocriniens sont peu différenciés et le composant neuroendocrinien un indice de prolifération du même ordre que le composant non endocrinien. Toutefois, un ou les deux composants peuvent être bien différenciés ; lorsque cela est le cas, chaque composante doit donc être évaluée séparément.

encore d'une forte dose de radiothérapie ciblent de manière préférentielle les métastases. Ceci permet, en théorie, d'améliorer l'efficacité anti-tumorale des traitements tout en améliorant leur profil de toxicité.

/// Les métastases hépatiques sont alimentées exclusivement par l'artère hépatique ///

Éléments techniques

Les traitements intra-artériels hépatiques sont le plus souvent réalisés au cours d'une courte hospitalisation, sous une légère sédation ou une anesthésie locale chez

des patients ayant reçu une antalgie préventive et une anxiolyse. L'abord est artériel fémoral droit ou, de plus en plus souvent, radiale gauche.

Le premier temps de tous les traitements est la réalisation d'une angiographie hépatique en deux (angiographie soustraite numérisée) et trois dimensions (imagerie type *cone-beam* ou artéro-scanner) permettant d'apprécier l'anatomie artérielle de chaque patient. Les images obtenues ont un double rôle de ciblage (sélection des artères qui alimentent les tumeurs à traiter) et de guidage (contrôle en temps réel de la progression du matériel endovasculaire). Les traitements diffèrent entre eux par la nature du traitement injecté (*figure 1*).

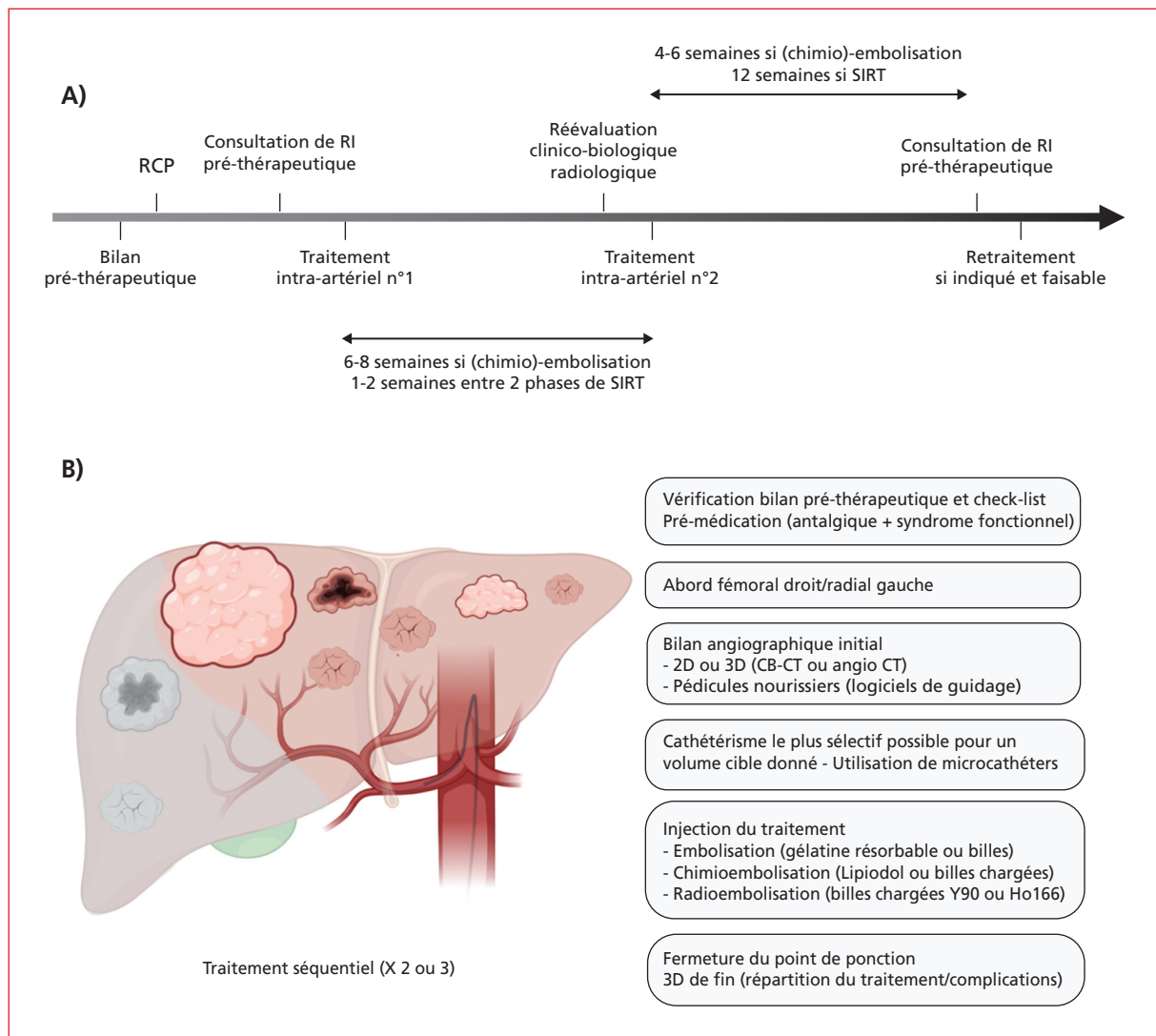


Figure 1 • Illustration des étapes d'une prise en charge par traitement intra-artériel hépatique. Le diagramme en haut (A) illustre le calendrier de la prise en charge et le schéma du bas (B) détaille les différentes étapes techniques d'une séance de traitement.

CB-CT (*Cone Beam Computed Tomography*), acronyme anglais pour imagerie tomographique à faisceau conique qui correspond à l'imagerie 3D ; Ho166 : Holmium 166 ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; RI : radiologie interventionnelle, SIRT : *Selective Internal Radiation Therapy*, acronyme anglais de la radioembolisation, Y90 : Yttrium 90.

La *chimioembolisation* comprend l'injection d'un médicament de chimiothérapie et une embolisation des artères ciblées. Lorsque le médicament est injecté sous forme d'émulsion dans de l'huile de pavot (Lipiodol, Guerbet, Aulnay, France), on parle de chimioembolisation conventionnelle. La radio-opacité de l'huile permet un contrôle radioscopique de l'injection et sert de vecteur au médicament. Cette propriété de vectorisation permet de diminuer l'exposition systémique, et d'augmenter la concentration hépatique, surtout dans les tumeurs (jusqu'à 100 fois plus que celle obtenue par une injection par voie intraveineuse). Les drogues utilisées dans la chimioembolisation sont variées. La grande majorité des équipes utilisent la doxorubicine à des doses de l'ordre de 1 mg/kg, mais d'autres équipes utilisent une combinaison de cisplatine, de doxorubicine et de mitomycine C. La streptozotocine est également utilisée, car elle aurait une efficacité plus grande que la doxorubicine. Il faut toutefois noter que son injection nécessite une anesthésie générale en raison d'une douleur importante lors de l'injection intra-artérielle hépatique induite par un pH acide. Plus récemment, l'oxaliplatine a été rapportée comme potentiellement intéressante.

L'*embolisation* simple est, comme son nom l'indique, une embolisation ciblée des vaisseaux alimentant les tumeurs, sans injection de drogue de chimiothérapie.

La *radioembolisation* est, quant à elle, une radiothérapie sélective interne vectorisée. Elle consiste en l'injection de microbilles calibrées biocompatibles mais non biodégradables de résine ou de verre associées à une radio-isotope émetteur bêta négatif. L'isotope est le plus souvent l'Yttrium-90 (^{90}Y), mais de nouvelles plateformes utilisant l'Holmium-166 (^{166}Ho) sont disponibles. La séance de traitement proprement dite est précédée d'une première artériographie dite de « simulation » réalisée 7-14 jours. Au cours de celle-ci, une activité d'environ 500 MBq est injectée dans la zone à traiter sous la forme de macroagrégats d'albumine humaine (MAA) marqués au Technétium 99 métastable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Celle-ci permet de réaliser une scintigraphie pour estimer la fraction de shunt pulmonaire (dose maximale tolérable au poumon d'environ 30 Gy), vérifier l'absence de perfusion extra-hépatique et pour calculer la dose estimée à la tumeur et au foie non tumoral (dosimétrie personnalisée). La réponse tumorale est fortement associée à la dose tumorale absorbée, et la toxicité hépatique à la dose reçue au foie non tumoral, et au foie non ciblé.

Les métastases hépatiques traitées sont le plus souvent diffuses ou bilobaires. Le traitement par voie intra-artérielle de toute la charge tumorale requiert généralement deux ou trois séances de traitement administrées séquentiellement avec quatre à huit semaines d'intervalle, pour améliorer l'efficacité en limitant la toxicité. Si les tumeurs sont en petit nombre, un cathétérisme sélectif d'une ou des artères vascularisant les tumeurs est réalisé.

Sélection des patients

Les patients ayant une maladie hépatique prédominante, évolutive (même lentement), non résécable ou des symptômes majeurs mal contrôlés sont les meilleurs candidats pour les traitements intra-artériels hépatiques. La présence de métastases pulmonaires, ganglionnaires ou osseuses de faible volume n'est pas une contre-indication absolue. Parmi ces patients, les meilleurs candidats sont ceux ayant une charge tumorale limitée (< 30 %), faites de métastases de TNE de l'intestin moyen, de bas grade, hyper-rehaussées au temps artériel en imagerie.

L'insuffisance hépatique est une contre-indication commune à tous les traitements intra-artériels. L'ictère obstructif et les anastomoses bilio-digestives sont des contre-indications surtout en cas de chimioembolisation ou d'embolisation car ils exposent à des complications infectieuses à type de cholangite, de nécrose des voies biliaires ou d'abcès hépatique. La radioembolisation serait moins problématique, l'effet emboligène étant moindre du fait de la taille et du nombre de billes injectées, même si le risque n'est pas nul. Une thrombose de la veine porte, et l'insuffisance rénale sont également des contre-indications relatives. Les patients présentant une atteinte de plus de 75 % du volume hépatique doivent être traités avec une grande prudence, en ciblant quelques segments du foie à la fois. Enfin, notons des contre-indications liées aux drogues utilisées, une fraction d'éjection < 50 % en cas d'utilisation de la doxorubicine, et une protéinurie en cas d'utilisation de la streptozotocine.

Après un traitement intra-artériel (qui comme nous l'avons dit est souvent fractionné), l'usage est d'évaluer la réponse. Cette évaluation est réalisée quatre à six semaines après le traitement pour les chimio-embolisations ou embolisations, et à trois mois pour la radioembolisation. Les traitements ultérieurs sont délivrés en fonction de la tolérance au traitement, du temps nécessaire pour que la fonction hépatique revienne à la valeur initiale, de la réponse clinique et de la réponse tumorale dans les territoires traités. En cas de réponse jugée satisfaisante (réponse clinique et biologique, réponse objective en imagerie), il est souvent décidé d'attendre. Un nouveau traitement intra-artériel sera discuté en cas de progression de la maladie (clinique et ou radiologique) jugée techniquement accessible par voie intra-artérielle. En cas de progression non traitable par une telle approche (progression extra-hépatique, réseau artériel dégradé, toxicité jugée trop grande), une autre option thérapeutique est préférée.

/// Les patients ayant une maladie hépatique prédominante non résécable ou des symptômes majeurs mal contrôlés sont les meilleurs candidats pour les traitements intra-artériels hépatiques ///

Résultats

Les traitements intra-artériels font partie des traitements les plus efficaces contre la maladie métastatique hépatique. La majorité de la littérature disponible concerne la *chimioembolisation* et l'*embolisation* qui sont des traitements plus anciens que la radioembolisation [5-8]. Une réponse clinique (efficacité sur le syndrome sécrétoire) est obtenue chez 89 % (42-100 %) des patients avec une durée de réponse souvent supérieure à 12 mois [9, 10]. La réponse symptomatique est plus élevée lorsque le traitement est utilisé en première intention avec 70 % de réponse symptomatique complète et 20 % de réponse partielle. Sur le plan radiologique, une réponse objective est rapportée dans 58 % (11-89 %), avec ici encore un bénéfice plus grand lorsque le traitement est appliqué en première ou deuxième ligne (*figure 2*). Dans notre expérience, la survie sans progression hépatique médiane est de l'ordre de 16 à 20 mois. Les valeurs de survie globale rapportées dans la littérature sont quant à elle de l'ordre de trois à quatre ans [11-13], jusqu'à cinq ans dans notre expérience. L'amélioration de la survie rapportée par les études les plus récentes témoigne sans doute d'une meilleure sélection des patients (traitement des tumeurs G1 et G2 uniquement, traitement réalisé au début de la maladie) et d'une amélioration technique (cathéters, imagerie 3D).

Les facteurs prédictifs individuels de réponse ou de survie sont encore mal connus. Retenons toutefois le grade tumoral, le site de la tumeur primitive (résultats meilleurs dans les tumeurs de l'intestin moyen), la charge tumorale, l'étendue de la maladie extra-hépatique et l'existence de lignes de traitements antérieurs. Notons enfin que la profondeur de la réponse tumorale en imagerie est associée à la survie sans progression et à la survie globale.

Une revue rétrospective multicentrique comprenant 244 patients traités avec 273 *radioembolisations* a rapporté une amélioration des symptômes chez 79 % des patients (résolution 35 %, amélioration 44 %), et des taux de réponse objective et de contrôle de la maladie de 62,9 % et 91,4 %, respectivement (selon les critères mRECIST) [14]. Deux méta-analyses récentes sont venues confirmer ces résultats, avec des taux de réponse objective et de contrôle tumoral de 50-51 % et 86 %, et une survie globale médiane de 28,5 à 32 mois [15, 16]. L'efficacité de la radioembolisation semble ainsi proche de celle rapportée pour la chimioembolisation ou l'embolisation (*figure 3*).

/// Les traitements intra-artériels font partie des traitements les plus efficaces contre la maladie métastatique hépatique ///

Toxicité et tolérance

À court terme, l'effet secondaire systémique le plus courant de la chimioembolisation ou de l'embolisation est le syndrome post-embolisation, qui associe fatigue,

fièvre, douleur, nausées, vomissements, hyperleucocytose, hyperthrombocytose, cytolysse et légère augmentation du taux de bilirubine sérique. Le syndrome post-embolisation est très fréquent, et serait mieux prévenu par l'administration d'ondansétron 30 minutes avant le traitement. Le contrôle de la douleur repose sur les antalgiques de pallier 1 à 3, selon une approche personnalisée. La plupart du temps, le syndrome post-embolisation est auto-limité, s'améliorant en trois à cinq jours avec une prise en charge médicale simple. Le passage systémique de la doxorubicine est responsable de vomissement et de nausées, tandis que l'alopécie est très inhabituelle. Une crise carcinoïde aiguë peut être déclenchée par ces traitements et, par conséquent, l'utilisation prophylactique d'analogues de la somatostatine est recommandée chez les patients présentant des tumeurs fonctionnellement actives. Chez ces patients, le dépistage et le traitement de la cardiopathie carcinoïde sont nécessaires avant chimioembolisation, notamment si une anthracycline est utilisée.

Sur le plan plus local, la toxicité de la chimioembolisation et de l'embolisation est surtout hépatobiliaire, avec un risque de lésions atteignant 20 à 25 %. Ces lésions comprennent des dilatations biliaires, des sténoses ou thromboses portes, la survenue de bilome, voire de nécrose hépatique. Dans la grande majorité des cas, ce sont des atteintes modérées et infracliniques (*figure 4*).

La tolérance précoce de la radioembolisation est significativement meilleure. Une fatigue modérée est fréquente, le syndrome post-embolisation inexistant. Pour la très grande majorité des patients, la qualité de vie est peu ou pas altérée et revient à son état de base en trois à quatre semaines. Des complications à type d'ulcère peuvent survenir en cas d'administration du traitement dans des artères à destinée extra-hépatiques (gastroduodénale, gastrique droite, falciforme, branches pancréatico-duodénales, etc.). Des cas de pneumopathies radiques ont été rapportés en cas de shunt pulmonaire majeur, ainsi que de décompensation hépatique précoce en cas de traitement d'un gros volume de foie chez des patients ayant une fonction hépatique altérée. C'est le rôle de la phase de simulation que d'anticiper et d'éliminer le risque de telles complications qui deviennent exceptionnelles dans les centres experts.

À plus long terme, la radioembolisation expose à un risque d'hépatopathie post-radique (dysmorphie type cirrhotique, ascite, splénomégalie, shunts porto-systémiques), ce d'autant que les traitements ont été bilobaires [17, 18]. Ceci peut conduire à des tableaux cliniques de décompensation hépatique. Ainsi, Curie *et al.* ont récemment rapporté des taux de toxicité à long terme similaire entre chimioembolisation et radioembolisation (respectivement 22 % et 29 %), mais un taux de toxicité attribuable au traitement plus élevé en cas de radioembolisation (14 % contre 3 %) [19]. Ainsi, la toxicité retardée associée à la chimioembolisation est en moyenne

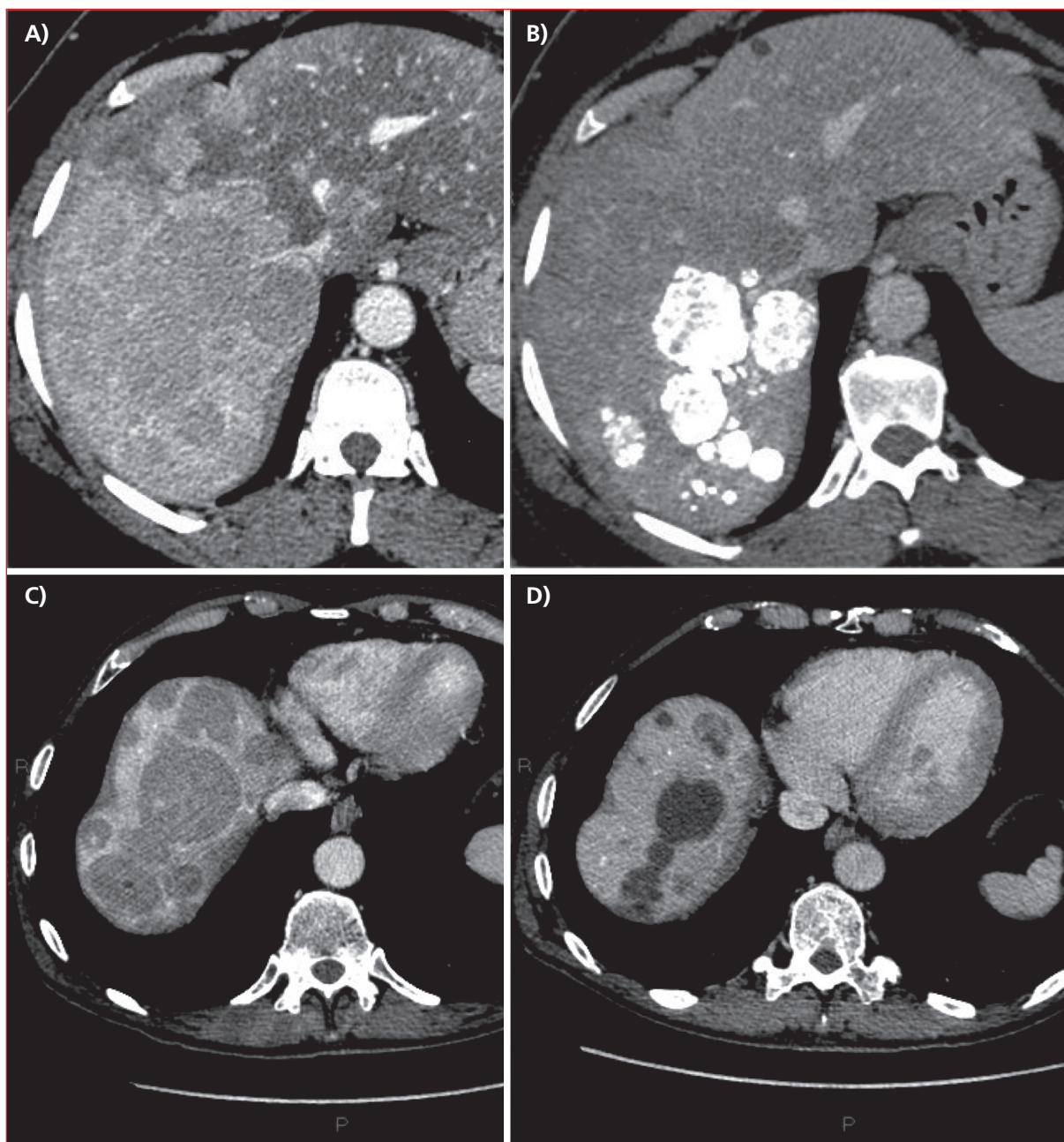


Figure 2 • Exemples de chemoembolisation et d'embolisation des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines. La ligne du haut montre le cas d'un patient de 52 ans ayant des métastases d'une TNE pancréatique de grade 1 responsable d'un envahissement d'environ 50 % du foie (A) traitées par chemoembolisation. L'indication de la chemoembolisation était posée devant une progression des lésions sous analogues de la somatostatine. Deux séances de chemoembolisation utilisant la streptozocine ont été réalisées, permettant d'obtenir une réponse objective (B). Les séances ont été marquées par un syndrome post-embolisation modéré. La ligne du bas montre le cas d'un patient de 48 ans ayant des métastases d'une TNE intestinale de grade 1 responsable d'un envahissement d'environ 50 % du foie (C) traitées par embolisation. L'indication de l'embolisation était également posée devant une progression des lésions sous analogues de la somatostatine. Deux séances d'embolisation simple utilisant de la gélatine ont été réalisées, permettant d'obtenir une réponse complète (D). Les séances ont été marquées par un syndrome post-embolisation modéré.

moins sévère et se manifeste principalement par des anomalies des tests hépatiques, alors que c'est la décompensation hépatique clinique qui domine en cas de radioembolisation. Une approche plus sélective, en

épargnant des segments hépatiques et une analyse dosimétrique aussi bien des tumeurs que du parenchyme non tumoral, peut diminuer l'exposition hépatique, et donc le risque d'hépatopathie radio-induite.

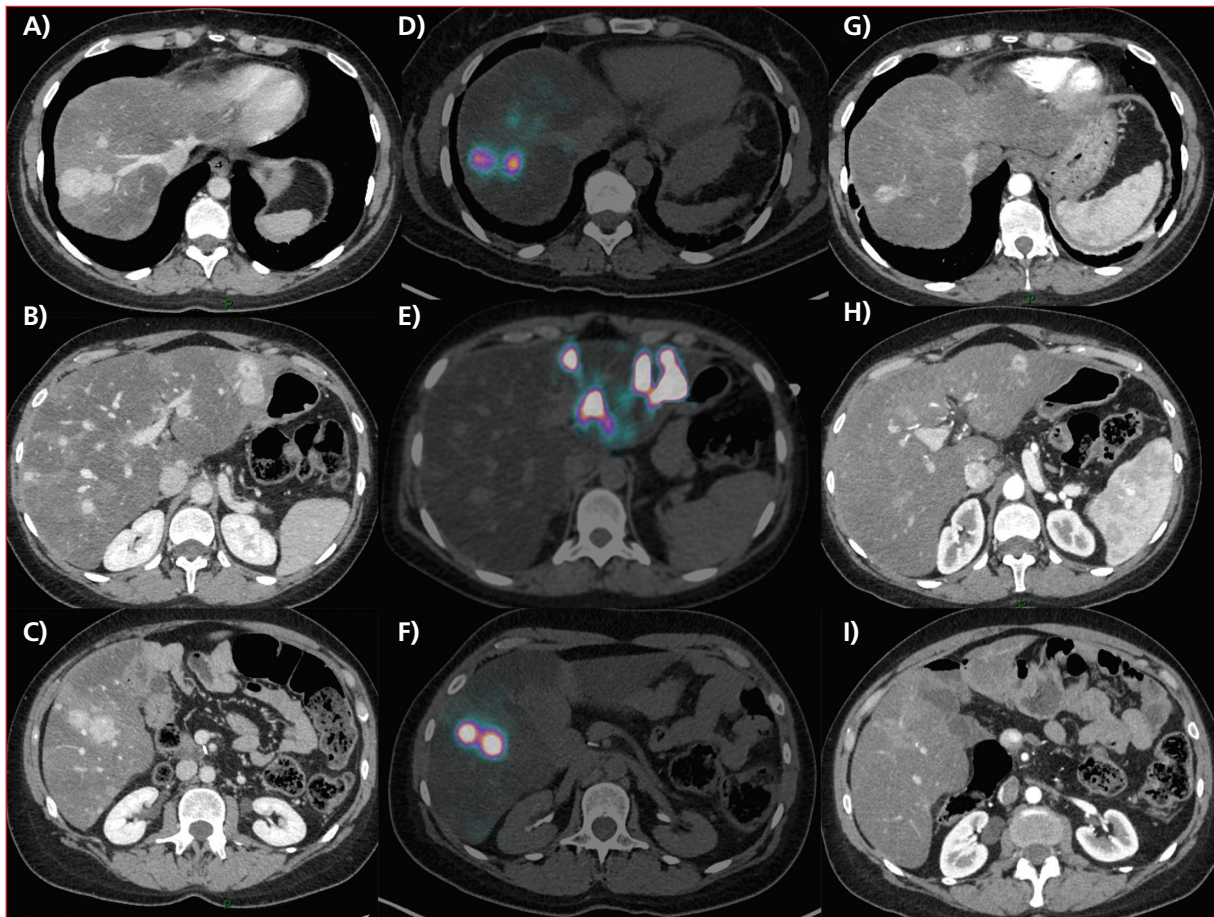


Figure 3 • Exemple de radioembolisation réalisée chez une patiente de 45 ans avec métastases hépatiques d'une TNE pancréatique réséquée 17 ans plus tôt par duodéno-pancréatectomie céphalique. Les métastases étaient bilobaires, et ont été traitées par deux séances de radioembolisation (microsphères de résines, Yttrium 90). La colonne de gauche (A-C) montre le scanner de baseline, la colonne du milieu (D-F) montre le ciblage par imagerie nucléaire, et la colonne de droite (G-I) montre la réponse objective maintenue à deux ans. La patiente n'a pas rapporté d'évènement indésirable.

/// **L'effet secondaire systémique le plus courant de la chimioembolisation ou de l'embolisation est le syndrome post-embolisation** ///

/// **Sur le plan plus local, la toxicité de la chimioembolisation et de l'embolisation est surtout hépato-biliaire, avec un risque de lésions atteignant 20 à 25 %** ///

/// **À plus long terme, la radioembolisation expose à un risque d'hépatopathie post-radique** ///

Quel traitement intra-artériel ?

En l'absence d'études comparatives randomisées, il n'y a pas, aujourd'hui, d'argument solide pour choisir entre les différents traitements intra-artériels disponibles.

La chimioembolisation conventionnelle (utilisant le Lipiodol) et l'embolisation sont historiquement les traitements les plus utilisés et pour lesquels le plus de données sont disponibles.

Chimioembolisation ou embolisation ?

Le bénéfice de la chimioembolisation par rapport à l'embolisation simple n'a pas été démontré. Des données pré-cliniques indiquent un possible bénéfice de la chimioembolisation. Des données cliniques historiques sur le traitement des métastases hépatiques de TNE ont rapporté une amélioration des taux de réponse objective et de survie lorsque la chimiothérapie administrée par voie i.v. était associée à une ligature artérielle hépatique. Gupta *et al.* ont rapporté une absence de valeur ajoutée de la chimioembolisation chez les patients atteints de tumeurs de l'intestin moyen, mais un possible bénéfice en cas de tumeur primitive pancréatique (même si ces différences n'étaient pas statistiquement significatives) et ce, au prix d'une toxicité similaire [13]. Le seul essai

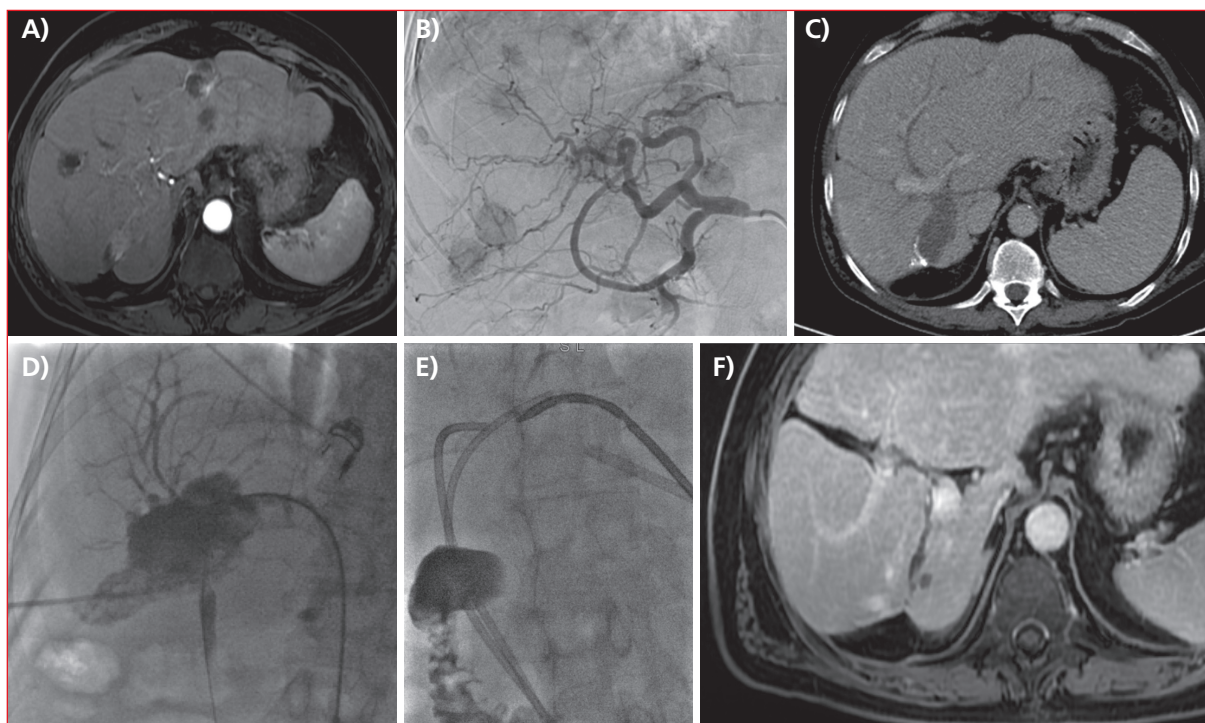


Figure 4 • Exemple de toxicité hépatobiliaire chez un patient de 54 ans avec une TNE iléale de grade 2. Antécédent d'hépatectomie droite pour métastases et de résection de la tumeur primitive. L'IRM (A) met en évidence une récurrence des métastases dans le foie restant, apparaissant sous forme de blushs tumoraux sur les images d'angiographie soustraite (B). Le patient a été traité par deux séances de chimioembolisation conventionnelle (doxorubicine et Lipiodol) et par une séance de chimioembolisation aux billes chargées à la doxorubicine. Dans les suites, le patient a développé une dilatation minime des voies biliaires puis un bilome sectoriel postérieur (C), communiquant avec les voies biliaires (D). Le traitement a consisté en la mise en place de drains biliaires percutanés et d'un drainage du bilome (E) qui ont permis la résolution des lésions (F).

prospectif randomisé comparant chimioembolisation et embolisation ne comprenait que 26 patients inclus sur une période de six ans et ne démontrait aucune différence entre les deux traitements selon le critère d'évaluation principal (survie sans progression à deux ans), avec des taux de réponse de 38 et 44 % et des taux de contrôle de la maladie de 100 et 92 %, respectivement [20].

Retenons donc qu'en raison de la petite taille et de la grande hétérogénéité des études, quasiment toutes rétrospectives, il semble exister une tendance à la supériorité de la chimioembolisation conventionnelle sur l'embolisation, avec un bénéfice qui semble plus important pour les métastases de TNE pancréatiques. Cette tendance ne s'accompagne d'aucune différence de toxicité.

Il existe une tendance à la supériorité de la chimioembolisation conventionnelle sur l'embolisation, avec un bénéfice qui semble plus important pour les métastases de tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Chimioembolisation conventionnelle ou aux billes chargées ?

La chimioembolisation utilisant les billes chargées est théoriquement séduisante car elle permet de réaliser en un seul temps l'injection de la drogue de chimiothérapie et l'embolisation. Des données pré-cliniques ont montré une meilleure exposition tumorale aux drogues de chimiothérapie au prix d'un passage systémique faible. Les premières publications utilisant les billes chargées pour le traitement des métastases hépatiques de TNE montraient un taux de réponse élevé, entre 57 à 80 % selon les critères mRECIST, avec un temps à progression de 14-15 mois [21, 22]. Toutefois, plusieurs études ont depuis lors rapporté une augmentation significative de la toxicité hépatobiliaire locale en comparaison à la chimioembolisation conventionnelle [23]. Baghat et al. ont ainsi rapporté une analyse intermédiaire chez 13 patients atteints de métastases hépatiques de TNE dans le cadre d'un essai de phase II [24]. Malgré un taux de réponse encourageant de 78 %, sept patients ont développé des bilomes (54 %) et quatre patients ont

eu un drainage percutané conduisant à l'interruption de l'essai.

Retenons donc qu'en l'absence d'essais cliniques randomisés, il est conseillé d'utiliser la chimioembolisation conventionnelle, en particulier lorsque l'ensemble du foie doit être traité.

Le choix de la radioembolisation

Comme nous l'avons vu, la radioembolisation présente un profil de toxicité bien meilleur dans la période post-traitement précoce, mais l'irradiation du foie sain rend le traitement moins répétable que les chimioembolisations/embolisations en raison du risque d'hépatopathie radique retardée.

Retenons donc qu'à ce jour, la radioembolisation est le plus souvent considérée chez les patients ayant été traités par chimioembolisation ou embolisation sans succès ou chez ceux ayant des contre-indications (ou étant considérés à risque) à la chimioembolisation, notamment les thromboses porte majeures, les anastomoses bilio-digestives ou une faible fraction d'éjection cardiaque.

/// La radioembolisation est le plus souvent considérée chez les patients ayant été traités par chimioembolisation ou embolisation sans succès ou chez ceux présentant des contre-indications ///

Conclusion et perspectives

En raison de sa complexité, la maladie métastatique hépatique d'origine neuroendocrine doit être prise en charge dans des centres experts. Dans l'arsenal thérapeutique disponible, la radiologie interventionnelle fournit un ensemble de traitements intra-artériels (chimioembolisation, embolisation ou radioembolisation) adaptés aux patients ayant une maladie hépatique isolée ou dominante. Ils sont associés à une très bonne efficacité clinique et symptomatique, des taux élevés de réponse objective au prix d'une toxicité acceptable, principalement locale.

Le choix du traitement intra-artériel n'est pas standardisé et doit s'inscrire dans une stratégie plus large chez ces patients souvent multitraités sur de longues périodes.

De futures études randomisées évaluant le bénéfice relatif en termes d'efficacité et de toxicité des différents traitements intra-artériels disponibles paraissent essentielles pour un meilleur contrôle de la maladie. De même, essentielle est leur évaluation en termes de stratégie, seules ou en combinaison avec les autres thérapies systémiques et locales administrées de manière séquentielle ou concomitante. Parmi celles-ci, la combinaison avec les molécules immunomodulatrices ouvre des perspectives et devra obtenir notre plus grande attention.



TAKE HOME MESSAGES

- Les thérapies intra-artérielles permettent un contrôle des symptômes et des taux élevés de réponse tumorale.
- Malgré l'absence d'études robustes, il existe des preuves que les traitements intra-artériels sont efficaces chez les patients présentant une maladie métastatique hépatique isolée ou dominante.
- Les problématiques spécifiques à la chimioembolisation et à l'embolisation, notamment en termes de toxicité locale, doivent peser dans la décision thérapeutique.
- La radioembolisation est mieux tolérée que la chimioembolisation ou que l'embolisation, mais est associée à une toxicité post-radique à long terme.

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : MR a reçu des honoraires de GE Healthcare, Ipsen, Guerbet et Sirtex. LT a reçu des honoraires de GE Healthcare, Guerbet, Ipsen, Sirtex, Boston Scientific, et a reçu des grants de BMS foundation et de Terumo.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • WHO. **Digestive System Tumours**. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, 2019.
- 2 • La Rosa S, Klersy C, Uccella S, *et al*. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009 ; 40(1) : 30-40.
- 3 • Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al*. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26(18) : 3063-72.
- 4 • Pavel M, Baudin E, Couvelard A, *et al*. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. ***Neuroendocrinology* 2012 ; 95 (2) : 157-76.**
- 5 • Carrasco CH, Chamsangavej C, Ajani J, *et al*. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1986 ; 147(1) : 149-54.
- 6 • Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, *et al*. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999 ; 17(7) : 474-8.
- 7 • Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000 ; 62 (Suppl. 1) : 79-83.
- 8 • Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, *et al*. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993 ; 71(8) : 2624-30.
- 9 • Granberg D, Eriksson LG, Welin S, *et al*. Liver embolization with trisacryl gelatin microspheres (embosphere) in patients with neuroendocrine tumors. *Acta Radiol* 2007 ; 48(2) : 180-5.
- 10 • Kress O, Wagner H J, Wied M, *et al*. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors—a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003 ; 68(2-3) : 94-101.

- 11** • Hur S, Chung JW, Kim HC, *et al.* Survival outcomes and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic neuroendocrine metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2013 ; 24(7) : 947-56.
- 12** • Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, *et al.* Factors affecting periprocedural morbidity and mortality and long-term patient survival after arterial embolization of hepatic neuroendocrine metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2014 ; 25(1) : 22-30.
- 13** • Gupta S, Johnson MM, Murthy R, *et al.* Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005 ; 104(8) : 1590-602.
- 14** • Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, *et al.* Radioembolization with ⁹⁰Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019 ; 42 (3) : 413-25.
- 15** • Devic Z, Rosenberg J, Braat AJAT, *et al.* The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2014 ; 55 : 1404-1410.
- 16** • Frilling A, Clift AK, Braat AJAT, *et al.* Radioembolisation with 90Y microspheres for neuroendocrine liver metastases: an institutional case series, systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2019 ; 21 (7) : 773-783.
- 17** • Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, *et al.* Long-Term Toxicity after Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Using Resin Microspheres for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2018 ; 29(6) : 858-65.
- 18** • Su YK, Mackey R V, Riaz A, *et al.* Long-Term Hepatotoxicity of Yttrium-90 Radioembolization as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumor to the Liver. *J Vasc Interv Radiol* 2017 ; 28(11) : 1520-6.
- 19** • Currie BM, Nadolski G, Mondschein J, *et al.* Chronic Hepatotoxicity in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor: Transarterial Chemoembolization versus Transarterial Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2020 ; 31(10) : 1627-35.
- 20** • Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, *et al.* Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012 ; 96(4) : 294-300.
- 21** • Gaur SK, Friese JL, Sadow CA, *et al.* Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 ; 34(3) : 566-72.
- 22** • de Baere T, Deschamps F, Teriitieu C, *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008 ; 19(6) : 855-61.
- 23** • Guiu B, Deschamps F, Aho S, *et al.* Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012 ; 56 (3) : 609-17.
- 24** • Bhagat N, Reyes DK, Lin M, *et al.* Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013 ; 36(2) : 449-59.

Lésion splénique au cours d'une coloscopie : une complication pas si rare que ça !

Splenic injury during a colonoscopy: a not so rare complication!

Philippe Cabarrot^{1,2}
Marie Coniel¹
Jean-Christophe Saurin³
Christian Boustière³
Bernard Croguennec⁴
Laurent Coste^{4,5}
Nathalie Schneider³
Béatrice Dupin³
Claire Morgand¹
Laetitia May¹
Catherine Grenier¹

¹ Haute Autorité de Santé – Direction Amélioration Qualité et Sécurité des Soins

² Clinique des Cèdres, 31700 Cornebarrieu

³ Hospices civils de Lyon, Hôpital E. Herriot, Service d'hépatogastroentérologie, 69437 Lyon Cedex 03

⁴ Hôpital Saint-Joseph, Marseille

⁵ Collège Formation

Evaluation Accréditation en Hépatogastroentérologie (CEFA-HGE)

⁶ Centre Hospitalier Inter-Communal (CHIC), Créteil

@ Correspondance : J.C. Saurin
jean-christophe.saurin@chu-lyon.fr

▼ Résumé

Les hématomes sous-capsulaires spléniques, les déchirures ou ruptures de rate sont des complications rares de la coloscopie (de l'ordre de 0,5 pour 10 000 procédures), mais potentiellement graves (5 % de mortalité). Leur survenue est vraisemblablement sous-évaluée et sous-déclarée. Tout gastro-entérologue doit avoir présent à l'esprit que cette complication est susceptible de survenir une fois, voire plusieurs, dans sa carrière d'endoscopiste. Cette complication peut survenir de manière retardée après la sortie du patient. Il faut savoir la détecter rapidement. De même, les urgentistes et réanimateurs susceptibles de recevoir le patient après sa sortie doivent la connaître. Le management pas forcément chirurgical de cette complication, est fondé sur l'évaluation lésionnelle précise tomodensitométrique et la stabilité hémodynamique du patient.

• **Mots clés** : complication de la coloscopie, hématome de rate, rupture splénique, accréditation des médecins et équipes médicales, CEFA-HGE

▼ Abstract

Splenic subcapsular hematomas, tears or ruptures of the spleen are rare complications of colonoscopy (around 0.5 per 10,000 procedures), but potentially serious (5% mortality). The occurrence is probably underestimated and under-reported. Every gastroenterologist should be aware that this complication is likely to occur once, or even several times, during his career as an endoscopist. This complication can be delayed, up to 4 days, after discharge. Every endoscopist should be aware about this risk, think of it in case of abnormal abdominal pain post colonoscopy, as should emergency physicians receiving a patient after discharge from the endoscopy unit. The management of this complication, which is not necessarily surgical, is based on the precise assessment of the lesion by computed tomography and on the hemodynamic situation of the patient.

• **Key words**: complication of colonoscopy, spleen hematoma, splenic rupture, french accreditation body for gastroenterologists

Introduction

Chaque année, près de 1 300 000 coloscopies sont réalisées en France [1]. Cet examen est considéré comme à bas risque grâce aux

progrès techniques, autorisant une large diffusion de cet examen y compris à des âges avancés ou pour des patients fragiles et ce d'autant que la performance tant en matière diagnostique que thérapeutique ne

Pour citer cet article : Cabarrot P, Coniel M, Saurin JC, Boustière C, Croguennec B, Coste L, Schneider N, Dupin B, Morgand C, May L, Grenier C. Lésion splénique au cours d'une coloscopie : une complication pas si rare que ça !. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 749-754. doi : 10.1684/hpg.2021.2191

peut être égalée par d'autres techniques. Cependant, son indication ne peut être retenue qu'après avoir éclairé le consentement du patient, notamment quant à la balance bénéfices/risques. Les principales complications bien identifiées dans la littérature sont les perforations et les hémorragies (essentiellement post-polypectomie) qui, dans une mise au point récente de l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy [2], ont été respectivement chiffrées à 0,058 % et 0,24 %. Les complications spléniques sont plus rares, mais vraisemblablement sous-diagnostiquées et sous-déclarées. Les difficultés d'identification de cette complication, le cas échéant, retardée et la potentielle gravité pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont amené la société française d'endoscopie digestive (SFED) à signaler dès 2017, ce risque comme exceptionnel, dans sa fiche d'information du patient devant bénéficier d'une coloscopie [3]. Le Collège Evaluation Formation Accréditation en hépato-gastroentérologie (CEFA-HGE) a enregistré 16 événements indésirables associés aux soins (EIAS) de ce type dans la base de retour d'expérience de l'accréditation de la HAS.

/// Tout gastro-entérologue doit s'attendre à avoir, au cours de sa carrière, au moins une complication splénique lors d'une coloscopie. Il est important de savoir les dépister précocement et de connaître la stratégie de prise en charge ///

Épidémiologie des complications spléniques en cours de coloscopie

Le premier cas de rupture de rate a été décrit dès le début de la diffusion de la coloscopie, par Wherry en 1974 [4]. Bier *et al.* ont rapporté le premier cas français [5]. Depuis, 172 cas cliniques ont été décrits dans la littérature [6], avec un nombre s'élevant de manière exponentielle depuis 2015 [6-30]. Il a même été décrit un cas de saignement actif au niveau de la rate suite à une coloscopie, chez un patient ayant déjà eu une splénectomie pour cette même complication 14 ans plus tôt – les auteurs devant la récurrence pour le moins surprenante d'une telle complication ont proposé comme hypothèse l'existence soit d'une splénose (auto-transplantation péritonéale de tissu splénique), soit d'une rate accessoire [31]. Une rupture de rate a également été décrite après un coloscanner, entraînant une splénectomie d'hémostase quelques heures après [32]. Des cas exceptionnels de lésions spléniques ont été rapportés après cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique [33], mais aucun après gastroscopie [16].

Une équipe française (Laanani *et al.*) a extrait de la base administrative du SNIIRAM-PMSI (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie -

Programme de médicalisation des systèmes d'information), des données concernant les complications survenues sur une cohorte de 4 600 000 patients ayant bénéficié d'une première coloscopie, sur une période allant de 2010 à 2015. Le taux de lésion de rate est évalué de 0,20 à 0,34 pour 10 000 procédures, selon une définition restreinte à lésion splénique ou élargie à d'autres codes comme par exemple transfusion associée à une coloscopie, soit un nombre de complications spléniques allant de 83 à 139 pour une période de cinq ans, c'est-à-dire une grosse vingtaine par an [34]. Les auteurs n'excluent pas une éventuelle sous-évaluation et ce d'autant que la source de données concerne uniquement les examens réalisés en établissement privé, excluant de fait celles réalisées à l'hôpital dont un certain nombre réalisé par des endoscopistes en formation. Néanmoins, ces données sont corroborées par d'autres travaux américains. Ainsi une étude rétrospective trouve 4 lésions de rate sur près de 300 000 coloscopies réalisées entre 1980 et 2008 dans une seule institution – i.e. 0,13 pour 10 000 procédures [35]. Une autre étude rapporte 12 complications spléniques survenues lors de 165 527 coloscopies, soit un taux de 0,72 pour 10 000 procédures [36]. Enfin, une étude canadienne plus récente identifie un risque de 0,41 lésions spléniques pour 10 000 coloscopies et il faut noter qu'il n'y avait pas de différence pour la survenue de ce type de complication entre les examens réalisés avec ou sans anesthésie générale [37].

Le CEFA-HGE a enregistré au cours de ces sept dernières années, dans le programme d'accréditation des gastro-entérologues¹, 16 déclarations de tels EIAS (publication HAS en cours). Ce nombre de cas rapportés n'a pas de valeur épidémiologique, car il ne s'agit que de déclarations volontaires faites en vue d'améliorer localement la sécurité des patients en endoscopie digestive. D'ailleurs, l'absence d'exhaustivité est bien soulignée par le fait que trois déclarants ont précisé que cette complication était précédemment survenue à différentes reprises dans leurs centres et n'avait pas été déclarée. D'autre part, les déclarations émanent seulement des HGE accrédités², soit en 2020, près 10 % des HGE dont un tiers de salariés et deux tiers de libéraux.

¹ Les hépato-gastroentérologues peuvent s'engager volontairement dans le dispositif d'accréditation des médecins et des équipes médicales encadré par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'objectif de ce type de programme proposé par des pairs de la discipline est d'améliorer la qualité des pratiques professionnelles et de réduire la fréquence et les conséquences des événements indésirables associés aux soins (EIAS). Pour être accrédités, les médecins doivent s'engager dans un programme élaboré par le Collège Evaluation Formation Accréditation en HGE (CEFA-HGE). Ils doivent notamment déclarer et analyser chaque année, des EIAS qui sont enregistrés dans la base REX-HAS.

² Fin 2020, il y avait 342 HGE accrédités dont 210 faisant le programme Equipes (37 équipes).

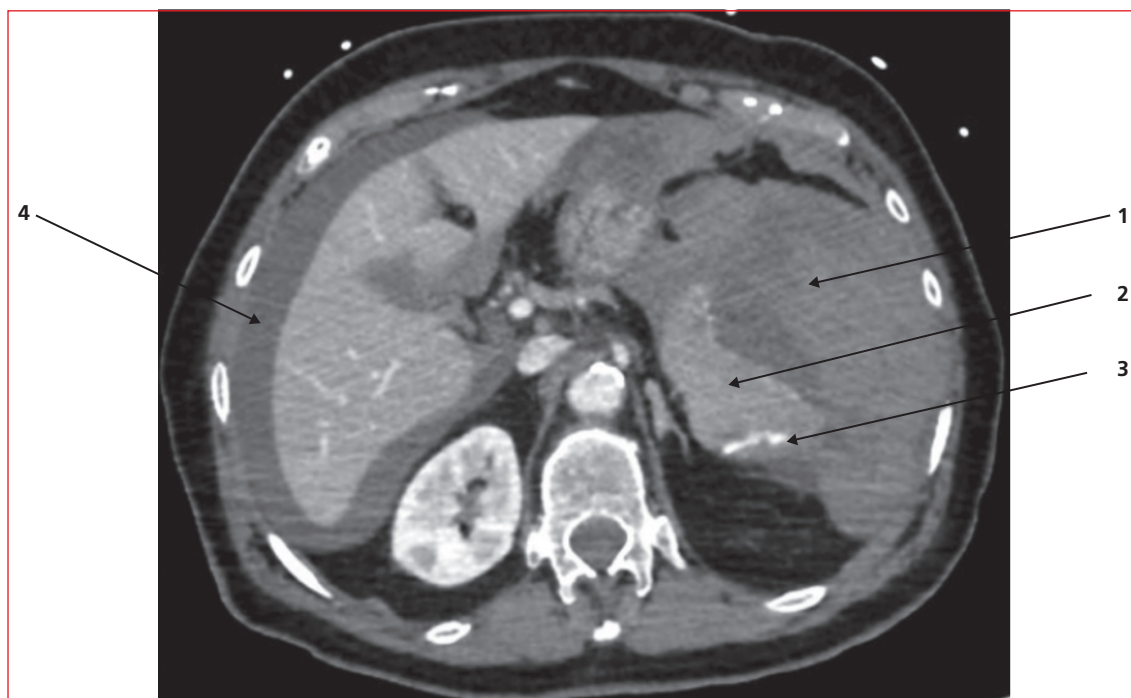


Figure 1 • Rupture de rate lors d'une coloscopie avec hémopéritoine et saignement actif. 1) Hématome péri-splénique. 2) Rate rétractée. 3) Saignement actif. 4) Hémopéritoine.

/// Cette complication certes rare doit être redoutée, puisque la littérature retient un taux de mortalité de 5 % ///

Au-delà de ces données la littérature, il y a à l'évidence une sous-évaluation de ces lésions [38]. Il est probable qu'un certain nombre de patients quittent les locaux de l'établissement où ils ont eu leur coloscopie avec un hématome sous-capsulaire, voire une déchirure minime de la rate qui pourrait se résoudre spontanément. Ce type d'événement est également probablement sous-déclaré et certainement sous-diagnostiqué. Ainsi, si on appliquait le taux de 0,5 pour 10 000 procédures aux quelque 1 300 000 coloscopies réalisées chaque année en France, on arriverait à un nombre estimé de 65 complications spléniques annuelles.

Présentation clinique

Une revue récente de la littérature colligeant 172 cas publiés dans 122 articles apporte des précisions sur la typologie des patients présentant ce type de complications [39]. L'âge moyen est de 64 ans ($\pm 11,3$). Les complications spléniques touchent majoritairement les femmes (70,8 %). Des antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne sont notés dans 63,7 % des cas. Une coloscopie précédemment réalisée est rapportée dans 12,1 % des cas. L'immense majorité des patients n'a pas d'antécédents de splénomégalie ou de maladie

hématologique splénique (97,3 %), ni de maladie inflammatoire chronique intestinale (96,4 %). La prévalence d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant est de 39,4 %. La durée moyenne de coloscopie est de 26,6 minutes ($\pm 19,6$). L'indication la plus fréquente est diagnostic (64,2 %), dépistage (23,8 %), contrôle (9,6 %) et thérapeutique (2,4 %). Des difficultés de progression sont identifiées pour 35,9 % des patients. Plus de la moitié des patients (57,8 %) ont bénéficié de biopsies ou de polypectomies et un seul cas est rapporté lors d'une dissection sous-muqueuse.

Les symptômes apparaissent en moyenne 16,9 heures après la coloscopie (avec des extrêmes allant de l'heure suivant la coloscopie jusqu'à quatre jours). La présentation clinique la plus fréquente est une douleur abdominale (46,1 %) et une douleur rapportée à l'épaule gauche (40,9 %) est le signe le plus spécifique (signe de Kehr). Les autres symptômes rapportés sont des vertiges (7,9 %), syncopes ou collapsus (5,2 %) Le diagnostic est confirmé le plus souvent par scanner (70,6 %), laparotomie (14,1 %) et échographie (10 %).

/// Un hématome sous-capsulaire splénique ou une rupture de rate peuvent survenir à tout moment, pour tout gastro-entérologue quelle que soit son expérience et quelle que soit la difficulté de la procédure, c'est-à-dire même au cours d'une coloscopie sans difficulté technique particulière ///

En pareil cas, le management médico-chirurgical s'appuie sur les recommandations en matière de lésions spléniques traumatiques. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières décennies en raison de la reconnaissance de l'importance de la rate en matière de défense infectieuse et grâce à une meilleure approche du management conservateur de telles complications. Ainsi, les mesures de réanimation immédiate, l'évaluation lésionnelle tomodensitométrique et la décision thérapeutique sont basés sur le protocole de l'Advanced Trauma Life Support (ATLS), établi par l'American College of Surgeons Committee on Trauma [40]. En particulier, l'indication chirurgicale (dans l'immense majorité des cas, une splénectomie) dépend de la stabilité hémodynamique du patient. Les lésions de la rate sont gradées en tomodensitométrie en cinq stades, en fonction de la taille et de la profondeur de l'hématome splénique et/ou des déchirures capsulaires – cf. *tableau 1/figure 1*. Les lésions de bas grade (I à III) relèvent *a priori* d'un management non interventionnel et la chirurgie ou l'angio-embolisation sont envisagées pour les grades supérieurs. On ne dispose pas de recommandations pour la durée d'hospitalisation en cas d'attitude conservatrice, ni de timing de mobilisation des patients. Il n'y a pas non plus de consensus pour le délai de prescription d'un éventuel traitement anticoagulant de type HBPM qui ne semble pas augmenter dans la littérature, le risque d'échec d'un management non interventionnel. Enfin, rappelons la nécessité en cas de splénectomie, de mettre en œuvre des vaccinations pneumococciques et *Haemophilus influenzae* [40].

Dans la littérature concernant les traumatismes de rate lors d'une coloscopie, on note une tendance à la hausse de la prise en charge conservatrice qui reste toutefois minoritaire [39]. Avant 2011, 23 % des patients avait bénéficié d'une surveillance médico-chirurgicale alors que 77 % avaient bénéficié d'une splénectomie (72,2 %) ou d'une embolisation (4,8 %). Sur la période 2011-2016, 37,1 % des patients ont un traitement conservateur, alors

que 62,9 % bénéficient d'une prise en charge interventionnelle soit par splénectomie (53,5 %), soit par embolisation splénique (9,4 %). Cette différence n'est toutefois pas significative, peut-être en raison de la taille de l'échantillon. En revanche, il est intéressant de noter que cette tendance se confirme nettement dans la série du CEFA, sur les 16 patients : neuf ont été traités de manière conservatrice, six ont eu une splénectomie et un embolisation radiologique.

Dans la littérature, plus des trois quarts des patients sont transfusés. La durée moyenne de séjour est de 7,8 jours ($\pm 5,3$). Enfin, la mortalité avant 2011, était de 5,4 % alors que depuis 2011, elle est de 4,9 % [39].

/// La prise en charge de cette complication n'est pas systématiquement chirurgicale et est basée sur l'évaluation lésionnelle scanographique et l'état hémodynamique du patient ///

Mécanisme des lésions spléniques lors des coloscopies

Dans l'immense majorité des cas, le mécanisme incriminé est une traction excessive sur les ligaments spléno-coliques ou phréno-coliques, le cas échéant liés à des causes locales de diminution de la mobilité entre le côlon et la rate, tels une adhérence, un épaissement capsulaire et une fibrose [16]. Plus rarement, ont été décrits des cas de traumatisme direct, voire de double complication avec perforation colique et lésion splénique.

Comme rapportés dans le *tableau 1*, peuvent survenir un hématome sous-capsulaire, une déchirure de la capsule, voire une rupture de la rate. S'ensuivent une hémorragie, le cas échéant active et alors bien identifiée alors par l'imagerie avec produit de contraste et un hémopéritoine

TABLEAU 1 • Gradation tomodensitométrique des lésions de rate (d'après [40]).

Grade	Lésion	Description
I	Hématome	Sous-capsulaire, < 10 % de la surface splénique
	Lacération	Déchirure capsulaire < 1 cm de profondeur
II	Hématome	Sous-capsulaire, 10 à 50 % de la surface
	Lacération	Déchirure capsulaire 1 à 3 cm de profondeur, n'intéressant pas de vaisseaux parenchymateux
III	Hématome	Sous-capsulaire, > 50 % de la surface ou s'étendant, hématome sous-capsulaire rompu ou intra-parenchymateux, hématome intra-péritonéal > 5 cm
	Lacération	> 3 cm de profondeur ou intéressant des vaisseaux trabéculaires
IV	Lacération	Déchirure de vaisseaux segmentaires ou hilaires produisant une dévascularisation majeure (> 25 % de la rate)
V	Lacération	Rate complètement rétractée
	Vasculaire	Lésion hile de la rate avec dévascularisation splénique

soit localisé à l'hypochondre gauche, soit généralisé. Il n'est pas rare que la rate soit complètement rétractée. Si le scanner est réalisé sans produit de contraste, il peut être alors difficile de faire la part entre rate et hématome péri-splénique – d'où la nécessité parfois d'un deuxième scanner.

Facteurs de risque liés aux patients

De nombreux facteurs favorisant ont été suggérés, tels l'âge avancé, les maladies hématologiques spléniques, les coagulopathies, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, mais aucune de ces hypothèses n'a été confortée dans la littérature. En revanche, ont été bien identifiés le rôle des antécédents chirurgicaux abdomino-pelviques (notamment chez les femmes) et l'existence d'un traitement anticoagulant et antiagrégant, même s'il a été arrêté selon les recommandations en vigueur [41].

Laanani *et al.*, dans le travail précédemment cité issu de la base médico-administrative française, rapportent qu'un tiers des patients ayant une lésion splénique ne présentaient aucune comorbidité [34].

Facteurs de risque liés à la technique

Sont incriminés dans la littérature, des manœuvres coloscopiques impliquant une traction excessive sur l'angle colique gauche durant la procédure comme les techniques « d'accrochage » au niveau de l'angle, de « progression à l'aveugle » ou encore la « manœuvre Alpha ». Sont également décrits comme facteurs de risque les manipulations externes et en particulier une pression au niveau de l'hypochondre gauche, de même le décubitus dorsal qui pourrait augmenter la probabilité de déchirure de la capsule splénique. L'utilisation du raidisseur n'est pas identifiée dans la littérature comme facteur de risque. Il est probable que les coloscopies de réalisation difficile sont un facteur de risque, mais la littérature ne permet pas de l'identifier formellement [16] et les verbatim de nombreuses déclarations de la série du CEFA rapportent que les HGE n'avaient en aucune façon évoqué cette complication tant la coloscopie avait été de réalisation technique facile.

Il n'est pas précisé dans la littérature les notions d'ancienneté des endoscopes, de qualité de la maintenance des appareils.

Facteurs de risque liés au gastro-entérologue

Étant donné la rareté de cette complication, on ne trouve pas dans la littérature, de données concernant les praticiens ayant réalisé l'endoscopie. L'étude de Laanani *et al.*, précédemment citée, permet de confirmer en France l'existence d'une corrélation négative entre taux de survenue des complications en cours de coloscopie et

expérience de l'endoscopiste (en nombre d'années d'exercice) et nombre de procédures réalisées chaque année [34]. Rien ne prouve que cela soit également vrai pour les complications spléniques. D'ailleurs, dans la série du CEFA, beaucoup de déclarants étaient des gastro-entérologues très expérimentés.

On voit donc qu'il persiste de nombreuses incertitudes quant aux facteurs favorisant ce type de complication, c'est pourquoi le CEFA-HGE a fait de cet événement, un EIAS ciblé dans le cadre de la procédure d'accréditation et il va inciter les HGE accrédités à déclarer systématiquement ce type de complication pendant une période définie avec à l'appui un questionnaire d'analyse approfondie afin d'en tirer toutes les informations utiles à la profession et au-delà pour la sécurité des patients devant bénéficier d'une coloscopie.

Conclusion

Il faut retenir qu'un hématome sous-capsulaire splénique ou une rupture de rate, même si cela reste un événement rare, peut survenir à tout moment, pour tout gastro-entérologue quelle que soit son expérience, et quelle que soit la difficulté de la procédure, *i.e.* même au cours d'une coloscopie sans difficulté particulière. Il vaut mieux avoir l'esprit que cette complication surviendra vraisemblablement au moins une, voire plusieurs fois, dans la longue carrière d'un endoscopiste. Étant donné la gravité potentielle et ce d'autant que le diagnostic peut être retardé – le cas échéant après la sortie du patient –, il faut



TAKE HOME MESSAGES

- Les complications spléniques de la coloscopie sont rares (de l'ordre de 0,5 pour 10 000 procédures), mais potentiellement graves (5 % de mortalité).
- Leur survenue est vraisemblablement sous-évaluée (certains hématomes peuvent être méconnus) et sous-déclarée. Tout gastro-entérologue doit avoir présent à l'esprit que cette complication est susceptible de survenir une fois, voire plusieurs, dans sa carrière d'endoscopiste.
- Cette complication peut survenir de manière retardée, parfois après la sortie du patient asymptomatique en post-coloscopie immédiat. Il faut savoir la détecter rapidement. De même, les urgentistes et réanimateurs susceptibles de recevoir le patient après sa sortie doivent la connaître.
- Le management de cette complication n'est pas forcément chirurgical. La décision de surveillance armée ou de splénectomie s'appuie sur l'évaluation lésionnelle précise par scanner injecté et sur la stabilité hémodynamique du patient.

systématiquement y penser en cas de douleur inhabituelle post-coloscopie, en particulier au niveau de l'hypochondre gauche, chercher notamment le signe de Kehr et avoir le scanner facile en pareil cas. Il faut également retenir que la conduite à tenir est loin d'être systématiquement chirurgicale et qu'un management médicochirurgical de type conservateur pourra être envisagé pour les lésions de bas grade. Il est essentiel de partager ces informations avec les urgentistes et réanimateurs susceptibles de recevoir de tels patients plusieurs heures, voire plusieurs jours après leur sortie.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • CNAM. Une étude de l'Assurance Maladie sur la pratique des coloscopies en France. Point d'information, 6 décembre 2012.
- 2 • Kothari ST, Huang RJ, Shaukat A, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, *et al.* ASGE review of adverse events in colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 90(6) : 863-76.e33.
- 3 • Société Française d'Endoscopie Digestive. Informations médicales avant la réalisation d'une coloscopie. SFED, 2017. Disponible à l'adresse suivante : https://www.sfed.org/files/files/Coloscopie_v042017.pdf.
- 4 • Wherry D, Zehner H. Colonoscopy-fiberoptic endoscopic approach to the colon and polypectomy. *Med Ann Dist Columbia* 1974 ; 43 : 189-92.
- 5 • Bier JY, Ferzli G, Trémolières F, Gerbal JL. La rupture splénique provoquée par la coloscopie. *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ; 13 (2) : 224-5.
- 6 • Patel DD, Shih-Della Penna DC, Terry SM. Splenic trauma from colonoscopy: A case series. *Int J Surg Case Rep* 2020 ; 71 : 30-3.
- 7 • Olshaker JS, Deckerleman C. Delayed presentation of splenic rupture after colonoscopy. *J Emerg Med* 1999 ; 17(3) : 455-7.
- 8 • Shah PR, Raman S, Haray PN. Splenic rupture following colonoscopy: Rare in the UK? *Surgeon* 2005 ; 3(4) : 293-5.
- 9 • Dugué L, Maffouh A, Condat B, Zanditenas D, Bonnet J, Balian C, *et al.* Une complication inhabituelle de la coloscopie : l'hémopéritoine par rupture splénique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31(12) : 1153-4.
- 10 • Pichon N, Mathonnet M, Verdieri F, Carrier P. Splenic trauma: an unusual complication of colonoscopy with polypectomy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 (2) : 123-7.
- 11 • Pasumarthy L, Srour J. Splenic Perforation Following Colonoscopy. *Gastroenterology Res* 2009 ; 2(3) : 175-7.
- 12 • Sarhan M, Ramcharan A, Ponnappalli S. Splenic Injury after Elective Colonoscopy. *JLS* 2009 ; 13(4) : 616-9.
- 13 • Shankar S, Rowe S. Splenic Injury After Colonoscopy: Case Report and Review of Literature. *Ochsner J Fall* 2011 ; 11(3) : 276-81.
- 14 • Sachdev S, Thangarajah H, Keddington J. Splenic rupture after uncomplicated colonoscopy. *Am J Emerg Med* 2012 ; 30(3) : 515.e1-2.
- 15 • Zandonà C, Turrina S, Pasin N, De Leo D. Medico-legal considerations in a case of splenic injury that occurred during colonoscopy. *J Forensic Leg Med* 2012 ; 19(4) : 229-33.
- 16 • Mattia G. Are There Risk Factors for Splenic Rupture During Colonoscopy? Case Report and Literature Review. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System* 2013 ; S2.
- 17 • Jamorabo D, Feller E. Syncope as the Presenting Feature of Splenic Rupture after Colonoscopy. *Case Rep Gastrointest Med* 2014 ; 2014 : 825892.
- 18 • Mariana Caraballo A. Splenic Injury after Colonoscopy: Two Case Reports and Literature Review. *Journal of Gastric Disorders and Therapy* 2015 ; 1 (1).

- 19 • Pavlidis E, Gkizas I, Mavromati O, Milonakis N, Syrianos K. Splenic injury following elective colonoscopy: a rare complication. *J Surg Case Rep* 2016 ; 2016(12) : rjw214.
- 20 • Zappa MA, Aiolfi A, Antonini I, Musolino CD, Porta A. Splenic rupture following colonoscopy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2016 ; 21 : 118-20.
- 21 • Nallayici EG, de Groot R, van Zanten RAA, Lutke Holzik MF. Shock due to Splenic Injury after Colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2017 ; 11(1) : 127-33.
- 22 • Andrade EG, Olufajo OA, Drew EL, Bochicchio GV, Punch LJ. Blunt splenic injury during colonoscopy: Is it as rare as we think? *Am J Surg* 2018 ; 215 (6) : 1042-5.
- 23 • Ahmed M, Habis S, Saeed R, Mahmoud A, Kwok SH. Grade III Spleen Laceration After a Colonoscopy Treated with Splenic Artery Embolization: A Case Report. *Cureus* 2019 ; 11(1) : e3843.
- 24 • Dieguez Castillo C, Lopez de Hierro M, Redondo-Cerezo E. Splenic rupture: an infrequent but potentially severe complication after colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2019 ; 111(1) : 82-3.
- 25 • Keeven N, Inboriboon PC. A Case of Splenic Laceration Presenting as a Delayed Complication of Colonoscopy. *J Emerg Med* 2019 ; 56(4) : 437-40.
- 26 • Chaudhari R, Nunes F. Splenic injury: a case report of a less commonly discussed but feared complication of colonoscopy. The American College of Gastroenterology 2020. Communication en congrès disponible à l'adresse suivante : <https://www.eventscribe.com/2020/ACG/fsPopup.asp?efp=REIC-SUFHUK02NDI2%20&PosterID=299246%20&rd=0.6174654&mode=posterinfo>.
- 27 • D'Orazio B, Cudia B, Martorana G, Di Vita G, Geraci G. Conservative Treatment of Splenic Haematoma After Colonoscopy: A Case Report. *Cureus* 2020 ; 12(9) : e10531.
- 28 • Enofe I, Burch J, Yam J, Rai M. Iatrogenic Severe Splenic Injury after Colonoscopy. *Case Rep Gastrointest Med* 2020 ; 2020 : 8824720.
- 29 • Liu J, Ladde J. Splenic Laceration Post Colonoscopy: A Rare Complication. *J Emerg Med* 2020 ; 59(2) : e61-3.
- 30 • Nimmons W, Getto LP. Delayed presentation of splenic rupture after colonoscopy. *Am J Emerg Med* 2020 ; 38(5) : 1043.e5-e6.
- 31 • Christopoulos P, Rajveer T, Rajput I, Ahmed T. Splenic Injury after Screening Colonoscopy ; Could that Happen Twice? An Unusual Case Report. *J Case Rep Studies* 2017 ; 5(4).
- 32 • Seghal R, Whitehead-Clarke TV. CT Colonography - A new threat to the spleen? *International J Surg* 2018 ; 55 : S27.
- 33 • Feola A, Niola M, Conti A, *et al.* Iatrogenic splenic injury: review of the literature and medico-legal issues. *Open Med (Wars)* 2016 ; 11(1) : 307-15.
- 34 • Laanani M, Coste J, Blotiere PO, Carbonnel F, Weill A. Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17(4) : 719-27.e13.
- 35 • Kamath A, Iqbal C, Sarr M, *et al.* Colonoscopic splenic injuries: incidence and management. *J Gastrointest Surg* 2009 ; 13(13):2136-40.
- 36 • Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med* 2013 ; 173(7) : 551-6.
- 37 • Bielawska B, Hookey LC, Sutradhar R, *et al.* Anesthesia Assistance in Outpatient Colonoscopy and Risk of Aspiration Pneumonia, Bowel Perforation, and Splenic Injury. *Gastroenterology* 2018 ; 154(1) : 77-85.
- 38 • Ha JF, Minchin D. Splenic injury in colonoscopy: a review. *Int J Surg* 2009 ; 7(5) : 424-7.
- 39 • Jehangir A, Poudel DR, Masand-Rai A, Donato A. A systematic review of splenic injuries during colonoscopies: Evolving trends in presentation and management. *Int J Surg* 2016 ; 33(Pt A) : 55-9.
- 40 • Hildebrand DR, Ben-sassi A, Ross NP, Macvicar R, Frizelle FA, Watson AJM. Modern management of splenic trauma. *Br Med J* 2014 ; 348(apr02 3) : g1864-70.
- 41 • Piccolo G, Di Vita M, Cavallaro A, *et al.* Presentation and management of splenic injury after colonoscopy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014 ; 24(2) : 95-102.

*Patient management
in gluten-related
disorders: From the
best diagnosis to the
best diet*

Thomas Bazin

Hôpital Ambroise Paré, Service
d'hépatogastro-entérologie, 9 avenue
Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-
Billancourt

@ Correspondance : T. Bazin
thomas.bazin@aphp.fr

Cet article reprend les contributions du symposium des laboratoires Dr. Schär, intitulé *Prise en charge des pathologies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime*, tenu lors des JFHOD 2021 100 % Digitales, le 18 mars 2021. Orateurs : Christophe Cellier, Paris, France ; David Sanders, Sheffield, United Kingdom ; Nick Trott, Sheffield, United Kingdom. Modérateurs : Christophe Cellier, Paris, France.

Prise en charge des maladies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime

▼ Résumé

Le diagnostic de la maladie cœliaque ne pose pas de problème, quand cette pathologie est évoquée. Le risque est plutôt de ne pas l'évoquer, en cas de manifestations cliniques ou biologiques non évidentes. La prise en charge thérapeutique est simple en théorie, mais particulièrement complexe en pratique. Plusieurs leviers permettent d'optimiser le régime sans gluten, les symptômes et la qualité de vie. Le régime sans gluten est en réalité multiple : dans la maladie cœliaque « classique », il est relativement bien connu. En cas de résistance au régime, une option est l'hypersélectivité, encore plus restrictive. En cas d'hypersensibilité non cœliaque au gluten ou de syndrome de l'intestin irritable, un régime pauvre en gluten peut suffire. Les complications de la maladie cœliaque peuvent être redoutables ; elles devraient pouvoir être diagnostiquées rapidement en suivant les recommandations de suivi.

• **Mots clés** : maladie cœliaque, hypersensibilité non cœliaque au gluten, régime sans gluten, sprue réfractaire, lymphocytose intra-épithéliale, atrophie villositaire

▼ Abstract

The diagnosis of celiac disease is simple, when this pathology is mentioned. The risk is rather not to mention it, in the event of clinical or biological manifestations which are not obvious. The therapeutic management is simple in theory, but particularly complex in practice. There are several ways for optimizing the gluten-free diet, symptoms and quality of life. The gluten-free diet is actually multiple: in "classic" celiac disease, it is relatively well known. In the event of resistance to the regime, one option is hyper-selectivity, which is even more restrictive. For non-celiac gluten hypersensitivity or irritable bowel syndrome, a low gluten diet may be sufficient. The complications of celiac disease can be daunting; we should be able to diagnose them quickly by following the recommendations for follow-up.

• **Key words**: celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, gluten-free diet, refractory sprue, intraepithelial lymphocytosis, villous atrophy

Diagnostic de la maladie cœliaque et de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque (Christophe Cellier, Paris, France)

Le suivi du régime sans gluten est un paradoxe : il est suivi par plus de patients hors maladie cœliaque que

de patients effectivement atteints de maladie cœliaque (MC) [1]. Les études se basant sur la sérologie retrouvent une prévalence de la MC comprise entre 0,5 et 2 % dans la population mondiale. La prévalence de l'hypersensibilité au gluten non cœliaque (NCGS), entité nouvelle, n'est pas connue précisément.

Les symptômes digestifs sont présents chez seulement un tiers des

Pour citer cet article : Bazin T. Prise en charge des maladies liées au gluten : du bon diagnostic au bon régime. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 755-761. doi : 10.1684/hpg.2021.2189

patients atteints de MC. Le diagnostic doit donc être évoqué même en leur absence, en présence de symptômes extradiigestifs, présents dans 80 % des cas [2]. La MC atypique est en effet protéiforme. Elle peut causer uniquement la classique dermatite herpétiforme, mais également des aphtes récidivants ou des anomalies de l'émail, une ataxie, une dépression. La MC peut aussi provoquer des anomalies biologiques variées : anémie, par carence martiale mais également en folates ou en vitamine B12 dans 20 à 30 % des cas ; élévation des transaminases ; hypoferritinémie ; hypocholestérolémie ; hypoalbuminémie ; taux de prothrombine bas ; déficit vitaminique ou calcique ; hyperparathyroïdie secondaire.

/// La maladie cœliaque est protéiforme : de très nombreuses situations doivent inciter à la chercher ///

Il doit être gardé à l'esprit que l'obésité n'écarte en rien le diagnostic : il est estimé aux États-Unis que 30 % des patients adultes atteints de MC sont obèses. De même,

la MC n'est pas uniquement une maladie de l'enfant ou du jeune adulte : environ 20 % des diagnostics sont portés après l'âge de 60 ans.

Seul le dosage des anticorps anti-transglutaminase (TGA) est remboursé en France. En l'absence de déficit en IgA, les IgA anti-TGA ont en effet la meilleure sensibilité et spécificité (98 % et 98 % [3]).

La démarche diagnostique est simple : en cas de suspicion clinique, il est indiqué de réaliser un dosage pondéral en IgA et un dosage des IgA anti-TGA. En présence d'un déficit pondéral en IgA, il est recommandé de doser les IgG anti-TGA, pour le diagnostic et le suivi [4]. En cas de positivité de la sérologie, chez l'adulte les biopsies sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Les indications de recherche de MC sont synthétisées dans le *tableau 1*. Il est à noter qu'un patient atteint de diabète de type 1 présentant des symptômes digestifs doit être exploré par endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) au diagnostic, puis par sérologie régulièrement (la périodicité n'est pas définie dans les recommandations européennes) [4].

TABLEAU 1 • Indications à une recherche de maladie cœliaque.

Endoscopie et biopsies duodénales même en cas de sérologie négative	Indication à une sérologie ; biopsies uniquement en cas de positivité
Diarrhée chronique	Syndrome de l'intestin irritable
Diarrhée avec caractéristiques de malabsorption, en particulier perte de poids	Élévation non expliquée des transaminases
Anémie par carence martiale en l'absence d'autres causes	Symptômes digestifs chroniques sans histoire familiale de MC ou d'antécédent personnel de maladie auto-immune
Symptômes digestifs chez un patient présentant une maladie auto-immune ou un déficit en IgA	Colite microscopique
Retard de croissance	Thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Grave
Dermatite herpétiforme prouvée histologiquement	Ostéopénie/ostéoporose
Vidéocapsule endoscopique en faveur d'une atrophie villositaire	Ataxie non expliquée ou neuropathie périphérique
Haut débit stomial (iléo/colostomie) non expliqué	Aphthose récidivante/défauts de l'émail dentaire
	Infertilité, fausses-couches récidivantes, premières règles tardives, ménopause précoce
	Syndrome de fatigue chronique
	Pancréatite aiguë ou chronique après exclusion des autres causes
	Épilepsie ; céphalées et migraines ; troubles de l'humeur ; troubles de déficit de l'attention ; détérioration cognitive
	Hyposplénisme ou asplénie fonctionnelle
	Psoriasis
	Syndrome de Down ou de Turner
	Hémosidérose pulmonaire
	Néphropathie à IgA

Les performances diagnostiques de la sérologie n'étant pas parfaites, quelques pourcents de patients atteints de MC restent séronégatifs. Dans certains cas précis fortement évocateurs et/ou à forte conséquence clinique, une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) avec biopsies est nécessaire même si la sérologie est négative.

Le typage HLA DQ2-DQ8 a une excellente VPN (> 99 %) : il a un intérêt pour exclure la MC, dans quatre situations : 1) chez des patients déjà sous régime sans gluten (RSG), chez qui les anomalies sérologiques et l'atrophie villositaire peuvent être corrigées, et qui ne souhaitent pas réaliser une épreuve de réintroduction du gluten ; 2) quand le diagnostic de MC est incertain (sérologie négative mais histologie compatible) ; 3) distinguer les frères et sœurs chez qui le développement d'une MC est improbable de ceux qui doivent être surveillés ; 4) chez les patients présentant d'autres maladies auto-immunes ou des prédispositions génétiques qui doivent être dépistés pour la MC.

/// Le typage HLA DQ2-DQ8 ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer la maladie cœliaque, mais pour l'exclure ///

Pour rappel, il n'existe pas d'indication à prescrire des tests de selles, des dosages des quantités réactives d'Ig ou des ImuPro, dont l'intérêt n'est pas démontré et qui peuvent motiver à tort le suivi d'un régime restrictif.

L'endoscopie peut être normale dans un tiers des cas. Les biopsies sont donc systématiques en cas de recherche

de MC. Il est recommandé de réaliser au moins quatre biopsies duodénales, et au moins une biopsie bulbaire en raison de l'existence d'« *ultra-short coeliac disease* », limitée au bulbe. L'histologie est le gold-standard diagnostique chez l'adulte. Elle associe une atrophie villositaire (Marsh III) qui peut être totale (IIIc), subtotale (IIIb) ou partielle (IIIa), et une lymphocytose intra-épithéliale, qui peut être associée à une hyperplasie des cryptes (Marsh II) ou isolée (Marsh I). L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) est considérée comme un des critères histologiques majeurs et indispensables pour le diagnostic. En présence d'une discordance anatomo-clinique ou en l'absence d'augmentation des LIE, d'autres causes d'atrophie villositaire (séronégatives) doivent être cherchées. La MC ne représente qu'1 % de ces causes d'atrophie villositaire. Il existe par ailleurs de nombreuses causes d'augmentation des LIE sans atrophie (*tableau 2*).

/// Recherche de maladie cœliaque = quatre biopsies duodénales + une biopsie du bulbe au minimum ///

L'avenir proche n'est toujours pas en faveur d'un diagnostic sans biopsies chez l'adulte. Les recommandations ESPGHAN 2019 (chez l'enfant) le permettent seulement en cas d'Ac anti-TGA > 10N et de symptômes typiques (le typage HLA n'est pas recommandé dans ce cas).

En cas de persistance de symptômes malgré le RSG, la démarche diagnostique est bien codifiée et résumée dans la *figure 1*. La sprue réfractaire est définie par la

TABLEAU 2 • Diagnostic différentiel de la MC sans ou avec atrophie villositaire.

Absence d'AV et augmentation des LIE	AV ± augmentation des LIE
Hypersensibilité alimentaire	Infections (sprue tropicale, <i>Giardia</i> , maladie de Whipple, <i>Mycobacterium avium complex</i> , entéropathie du Sida)
Pathologie ulcéreuse	Sprue collagène
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Entéropathie auto-immune
Médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdien, inhibiteurs de la pompe à protons)	DICV
Infections (virus, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	MICI (Crohn)
Dysrégulation immunitaire	Médicaments (colchicine, olméstartan, losartan, mycophénolate mofétile)
DICV	Radiothérapie
Maladie du greffon contre l'hôte	Immunothérapie
MICI	Gastroentérite à éosinophiles
Pullulation microbienne	Pullulation microbienne
Syndrome de l'anse borgne	Lymphome T associé aux entéropathies
Colite microscopique	Déficit nutritionnel
SII	Amylose
Sensibilité au gluten non cœliaque	

AV : atrophie villositaire. DICV : déficit immunitaire commun variable. LIE : lymphocytes intra-épithéliaux. MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale. SII : syndrome de l'intestin irritable.

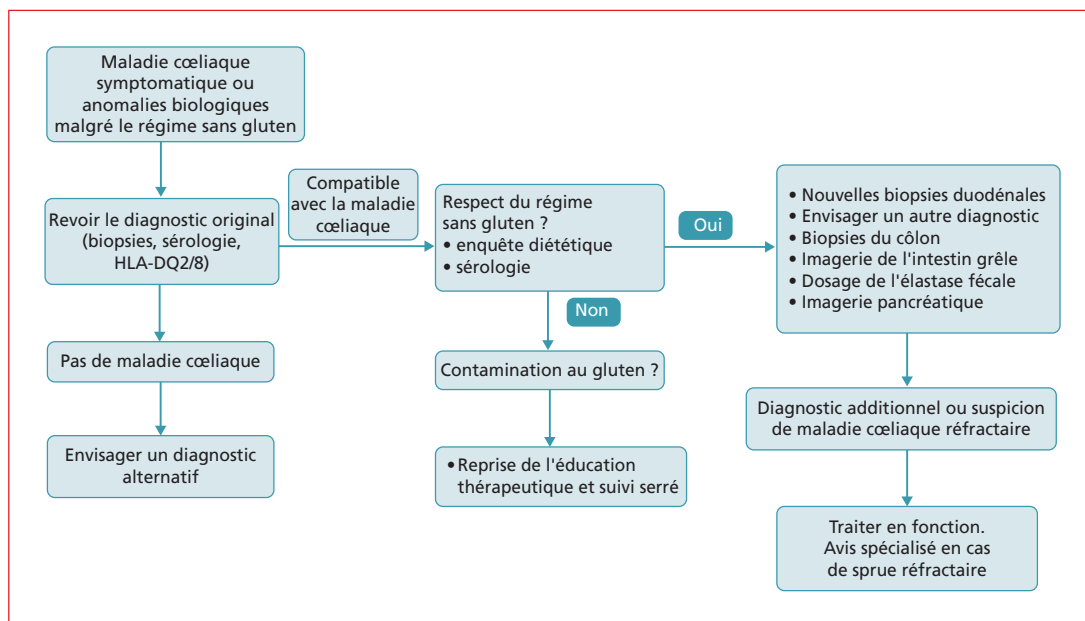


Figure 1 • Démarche diagnostique en cas de persistance de symptômes ou d’anomalies biologiques malgré le régime sans gluten.

persistance d’une AV et d’une augmentation des LIE malgré un RSG bien conduit. Un immunophénotypage lymphocytaire est nécessaire afin de préciser la nature de l’infiltrat, de phénotype normal dans la sprue de type I, clonal dans la sprue de type II (lymphome de faible degré de malignité, intra-épithélial) qui se complique de lymphomes T de haut degré de malignité appelés « *Enteropathy Associated T cell Lymphoma* » (EATL) dans 50 % des cas. Le diagnostic et la prise en charge de ces complications rares nécessitent une relecture anatomopathologique centralisée (Hôpital Necker) et une discussion en RCP centralisée¹.

/// Toute suspicion de sprue réfractaire doit faire l’objet d’une relecture centralisée ///

Le suivi à long terme n’est pas clairement codifié. Il doit comprendre un suivi par un diététicien à adapter au patient, une sérologie à un an du début du RSG avec bilan biologique comprenant un bilan carenciel, et des biopsies de contrôle à deux ans (avis d’expert). Un suivi clinique et biologique de long terme est indiqué dans tous les cas. L’appui des associations de patients est souvent précieux (AFDIAG).

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie au diagnostic afin de détecter une ostéopénie, présente dans 50 % des cas. Il n’est pas nécessaire de répéter cet

examen en cas de MC bien contrôlée et d’un résultat normal initialement.

La démarche diagnostique et le suivi du patient atteint de MC font l’objet de recommandations européennes [4]. La NCGS est caractérisée par la présence de symptômes digestifs et extra-digestifs variés, déclenchés par l’ingestion de gluten, disparaissant ou s’améliorant avec l’exclusion du gluten et récidivant à sa réintroduction. Une MC doit bien évidemment être formellement exclue avant de porter ce diagnostic d’exclusion. Il n’existe ni marqueur biologique spécifique ni de corrélation avec le statut HLA. Sa prévalence est inconnue, mais semble plus élevée que celle de la MC [5]. Les manifestations digestives les plus fréquentes sont les ballonnements (87 %) et les douleurs abdominales (83 %). Les manifestations extra-digestives les plus fréquentes sont une diminution du bien-être général (68 %) et la fatigue (64 %) [6, 7]. Aucune complication de la NCGS n’a été décrite à ce jour. Le RSG améliore les symptômes digestifs et extra-digestifs, mais n’est pas remboursé (allocation de 45 euros) dans cette indication. Le régime est donc « à la demande ».

Bénéfices d’un régime sans gluten dans la prise en charge des troubles liés au gluten et au syndrome de l’intestin irritable (David Sanders, Sheffield, Royaume-Uni)

Au Royaume-Uni, sur plus de 1 000 volontaires, 10 % rapportent une sensibilité au gluten ; un patient se présentant chez un médecin comme intolérant au gluten

¹ Réseau CELAC (Centre national Expert des Lymphomes Associés à la maladie Coéliqua) permettant également la discussion des dossiers difficiles (christophe.cellier@aphp.fr ou sherine.khater@aphp.fr).

est atteint d'une authentique MC dans environ 10 % des cas [8]. Il est donc absolument indispensable de repartir de zéro et d'éliminer une MC devant un patient consultant pour des symptômes qu'il associe au gluten.

/// Toute plainte liée au gluten = recherche de maladie cœliaque ///

Toujours au Royaume-Uni, 13 % des patients suivent un RSG. Ce pourcentage varie de 14,9 % en Australie à 4,3 % en Nouvelle-Zélande, et dépend fortement des effets de mode.

La cause de la NCGS est inconnue. Alors que la MC est associée à des modifications de l'immunité adaptative, il semble que cette hypersensibilité soit liée à des modifications de l'immunité innée. On observe en effet des niveaux élevés de CD14 soluble et des protéines liées au LPS, une réactivité augmentée au LPS et à la flagelline, ainsi que des concentrations sériques augmentées de FABP2, un marqueur de dommages des cellules épithéliales intestinales. De façon intéressante, un régime pauvre en gluten permet de normaliser les niveaux de FABP2 ainsi que les marqueurs d'activation immune dans un sous-groupe de patients. Ces observations ne permettent cependant pas de dépasser le stade de l'association et ne préjugent pas d'un lien de causalité [9].

/// Il semble exister des modifications de l'immunité innée chez les patients atteints d'hypersensibilité au gluten non cœliaque ///

Dans une méta-analyse récente regroupant onze études de réintroduction, la prévalence de NCGS après une réintroduction de gluten était faible (environ 30 %), et le pourcentage de rechute après un test au gluten ou au placebo était similaire. Cependant, en appliquant les récents critères diagnostiques de Salerno, les patients rigoureusement diagnostiqués *a priori* comme atteints d'une NCGS rechutaient plus fréquemment après réintroduction de gluten que de placebo (40 vs. 24 %, $p = 0,003$) [10]. Ces données incitent à appliquer ces critères diagnostiques, mais leur complexité limite leur utilisation en pratique clinique. La procédure diagnostique complète comporte en effet une évaluation de la réponse clinique au RSG et de la réintroduction du gluten après RSG, la réponse clinique étant évaluée par auto-questionnaire. Une approche empirique reste donc valable chez ces patients.

Concernant l'agent causal impliqué dans la NCGS, on sait que le blé contient bien sûr du gluten mais aussi des fructanes qui sont impliqués dans l'apparition des symptômes. Chez des patients sans MC suivant un RSG de leur propre chef, seule la consommation en aveugle de fructanes aggravait les symptômes digestifs, et pas la consommation de gluten ou de placebo [11]. D'autres

molécules, comme l'agglutinine du germe de blé, les inhibiteurs de l'amylase trypsine et les FODMAPs (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) [1] sont suspectées d'être responsables des symptômes [12]. Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur diagnostique de la NCGS.

Il n'existe pas d'étude face-à-face comparant le RSG et le régime pauvre en FODMAPs dans la NCGS. En pratique, si un patient rapporte des symptômes induits par le gluten, il faut après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'une MC, 1) s'efforcer d'identifier les déclencheurs alimentaires, 2) proposer un régime, le plus simple étant le régime pauvre en gluten.

/// Un régime pauvre en gluten est le plus simple et le plus logique en première ligne en cas d'hypersensibilité au gluten non cœliaque ///

Il existe un recoupement important entre NCGS et SII, entités difficiles à distinguer en pratique clinique. Diminuer le gluten revient à diminuer la consommation de FODMAPs (notamment de fructanes), notoirement connus pour aggraver les symptômes du SII [11]. On retrouve en population générale des anticorps anti-gliadine isolés chez 10 % des sujets, mais la prévalence augmente à 20 % chez les patients atteints de SII, ce qui encore une fois ne dépasse pas le stade de l'association [13].

Actuellement, en l'absence d'anomalie aux tests standard et sans critères de Salerno, chez un patient présentant des symptômes de SII il n'existe pas d'argument fort en faveur d'un régime plutôt que d'un autre. Les conseils diététiques classiques, le régime pauvre en FODMAPs et le régime pauvre en gluten peuvent être proposés, éventuellement séquentiellement, en fonction du choix du patient [14].

/// Un régime pauvre en gluten est une alternative dans le syndrome de l'intestin irritable ///

Quel régime pour quel patient ? (Nick Trott, Sheffield, Royaume-Uni)

Le RSG est difficile à suivre. La perception du traitement dans la MC est particulièrement mauvaise, et se situe en deuxième position après l'insuffisance rénale terminale [15]. Les contraintes ressenties sont directement liées à la sévérité des symptômes [16]. L'adhérence au RSG est particulièrement variable selon les pays. Elle est par exemple évaluée à 89 % au Canada contre 40 % en Argentine [17]. Il existe de nombreux freins au suivi effectif du RSG, à différents niveaux. On peut agir au niveau individuel (connaissance de la maladie, motivation) ou interpersonnel (confiance sociale), mais en tant que soignants le niveau organisationnel (disponibilité des

aliments sans gluten), communautaire (reconnaissance sociétale de la maladie) ou réglementaire (étiquetage) est difficile d'accès.

L'instauration d'un RSG doit être attentivement accompagnée, par le médecin responsable du suivi en collaboration avec un diététicien spécifiquement formé. Elle doit suivre quatre étapes principales (figure 2).

Par expérience, les patients ont souvent des conceptions erronées sur la nature même du gluten, et des ordres de grandeur à ne pas dépasser. Il est admis que le seuil en dessous duquel la consommation du gluten est tolérée est de 10 mg par jour. Une baguette contient environ 4 500 mg de gluten.

Le recours à un psychologue doit être envisagé non seulement lorsque la qualité de vie globale est dégradée, mais également à visée motivationnelle [18].

/// L'instauration d'un régime sans gluten est particulièrement contraignante et doit être à la fois spécialisée et personnalisée ///

Les effets sur la santé, négatifs ou positifs, du RSG ne sont connus que par des études observationnelles. Il n'existe aucun argument scientifiquement étayé en faveur d'un risque associé à la consommation de gluten en population générale [19]. En particulier, chez des volontaires asymptomatiques séronégatifs, l'introduction de 14 g de gluten en double aveugle n'induit aucune symptomatologie digestive comparée au placebo [20]. En dehors de l'effet de mode, il n'existe actuellement aucun argument en faveur du RSG chez des sujets asymptomatiques.

/// Le gluten ne semble causer aucun effet chez les volontaires sains ///

En revanche, il est suggéré que le RSG est associé à une consommation plus importante d'arsenic et de mercure, probablement en raison de la consommation accrue de riz en remplacement du blé [21]. Les produits sans gluten sont également plus gras que les produits équivalents contenant du gluten, mais contiennent plus de fibres et moins de sucre [22]. Ceci est directement lié au processus de fabrication des aliments sans gluten et à la recherche d'une palatabilité équivalente à celle des produits conventionnels. Globalement, un RSG déséquilibré sera bien sûr moins sain qu'un régime avec gluten équilibré. Le défi que représente la recherche de cet équilibre global en surcouches de l'éviction du gluten justifie à nouveau un suivi diététique rapproché.

Nous avons vu précédemment qu'un patient atteint de MC non répondeuse cliniquement ou biologiquement devait être pris en charge de façon codifiée. Si le diagnostic de MC est confirmé, sans erreur détectée en première passe diététique, et que les anomalies histologiques persistent, il existe une place pour le RSG dit hypersélectif, très restrictif, qui abaisse le seuil de 10 mg par jour pour tendre vers zéro. Des traces de gluten pourraient en effet être impliquées dans certains cas de non-réponse au RSG standard [23]. Compte tenu de la difficulté de ce régime, il est absolument nécessaire que la première passe diététique soit d'excellente qualité, la correction d'une erreur au RSG classique étant beaucoup plus simple que ce régime hypersélectif. Il s'agit de la dernière étape envisageable avant de poser le diagnostic de sprue réfractaire.

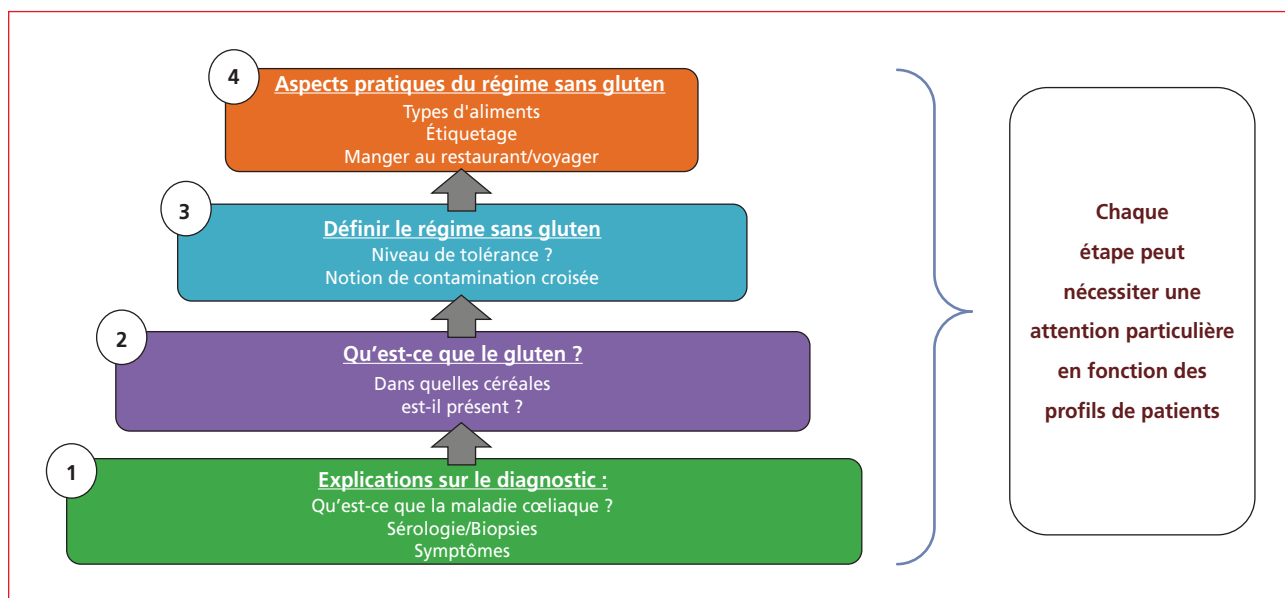


Figure 2 • Étapes de l'éducation au régime sans gluten.

**TAKE HOME MESSAGES**

- La maladie cœliaque peut causer une grande variété de symptômes et d'anomalies biologiques, qui doivent être connus du gastro-entérologue.
- Un dosage pondéral des IgA doit être réalisé en même temps que le dosage des IgA anti-TGA.
- En cas de suspicion de maladie cœliaque compliquée, un avis peut être demandé au réseau CELAC (Centre national Expert des Lymphomes Associés à la maladie Cœliaque).
- L'hypersensibilité non cœliaque au gluten est peu différente en pratique clinique du syndrome de l'intestin irritable, mais présente des particularités certaines.
- Le gluten n'est pas délétère en l'absence de symptôme, et le régime sans gluten n'est pas forcément anodin.

■ ■ Un régime sans gluten hypersélectif est une option encore plus contraignante en cas de maladie cœliaque réfractaire histologiquement ■ ■

En cas d'histologie normale, la question de symptômes fonctionnels associés sera posée. Un régime pauvre en FODMAPs pourra être proposé en plus du RSG, encore une fois très encadré puisqu'à fort risque de déséquilibres. Comme dans le SII, mais peut-être plus rapidement en raison des contraintes multipliées, un *wash-out* de deux à six semaines de tous les FODMAPs sera proposé, suivi d'une réintroduction séquentielle des différentes familles de FODMAPs afin de déterminer un régime personnalisé.

À l'opposé de ce régime hypersélectif, les patients suivant un RSG pour une NCGS ou pour un SII pourront suivre un objectif moins strict, avec un seuil de consommation de l'ordre du gramme par jour. Il a été montré que ce type de régime était efficace, en particulier pour les SII-D (avec diarrhée prédominante) chez qui des IgG anti-gliadine étaient détectés [24].

**Soutien :**

Avec le soutien institutionnel du laboratoire Dr. Schär.

**Liens d'intérêts :**

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, *et al.* The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1538-44.
- 2 • Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1731-1743.
- 3 • Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2520-4.
- 4 • Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J* 2019 ; 7 : 583-613.
- 5 • Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013 ; 62 : 43-52.
- 6 • Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012 ; 10 : 13.
- 7 • Volta U, Bardella MT, Calabrò A, *et al.* An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014 ; 12 : 85.
- 8 • Aziz I. The Global Phenomenon of Self-Reported Wheat Sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 945-8.
- 9 • Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016 ; 65 : 1930-7.
- 10 • Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015 ; 7 : 4966-77.
- 11 • Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 529-539.e2.
- 12 • Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 516-26.
- 13 • Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, *et al.* A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 : 407-13.
- 14 • Rej A, Aziz I, Tornblom H, *et al.* The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice. *J Intern Med* 2019 ; 286 : 490-502.
- 15 • Shah S, Akbari M, Vanga R, *et al.* Patient Perception of Treatment Burden Is High in Celiac Disease Compared With Other Common Conditions. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109(9) : 1304-11.
- 16 • Roy A, Minaya M, Monegro M, *et al.* Partner Burden: A Common Entity in Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 : 3451-9.
- 17 • See JA, Kaukinen K, Makharia GK, *et al.* Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 580-91.
- 18 • Sainsbury K, Halmos EP, Knowles S, *et al.* Maintenance of a gluten free diet in coeliac disease: The roles of self-regulation, habit, psychological resources, motivation, support, and goal priority. *Appetite* 2018 ; 125 : 356-66.
- 19 • Lebwohl B, Cao Y, Zong G, *et al.* Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017 ; 357 : j1892.
- 20 • Croall ID, Aziz I, Trott N, *et al.* Gluten Does Not Induce Gastrointestinal Symptoms in Healthy Volunteers: A Double-Blind Randomized Placebo Trial. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 881-883.
- 21 • Bulka CM, Davis MA, Karagas MR, *et al.* The Unintended Consequences of a Gluten-free Diet. *Epidemiol Camb Mass* 2017 ; 28 : e24-5.
- 22 • Allen B, Orfila C. The Availability and Nutritional Adequacy of Gluten-Free Bread and Pasta. *Nutrients* 2018 ; 10(10) : 1370.
- 23 • Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, *et al.* Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013 ; 13 : 40.
- 24 • Pinto-Sanchez MI, Nardelli A, Borojevic R, *et al.* Gluten-Free Diet Reduces Symptoms, Particularly Diarrhea, in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Antigliadin IgG. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Aug 19 ; S1542-3565(20) 31149-6. doi : 10.1016/j.cgh.2020.08.040. Online ahead of print.

Pour la 1^{ère} fois, L'EFFICACITÉ D'UN MÊME INFLIXIMAB DISPONIBLE PAR VOIE (1,2)

IV ou SC

 **Remsima**[®]
Infliximab

Choisir la forme adaptée pour chaque patient



MALADIE DE CROHN

Remsima[®] est indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Remsima[®] est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Remsima[®], en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré (voir rubrique 5.1 du RCP).

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Remsima[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

- Résumé des caractéristiques du produit Remsima[®]
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report on extension(s) of marketing authorisation. EPAR Remsima. Procedure No. EMEA/H/C/002576/X/0062

Celltrion Healthcare : 14 rue Cambacérès 75008 Paris -

Information médicale et Pharmacovigilance : +33 (0) 1 71 25 27 00 - pharmacovigilance_FR@celltrionhc.com - Medinfo_FR@celltrionhc.com

RHUMATISME PSORIASIQUE

Remsima[®] est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate. Remsima[®] doit être administré :

- en association avec le méthotrexate
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP).

PSORIASIS

Remsima[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

*Anti-TNF and
Inflammatory Bowel
disease: Can we do
better?*

Xavier Roblin

CHU de Saint-Étienne, Hôpital Bellevue,
Service de gastro-entérologie et
hépatologie, 25 boulevard Pasteur,
42055 Saint-Étienne Cedex 2

Correspondance : X. Roblin
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

Les anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : peut-on mieux faire ?

▼ Résumé

L'apparition des biosimilaires a permis d'avoir un impact médico-économique important pour nos systèmes de santé. Le concept de biobetter a émergé, il y a peu, devant l'arrivée de biosimilaires permettant une amélioration clinique et/ou pharmacocinétique et/ou une acceptabilité plus favorable que la molécule princeps. L'infliximab sous-cutané (CT-P13 SC) remplit cette définition, en étant associé à une voie plus acceptable pour les patients et à une pharmacocinétique plus favorable.

• **Mots clés** : infliximab, CT-P13, biobetter, voie sous-cutanée

▼ Abstract

Biosimilars have been associated with important cost savings in our healthcare system. The biobetter concept has emerged recently with the development of biosimilars demonstrating improvement of efficacy and/or pharmacokinetics and/or acceptability of the drug in comparison to the originator. Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) is associated with this new concept with a better acceptability due to the SC administration and more favorable pharmacokinetics.

• **Key words**: infliximab, CT-P13, biobetter, subcutaneous administration

Cette année, au cours de ces JFHOD 100 % digitales, nous avons été nombreux à nous connecter malgré notre isolement. Dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les présentations ont été très riches et nous ne pouvons que féliciter les équipes qui, malgré le contexte, ont continué leurs travaux de recherche. On ne peut aussi que féliciter le comité d'organisation de ce succès technique et scientifique. Nous faisons le point aujourd'hui sur le concept des biobettters dans les MICI à l'occasion de la sortie de l'infliximab sous-cutané (CT-P13 SC). Les anti-TNF ont modifié notre stratégie thérapeutique dans les MICI

tant dans la maladie de Crohn (MC) que dans la rectocolite hémorragique (RCH). L'arrivée des biosimilaires s'est faite depuis quelques années tant pour l'infliximab que pour l'adalimumab. Le but premier d'un biosimilaire est d'être comparable à la molécule princeps avec un moindre coût. Cependant, un biosimilaire n'est pas un générique. Pour obtenir sa place, il est nécessaire de montrer que la molécule a une efficacité similaire à la molécule princeps avec une pharmacocinétique comparable sans effets indésirables supérieurs. Après les données pré-cliniques, un biosimilaire doit être testé et comparé par rapport à son original dans un essai de phase I basé prioritairement sur la

Pour citer cet article : Roblin X. Les anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : peut-on mieux faire ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 763-769. doi : 10.1684/hpg.2021.2196

pharmacocinétique et un essai de phase III pour montrer la non-infériorité clinique et la sécurité d'emploi de la molécule. L'arrivée de ces biosimilaires dans le monde a été associée à une baisse significative des coûts des traitements. C'est ainsi que nous avons vu le développement de biosimilaires tant pour l'infliximab que pour l'adalimumab. La question ensuite a été de savoir si le switch de la molécule originale vers un biosimilaire présenterait être un risque de perte de réponse dans le temps, notamment par un phénomène immunogène. L'étude NOR-SWITCH [1] a comparé l'efficacité de l'infliximab princeps persistant à celui d'un switch vers un biosimilaire. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité ayant inclus des pathologies inflammatoires chroniques (481 patients). Les patients inclus devaient être sous infliximab princeps à dose stable depuis au moins six mois et étaient randomisés 1 pour 1 pour continuer l'infliximab princeps ou le CT-P13 en IV selon les mêmes doses. Le critère de jugement principal était le taux d'aggravation de la maladie au cours des 54 semaines de suivi. Il n'existait aucune infériorité dans le bras switch après utilisation du traitement princeps. Les taux d'aggravation clinique étaient en effet de 26 % pour le princeps *versus* 30 % pour le CT-P13 (4,4 %, 95 % IC 12,7 à 3,9).

Si au départ il n'était pas imaginable que le biosimilaire puisse être meilleur que la molécule originale, des études ont montré de manière inattendue que le biosimilaire pouvait être supérieur au princeps. C'est la naissance du concept de biobetter. Les biobetter ont pour but d'offrir des améliorations aux patients et aux cliniciens par rapport au produit de référence.

/// Les biobetter ont pour but d'offrir des améliorations aux patients et aux cliniciens par rapport au produit de référence ///

Le concept du biobetter

Les exemples de biobetter

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé de type II modifié par glyco-ingénierie. Cet anticorps a une activité cytotoxique dépendante du système du complément qui est moindre par rapport au rituximab. En revanche, son activité cytotoxique cellulaire et de phagocytose dépendante des anticorps est plus importante et induit plus constamment une mort cellulaire directe des lymphocytes B. Ainsi, l'obinutuzumab a montré une meilleure efficacité, comparé au rituximab (survie sans progression plus longue).

Dans le cancer du sein, le margetuximab détruit certains types de cellules de cancer du sein plus efficacement que le traitement princeps, le trastuzumab. Le pegfilgrastim diminue le risque d'infection durant la chimiothérapie avec un nombre de doses réduit par rapport au princeps, le filgrastim.

La définition d'un biobetter

Un biobetter est un traitement à base de protéines recombinantes de la même classe qu'un médicament biopharmaceutique existant et ciblant le même épitope, mais qui a été modifié afin d'acquérir des propriétés spécifiques. Ainsi, les biobetter ont pour but d'offrir des améliorations aux patients et aux cliniciens par rapport au produit de référence [3, 2].

/// Un biobetter est un traitement à base de protéines recombinantes de la même classe qu'un médicament biopharmaceutique existant et ciblant le même épitope, mais qui a été modifié afin d'acquérir des propriétés spécifiques ///

Les biobetter sont des versions améliorées des biothérapies approuvées qui ont été modifiées dans le but d'optimiser les résultats cliniques (e.g. amélioration de l'efficacité, de la sécurité d'emploi ou de la tolérance) ou le confort des patients (e.g. paramètres pharmacocinétiques, formulation, ou voie d'administration) [2]. De manière simple pour nos patients, une molécule pourrait être considérée comme biobetter si l'efficacité clinique est supérieure et/ou la pharmacocinétique est plus favorable et/ou l'acceptabilité liée à la voie d'administration est supérieure ou plus favorable par rapport à la biothérapie existante approuvée.

Comparativement à celles des biosimilaires, les procédures réglementaires seront plus longues et plus coûteuses, le traitement étant considéré comme un nouveau médicament.

L'infliximab sous-cutané (CT-P13) est-il un biobetter ?

Afin d'affirmer cette définition, il faut démontrer ce qu'il apporte de plus à nos patients.

Une efficacité comparable tant dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique (figure 1) [4]

Une étude de phase I a comparé l'efficacité du CT-P13 SC (sous-cutané) et IV (intraveineux) en traitement d'entretien dans les MICI. Tous les patients inclus avaient été traités pour une MICI active par CT-P13 en IV (5 mg/kg à S0 et à S2). La définition d'une maladie active était un score d'activité CDAI entre 220 et 450 pour la MC et un score Mayo total supérieur à 5 avec un sous-score endoscopique supérieur à 1 pour la RCH. Les patients étaient ensuite randomisés à S6 pour continuer la voie IV toutes les huit semaines ou recevoir le CT-P13 SC aux doses de 120 et 240 mg selon le poids (\geq ou $<$ 80 kg) tous les 14 jours selon un ratio 1:1. Cent trente et un patients ayant une maladie active ont été inclus (53 MC et 78 RCH). Les caractéristiques des patients dans les deux bras après randomisation étaient comparables (à S6 : 66 sous CT-P13

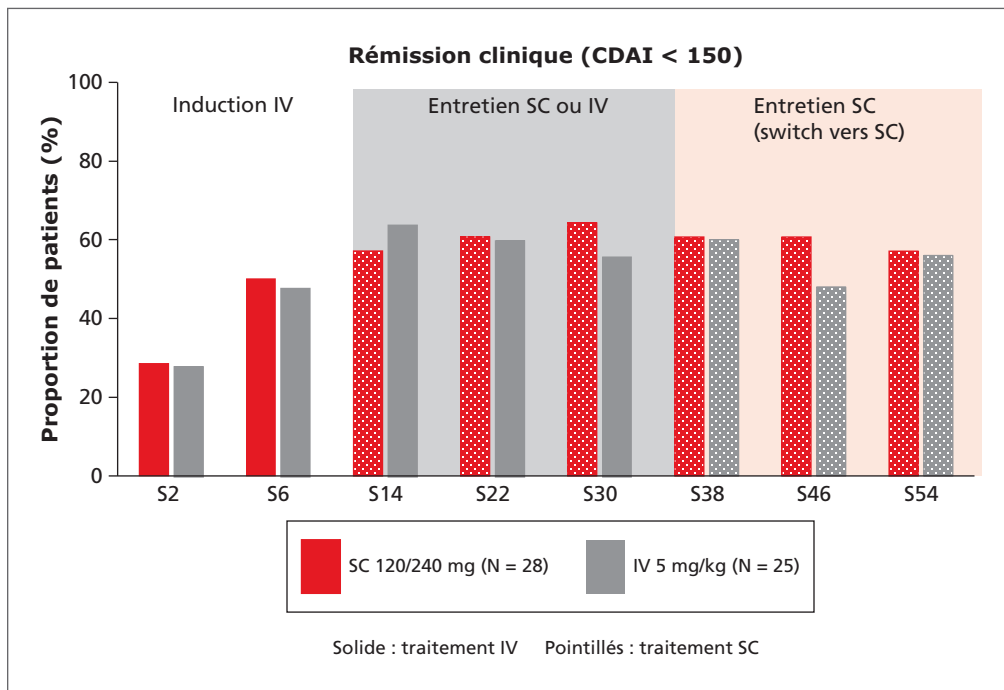


Figure 1 • Rémission clinique après switch à S6 ou S30 vers le CTP-13 sous-cutané (SC) après voie intraveineuse (IV) dans la maladie de Crohn (d'après [4]).

SC et 65 sous CT-P13 IV). Environ 44 % des patients étaient sous immunosuppresseurs à l'inclusion. Tant dans la MC que dans la RCH, en analysant la rémission clinique ou la réponse clinique, les résultats étaient comparables entre les deux voies d'administration pendant la durée de suivi.

Les taux de rémission clinique ou de réponse clinique étaient comparables entre les deux voies d'administration pendant la durée de suivi dans la maladie de Crohn comme dans la rectocolite hémorragique

Ainsi à S30 dans la MC, les taux de rémission clinique (CDAI < 150) et de réponse clinique (baisse du taux de CDAI de plus de 100 points) étaient similaires. Dans la MC, à S22, les taux de réponse endoscopique étaient de 78,6 % [n = 11/14] pour le CT-P13 SC en comparaison de 42,9 % [n = 3/7] pour l'infliximab IV (p = 0,1564). La rémission endoscopique était observée dans 35,7 % des cas [n = 5/14] dans le groupe CT-P13 SC en comparaison de 14,3 % dans le groupe infliximab perfusion [n = 1/7] (p = 0,6126).

Dans la RCH, à S30, les taux de rémission clinique (score Mayo partiel < 2) et de réponse clinique (baisse du score Mayo partiel d'au moins deux points avec baisse d'au moins un point du score de saignement) étaient similaires dans les deux bras. En termes de réponse ou de rémission endoscopique chez les patients atteints de RCH, les taux étaient numériquement plus élevés dans le bras CT-P13 SC

mais sans atteindre la significativité à S22 (18 [47,4 %] vs. 12 [30,8 %] patients pour la voie IV ; p = 0,1646). Bien sûr, ces résultats ne permettent pas de porter des conclusions sur la base d'effectifs aussi faibles dans chaque groupe.

À S30, les patients traités par infliximab IV étaient switchés vers l'administration de CT-P13 SC toutes les deux semaines. À S54, les taux de réponse et de rémission cliniques étaient similaires entre les groupes traités par CT-P13 SC dès S6 ou à partir de S30 [4]. À nouveau, la portée de ces résultats est limitée par le faible nombre de patients.

Ainsi, les taux de réponse ou de rémission cliniques étaient identiques quel que soit le type de MICI chez des patients ayant eu initialement de l'infliximab IV à S0 et S2 et ensuite soit dès S6 un traitement de relais par CT-P13 SC (120 mg ou 240 mg/SC tous les 14 jours en fonction du poids [\geq ou < 80 kg]) soit la poursuite de la voie IV selon le schéma de perfusions classique. De plus, chez les patients en rémission clinique avec un traitement d'entretien en IV, le passage à la forme SC permet de maintenir la réponse et la rémission cliniques.

Chez les patients en rémission clinique avec un traitement d'entretien par infliximab en intraveineuse, le passage à la forme sous-cutanée permet de maintenir la réponse et la rémission cliniques

À l'avenir, il sera nécessaire de savoir comment optimiser des patients en perte de réponse sous CT-P13 SC (Augmentation de la dose ? Réinduction par voie IV ?

Ajout d'immunosuppresseurs ?). Des études devront répondre à ces questions pratiques.

Une pharmacocinétique plus favorable de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse (figure 2) [4]

Le critère d'analyse principal de cette étude de phase I en deux parties était de montrer que la voie SC était non inférieure à la voie IV en termes de taux résiduels d'infliximab. Les résultats ont confirmé l'absence d'infériorité. Les taux résiduels d'infliximab SC étaient sept fois plus élevés avec la voie SC que la voie IV. Pour prendre un exemple, à la semaine 22, les taux résiduels étaient de 21,5 µg/mL pour la voie SC et de 2,9 µg/mL pour la voie IV. Ainsi, quel que soit le type de MICI, les taux sériques d'infliximab SC étaient très significativement plus élevés que les taux résiduels d'infliximab utilisé en perfusion. À noter que ces taux du CT-P13 en SC sont globalement équivalents aux taux obtenus pendant une induction par infliximab IV à S2 et S6. De la même manière, après passage de la voie IV vers la voie SC à S30, les taux résiduels devenaient superposables à ceux de la voie SC utilisée dès S6 [4]. On observe que les taux atteignent un plateau stable huit semaines après le passage à la voie SC [4].

Ainsi, ces premières données confirment le concept de biobetter avec des taux sériques significativement plus élevés pour le CT-P13 en SC que pour la voie IV. Dans toutes les données, il existe une association significative entre des taux sériques résiduels élevés d'infliximab utilisé en IV et la rémission clinique ainsi que la cicatrisation muqueuse [5]. Dans ce travail israélien, les auteurs montraient que les taux de cicatrisation muqueuse augmentaient avec les taux résiduels d'infliximab jusqu'à un plateau. Ainsi au-delà de 8 µg/mL, les auteurs ne montraient plus d'augmentation du taux de cicatrisation muqueuse. De plus,

cette étude montre que le plateau de concentration sérique d'infliximab est obtenu à partir de huit semaines après passage vers la forme SC. Ainsi, si l'on veut doser le taux de CT-P13 en pratique clinique, il faudra le doser huit semaines après cette conversion.

/// Ainsi, ces premières données confirment le concept de biobetter avec des taux sériques significativement plus élevés pour le CT-P13 en sous-cutané que pour la voie intraveineuse ///

/// En pratique clinique, la résiduelle de la concentration sérique d'infliximab doit se doser huit semaines après le passage de la forme intraveineuse vers la forme sous-cutanée ///

Un risque immunogène non augmenté (figure 3) [4]

Concernant l'infliximab utilisé en IV, l'importance du risque immunogène impose la co-prescription d'un immunosuppresseur, hors facteurs de risque. Il est probable, au vu des taux résiduels très élevés avec la forme SC que le risque de développement d'anticorps (Ac) dirigés contre l'infliximab soit faible. En effet, avec la voie IV, il avait été montré que le risque de développement d'anticorps anti-infliximab apparaissait pour des taux circulants de l'infliximab à moins de 3 µg/mL [6]. Dans ce travail, les auteurs ont décrit les taux d'anticorps totaux et des sous-types neutralisants qui diminuent l'efficacité de la molécule. Le pourcentage de patients développant des Ac totaux étaient, toutes périodes confondues, de 64,6 % sous infliximab IV contre 50,0 % pour le CT-P13 SC (p = NS). Dans l'étude sur la

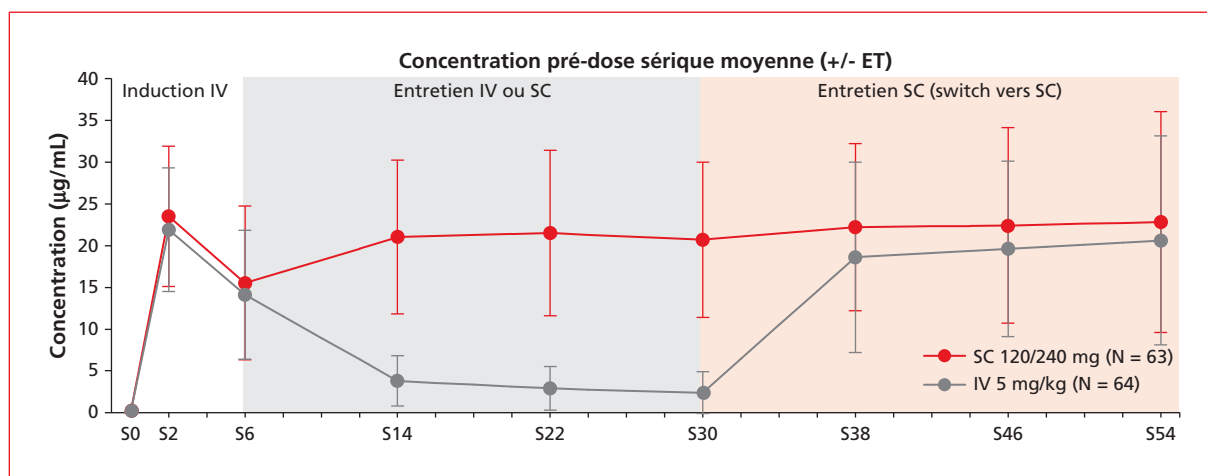


Figure 2 • Évolution des taux résiduels d'infliximab en fonction de la voie sous-cutanée (SC) versus intraveineuse (IV) (d'après [4]).

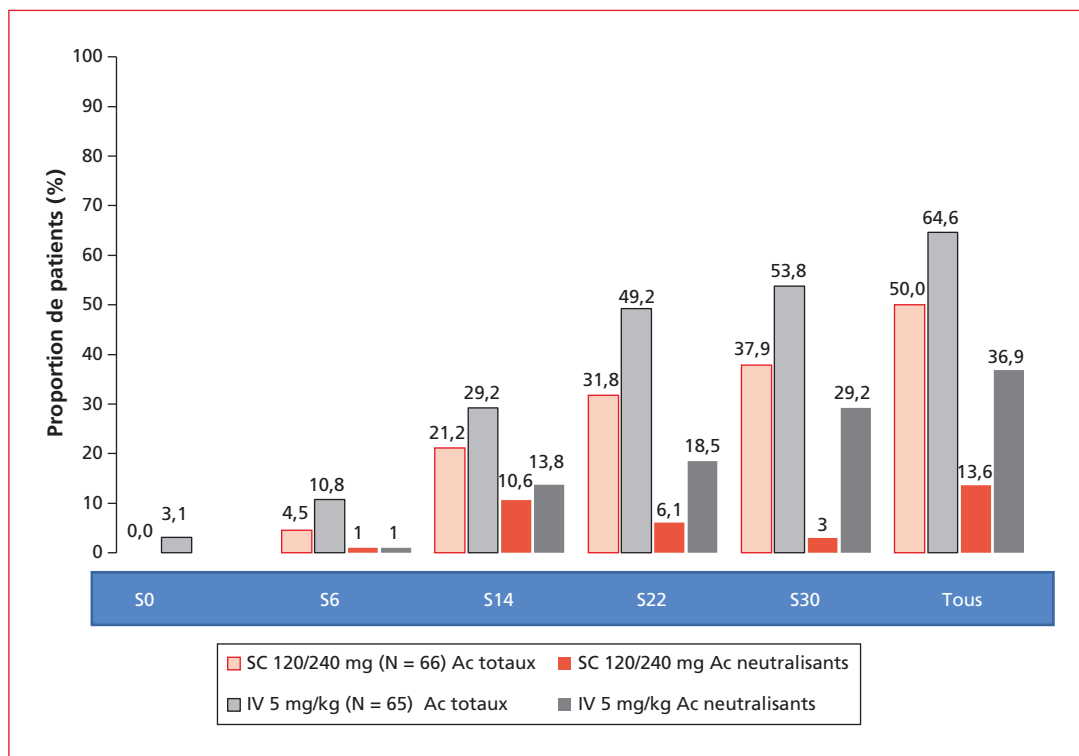


Figure 3 • Développement des anticorps (Ac) totaux dirigés contre l'infliximab dans le temps (d'après [4]).

voie SC, les taux d'anticorps neutralisants (qui peuvent impacter l'efficacité de la molécule) restent très bas tout au long du suivi. Ainsi, tous temps confondus, les taux d'Ac neutralisants étaient de 36,9 % pour la voie IV et de 12,6 % pour la voie SC [4]. Cependant, ces résultats sont purement qualitatifs et des données quantitatives sont nécessaires dans des études à venir.

Des questions restent en suspens pour aider à la prise en charge thérapeutique avec le CT-P13 SC : Y aura-t-il des cas de véritables échecs immunogènes sous infliximab SC comme observés avec la voie IV pour laquelle on observe 25 % d'échecs ou de perte d'efficacité ? Y aura-t-il un intérêt d'une combothérapie avec un immunosupresseur pour éviter ce risque ? On rappelle que cette association a montré sa supériorité pour la forme IV tant dans la MC que dans la RCH [7, 8] en permettant d'obtenir une pharmacocinétique plus favorable mais aux prix d'effets indésirables (augmentation des risques infectieux, lymphomes ou cancers) [9]. La pharmacocinétique très favorable de la forme SC pourrait prévenir l'immunisation neutralisante et ne plus justifier une combothérapie.

/// La pharmacocinétique très favorable de la forme sous-cutanée pourrait prévenir l'immunisation neutralisante et ne plus justifier une combothérapie ///

Ainsi ce concept de biobetter pour le CT-P13 SC pourrait se trouver renforcé par l'étude de l'immunogénicité de la molécule. En effet, plus de 20 % des patients en échec d'infliximab IV ont une concentration résiduelle indétectable associée à des taux élevés et permanents d'Ac dirigés contre la molécule [10]. Cet échec immunogène n'a pas été trouvé dans cette étude qui reste à confirmer. En tout cas, le passage à la forme SC n'augmente pas le risque immunogène par rapport à la poursuite de la voie IV. Ces résultats confirment les données des études sur le CT-P13 SC dans la polyarthrite rhumatoïde. Enfin, ces résultats sont superposables à l'absence de risques accrus immunogènes après le passage du védolizumab IV à la forme SC.

Une sécurité d'emploi sans alerte particulière

Les auteurs ont montré que l'utilisation de la voie SC d'infliximab CT-P13 n'avait pas montré d'effets secondaires particuliers hors des douleurs rapportées comme classiquement aux points d'injections dans cette phase I (environ 20 % à la semaine 30). La proportion d'effets indésirables graves reliés à la molécule étaient jusqu'à S30 de 4,5 % pour le CT-P13 SC et de 3,1 % pour la voie IV. Quant aux taux d'infections, décrits jusqu'à S30, ils étaient aussi similaires (13,6 % versus 9,2 %). Deux cas

d'hypersensibilité retardée étaient décrits (un avant la semaine 30 et l'autre après) [4].

/// L'utilisation de la voie sous-cutanée d'infliximab CT-P13 ne s'accompagne pas d'effets secondaires particuliers par rapport à l'administration intraveineuse ///

Dans ce travail, les auteurs n'ont pas étudié l'acceptabilité de la voie SC par rapport à la voie IV pour les patients. Cependant, de nombreuses études ont montré à travers le monde, que les patients privilégiaient la voie SC à la voie IV [11] renforçant ainsi pour le CT-P13 le concept de biobetter. Ainsi, dans une étude suisse ayant inclus 100 patients porteurs d'une MC, 64 % des patients choisissaient la voie SC en comparaison à la voie IV en cas de prescription d'anti-TNF.

Un intérêt possible d'éviter les immunosuppresseurs

L'intérêt d'une combothérapie a été bien montré sous infliximab avec une efficacité supplémentaire en comparaison de l'utilisation par infliximab en monothérapie par voie IV. On connaît maintenant le mécanisme d'efficacité de cette combothérapie. Dans une étude post-hoc de SONIC [12], les auteurs ont montré que, lors de l'utilisation d'une combothérapie, c'est l'amélioration de la pharmacocinétique qui explique l'efficacité et non l'effet de deux molécules d'actions différentes. Ainsi, les taux sériques d'infliximab thérapeutiques étaient significativement plus importants sous combothérapie qu'en monothérapie. En revanche, à taux résiduel d'infliximab

IV égal, la monothérapie comme la combothérapie avaient une efficacité identique.

La pharmacocinétique du CT-P13 SC significativement plus favorable laisse ainsi espérer l'utilisation d'une monothérapie plus simple en pratique clinique et sans les risques de la combothérapie. Des études vont évaluer dans l'avenir l'intérêt ou non d'une association d'un immunosuppresseur avec le CT-P13 SC.


Les questions à étudier ou à affiner dans l'avenir

L'optimisation thérapeutique sera une question centrale pour l'avenir : que faire chez un patient nécessitant une optimisation en cas de perte de réponse ou maintenant en cas de non-obtention des objectifs thérapeutiques souhaités comme la normalisation de la calprotectine fécale, de la CRP ou la cicatrisation muqueuse ? Devons-nous augmenter la dose à 240 mg/SC tous les 14 jours chez nos patients traités à la dose recommandée de 120 mg/SC tous les 14 jours ou passer à des injections toutes les semaines ? La réponse à cette question pourrait être rapidement présentée même si les résultats n'ont pas été montrés lors du symposium. En effet, dans l'étude de phase I, les patients perdant leur réponse à la dose de 120 mg étaient optimisés à la dose de 240 mg/SC/14 jours.


Chez les patients en rémission sous infliximab IV, quels seront les facteurs les plus prédictifs d'une réponse durable après son remplacement par le CT-P13 en SC ?

Quelle sera la place d'une combothérapie avec la voie SC ?


Comment devra-t-on utiliser l'adaptation des doses de CT-P13 SC en fonction des concentrations résiduelles ?



Un meilleur confort des patients permettrait une **meilleure adhésion au traitement**.



Des formulations prêtes à l'emploi pourraient également **faciliter la prise en charge médicale** pour les professionnels de santé.



Un changement de voie d'administration, tel que le passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée, générerait **une réduction des coûts** pour le système de santé étant donné que le temps et les ressources utilisés à l'hôpital sont réduits.

Figure 4 • Les intérêts d'un biobetter : considérations pharmaco-économiques.

/// L'optimisation thérapeutique sera une question centrale pour l'utilisation du CT-P13 sous-cutané ///

Conclusion

Le concept de biobetter correspond aux caractéristiques de l'infliximab SC (CT-P13 SC). Outre l'intérêt sur la pharmacocinétique montrée ci-dessus avec les implications ou espoirs pour l'avenir, l'utilisation d'une voie SC dans la plupart des études apparaît plus acceptable qu'une voie IV. Ainsi, au sein de l'étude ACCEPT 2, les auteurs d'une enquête du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif), ayant inclus plus de 1 000 patients MICI, montraient que la voie SC était préférée (travail en cours de soumission). La *figure 4* résume les avancées médico-économiques d'un biobetter tel que le CT-P13 SC.

Soutien :

cet article a été soutenu institutionnellement par le laboratoire Celltrion.



TAKE HOME MESSAGES

- Le concept de biobetter est devenu une réalité après l'arrivée des biosimilaires.
- Un biobetter doit montrer un plus par rapport à l'original en termes d'efficacité, de pharmacocinétique, d'immunogénicité et/ou d'acceptabilité.
- Le CT-P13 dans un essai de phase I a montré qu'il validait ce concept : meilleure pharmacocinétique sans augmentation de l'immunogénicité après passage à la voie sous-cutanée avec une efficacité et une tolérance comparables.
- L'arrivée de cet infliximab sous-cutané devrait être associée à une meilleure acceptabilité.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal pour les laboratoires Gilead, Janssen, Lilly, AbbVie ; interventions ponctuelles pour les laboratoires MSD, Pfizer, Celltrion, AbbVie, Amgen, Sandoz, Takeda, Janssen, Gilead.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Jørgensen K, Olsen I, Goll G, *et al.* Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 2304-2316.
- 2 • Kumar S, Chawla S, Dutta S. Biobetters: betting on the future. *J Rational Pharmacother Res* 2018 ; 4 : 13-21.
- 3 • Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol* 2019 ; 15 : 3267-81.
- 4 • Schreiber S, Ben-Horin S, *et al.* Randomized Controlled Trial: Subcutaneous versus Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021 ; 160 (7) : 2340-2353
- 5 • Ungar B, Levy I, Yavne Y, *et al.* Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14(4) : 550-7.
- 6 • Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, *et al.* Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14(2) : 251-8.
- 7 • Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-95.
- 8 • 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(2) : 392-400.
- 9 • Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J, *et al.* Crohn's Disease Activity and Concomitant Immunosuppressants Affect the Risk of Serious and Opportunistic Infections in Patients Treated With Adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111(12) : 1806-15.
- 10 • Vande Castele 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(3) : 835-57.
- 11 • Vavricka SR, Bentele N, Scharl M, *et al.* Systematic assessment of factors influencing preferences of Crohn's disease patients in selecting an anti-tumor necrosis factor agent. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18(8) : 1523-30.
- 12 • Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, *et al.* Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17(8) : 1525-32.

Quantum Blue®

Tests rapides et unitaires

Calprotectine

Suivi thérapeutique
des médicaments

- Quantum Blue® Infliximab
 - Quantum Blue® Anti-Infliximab
 - Quantum Blue® Adalimumab
 - Quantum Blue® Anti-Adalimumab
- Diagnostic et Suivi de l'inflammation des MICI
 - Adaptation thérapeutique sans délai



 **BÜHLMANN**

BÜHLMANN France SAS
info@buhlmannlabs.fr | www.buhlmannlabs.fr

Elastase fécale en développement

Le jour où je suis devenu interne des Hôpitaux de Paris... et gastro-entérologue

The day when I became resident of the Paris Hospitals... and gastroenterologist

Olivier Nouel

Saint-Brieuc

@ Correspondance : O. Nouel
oliviernouel@gmail.com

Début octobre 1967, fier comme Artaban (mon père aurait dit comme un petit banc), je pénètre dans le pavillon Deroque à l'Hôtel-Dieu de Rouen. Ce pavillon d'obstétrique et de chirurgie, construit et d'avant-garde en 1936, sera détruit en 1973. Avouez qu'il a un petit quelque chose de l'hôpital à Beaujon que je ne connaîtrai que plus tard. Je rentre en troisième année de médecine et je viens d'être nommé externe des hôpitaux. Je prends mon poste dans le service de chirurgie viscérale et urologique du Docteur Flourens (un brave homme qui opérait en costume de ville).

Nous toucherons 237 Nouveaux Francs (NF) par mois, ce que la CARSAT (Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail) n'aura heureusement pas oublié cinquante ans plus tard.

Nous sommes une dizaine dans le service à nous répartir les malades des deux salles et les aides opératoires. Les internes sont en salle d'opération.

Rapidement, je m'inscris aux conférences d'internat que les nouveaux internes (arrivant de Paris) ont créé (l'un d'eux est Philippe Hecketsweiler). Avec Dominique Parain, Francis Leclerc et Henri Pelard, nous créons une sous-colle qui va perdurer trois ans.

D'emblée, le travail s'organise après un voyage à Paris pour acheter les questions d'internat de Jean-Pierre Clot pour la chirurgie, Jacques Rouffy et Christian Sicot pour la

médecine et la biologie (que je fréquenterai dix ans plus tard à Beaujon) : à Noël, nous sommes en ordre de marche.

Une organisation interne nous permet de ne pas aller aux cours de l'École de médecine (répartition au sein d'une dizaine d'étudiants de troisième année des différentes matières avec édition d'un polycopié). Donc, le matin, nous allons à l'hôpital, et l'après-midi et le soir nous bossons. Cette « *task force* » monte en puissance et, au bout de trois mois, tourne à plein régime.

Cela va durer trois ans avec une interruption pour les vacances d'été, et surtout pour les grandes vacances imprévues d'avril, mai, juin 1968 où tout est suspendu (sauf le stage hospitalier). Notre fonction d'externe nous donne droit (!) à des « bons d'essence » et, comme en mai 68 il fait un temps superbe, nous partons tous les après-midi à la mer sur un réseau routier totalement vide. On a la chance de disposer d'une villa à Blonville-sur-mer et d'un 470, donc voile et plage. Il y avait aussi trois jolies blondes au salon de coiffure de Blonville, qui ne nous ont cependant pas coupé les cheveux...

Nous aurons quand même le culot de nous présenter au concours d'internat de 1969, mais aucun des mousquetaires ne sera reçu. Je crois même être sorti en cours d'épreuve. Le travail reprend donc d'arrache-pied ; tous les soirs, une question est tirée au sort et rédigée dans les

Pour citer cet article : Nouel O. Le jour où je suis devenu interne des Hôpitaux de Paris... et gastro-entérologue. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2021 ; 28 : 771-773. doi : 10.1684/hpg.2021.2193

conditions du concours, puis corrigée par le jury impitoyable des trois autres... Impasse sur l'anatomie (coefficient 1) et, par contre, rabâchage des 62 questions de biologie (coefficient 2).

À cette époque, chaque candidat pouvait s'inscrire à autant de concours qu'il le souhaitait. Nous remplissons donc chacun huit dossiers, tous pour des villes du nord de la France. Notre tour de France commence par Nantes... Ma Simca 1000 jaune, dont le moteur à l'arrière compromettait sévèrement la stabilité, acquiert une excellente tenue de route avec le coffre avant lesté de notre dossier d'internat.

À Nantes, pour des raisons obscures, nous sommes invités à dîner dans un superbe hôtel particulier, avec une demi-douzaine de jeunes filles manifestement à marier. Suit le concours de l'internat de Rouen dont je ne me souviens que du hurlement de la salle à l'annonce du sujet d'anatomie : « Facial intra-pétreux ». Je n'en sais à peu près rien mais j'écris quatre lignes qui me vaudront un glorieux 0,5, m'évitant un zéro éliminatoire. Ensuite, c'est Lille, où il faut bien le dire, nous ne conduisons pas très bien, comme nous le fera remarquer vertement la sœur de Dominique Parain, elle-même interne de Lille et mariée à un chef de clinique...

L'enthousiasme des trois mousquetaires s'émousse et je suis d'ailleurs le seul à passer au complet l'internat de Paris. L'histoire leur donne raison, d'ailleurs, car les premiers résultats arrivent...

Nous sommes tous les quatre reçus à Nantes, puis à Rouen, puis à Lille. Inutile de préciser que l'on ne passera ni Reims, ni Amiens, ni Strasbourg, ni Nancy.

Je suis alors externe à l'hôpital Charles-Nicolle, en pédiatrie, dans le service du Professeur de Menibus. J'assure mon existence en prenant des gardes d'interne à l'hôpital d'Elbeuf pour la somme de 100 NF la nuit et des week-ends à 500 NF. C'est un petit hôpital assez calme, tellement différent de l'actuel hôpital d'Elbeuf-Louviers-Val de Reuil !

Je n'ai pas encore choisi ma ville de destination : je suis assez bien nommé à Rouen, j'y ai ma famille, mes amis certes, mais pourquoi pas Nantes ? Pour la spécialité, je n'ai pas vraiment réfléchi non plus, je sais simplement que je ne suis pas attiré par la chirurgie. De plus, après la tension des concours, j'ai franchement libéré les chevaux et l'avenir lointain n'est pas ma préoccupation principale.

Et puis, un vendredi matin, tout bascule. L'ami Francis Leclerc vient me voir en pédiatrie pour me dire que je suis reçu à l'internat de Paris. Je descends quatre à quatre les étages de la pédiatrie jusqu'au standard où je peux téléphoner à la rue Victoria, Grand quartier général de l'Assistance Publique de Paris... Oui, je suis reçu et à un assez bon rang (49^e). Tout content, je remonte dans le service. L'interne devient tout blanc d'admiration (il est parisien, bien sûr) et commence à m'expliquer des choses

incroyables, avec un débit de plus en plus rapide : je dois aller réserver (au plus tôt) ma quatrième année d'internat. En effet à Paris, on réservait dès le début sa dernière année, donc il faut avoir choisi sa spécialité, ses patrons, bref sa carrière !

En dehors du fait qu'il ne me demandera plus jamais rien dans le service et que je vais devenir interne remplaçant pendant trois mois, il me faut prendre une décision...

Mon oncle Jean Paul-Nouel, interne de la région de Paris, me contacte, en m'appelant IHP (Interne des Hôpitaux de Paris), ce que je ne comprends pas immédiatement, mais cela clôt le problème du choix.

Finalement, gastroentérologie, c'est pas mal, c'est vaste, diversifié, un peu de médecine interne avec une spécialité. J'avais été externe en gastro dans le service du Pr Yves Geffroy (pavillon Pillore, ça ne s'invente pas). Mon chef de clinique était Raymond Colin et mon interne Jean-Paul Galmiche. J'étais donc plutôt bien entouré, même si leur brillante carrière professorale (ainsi que celle de Philippe Hecktsweiler) ne leur était encore qu'espérée...

Le pavillon Pillore était un peu à l'écart des principaux bâtiments de l'hospice général, fait de chambres à quatre lits. J'étais responsable de dix lits, le patron passait une visite classique une fois par semaine, il y avait un staff hebdomadaire de radiologie, où même les externes avaient la parole. Le service faisait figure de service de pointe et j'avais assisté à une endoscopie réalisée par un certain Patrice Métayer.

Je déboule donc au pavillon Pillore, le Professeur Geffroy est d'autant plus accessible qu'il est ancien interne de Paris et qu'il connaît bien mon père dont il a été le conférencier d'internat. Il est chaleureux, je crois même qu'il m'a appelé « cher collègue »... Je ressors de son bureau avec deux lettres, l'une pour un certain Bernier et l'autre pour un certain Bonfils.

Pourquoi ai-je choisi Bernier ? Je n'en sais absolument rien : Ordre alphabétique ? Proximité de la gare Saint-Lazare ?

Je téléphone dans le service du Professeur Bernier et surpris, j'obtiens un rendez-vous pour le lundi matin (peut-être les patrons parisiens avaient-ils une attention particulière aux résultats de l'internat).

Après un week-end festif, je retrouve un blazer bleu marine et une cravate, j'arrive à la gare Saint-Lazare et je vais à l'hôpital homonyme, près de la gare de l'Est. Pas très impressionnant. J'apprendrais plus tard qu'après avoir été une prison de femmes, c'était encore un dépôt de la préfecture de police pour les prostituées ramassées par la patrouille durant la nuit.

Dans une salle d'attente un peu miteuse, nous sommes deux ou trois clampins en blazer bleu marine à nous

regarder en chien de faïence (si certains se reconnaissent, je suis preneur !).

Après trois quarts d'heure d'attente, un monsieur austère me reçoit dans un grand bureau. Il m'explique que son service est accessible au choix dès la deuxième année et que le mieux serait que je prenne un premier semestre, que nous choissions un sujet de thèse et que lors d'un second semestre, je termine ce travail, j'intègre l'équipe et qu'ainsi je puisse continuer ma carrière.

Je ne comprends pas tout, je sors complètement groggy en croisant un autre type en blazer aussi intimidé que moi...

Dans le métro qui me ramène à la gare, j'essaie d'analyser les choses. De retour à Rouen, mon interne évoque de nouveau ma future carrière, mon clinicat...

Mon histoire à Saint-Lazare ne sera pas de tout repos, avec quelques franches embardées sur une route qui semblait pourtant toute tracée, mais qu'importe, puisque tout finira à Beaujon dans la joie et l'allégresse... Enfin, c'est dit, je serai (hépatogastro)entérologue, la voilà la seule – et bien agréable – certitude !



Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Maladie cœliaque et troubles liés au gluten

Mises au point



Stratégie diagnostique de la maladie cœliaque
et des troubles liés au gluten

Pr C. Cellier

*Chef du service d'hépatogastro-entérologie et endoscopie,
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris*



Focus en pédiatrie : diagnostic et suivi
d'un enfant cœliaque

Pr P. Tounian

*Chef du service de Nutrition et gastroentérologie pédiatriques,
Hôpital Trousseau, Paris*

Deux interviews d'experts
à découvrir sur

www.hepatogastro.fr

L'accréditation en équipes : un programme qualité et sécurité pour des gastroentérologues proposé par des gastroentérologues. . .

*Accreditation in
teams: A quality/
safety professional
continuous
development program
for gastroenterologists
proposed by
gastroenterologists...*

Jean-Christophe Saurin

Pour le bureau du Collège Évaluation Formation Accréditation en Hépatogastro-Entérologie/CEFA-HGE (Laurent Costes, Christine Lefort, Philippe Aygalenq, Nathalie Schneider)

Correspondance : J.-C. Saurin
jean-christophe.saurin@chu-lyon.fr

Vous avez certainement entendu parler au cours des dix dernières années de l'accréditation des médecins – à ne pas confondre avec la certification des établissements de santé réalisée par la Haute Autorité de Santé. Ce programme a été créé au début des années 2000, au moment de la crise assurantielle des spécialités chirurgicales et obstétricales des praticiens du secteur privé. Ce programme de gestion des risques moyennant un incitatif financier fort de prise en charge partielle de la prime de Responsabilité Civile Professionnelle, a rencontré un succès certain dans cette population cible, avec des résultats intéressants en matière d'apprentissage de la culture du risque des spécialistes concernés et de dynamique de leurs organisations professionnelles. Pour différentes raisons, les hépatogastroentérologues, très satisfaits de leurs modalités de formation continue, ne s'étaient que très peu intéressés à ce programme dit d'accréditation individuelle.

Depuis les temps ont bien changé : la littérature identifie bien l'inexorable évolution des programmes d'amélioration ponctuelle vers une démarche continue, de l'individuel vers l'équipe, avec des programmes bien intégrés à la routine au quotidien et comportant une logique fortement ancrée dans la réalité des

établissements. C'est pourquoi l'accréditation a elle aussi effectué sa mue vers une accréditation en équipes, sous l'impulsion décisive de notre discipline, avec notamment l'implication forte du CEFA-HGE (Collège Évaluation Formation Accréditation en Hépatogastro-Entérologie) et de sa présidente historique, Béatrice Dupin, et de Bernard Croguennec pour la partie « gestion des risques ».

Aujourd'hui, la gestion des risques est une façon de réaliser son Développement Professionnel Continu (DPC). Pour rappel, faire son parcours de DPC peut être :

- de façon individuelle, la réalisation de différentes activités de formation sur trois ans (validé par le Conseil National Professionnel, sous contrôle de l'Agence Nationale du DPC) ;
- de façon individuelle, la réalisation d'un parcours de gestion des risques (validé par le CNP, labellisé HAS) ;
- en équipe, la réalisation d'un parcours d'accréditation/gestion des risques (validé par le CNP, labellisé HAS).

Qu'est-ce qu'un parcours de gestion des risques ?

C'est évaluer sa pratique, et identifier des risques que l'on peut éviter en améliorant le processus de prise

Pour citer cet article : Saurin JC. L'accréditation en équipes : un programme qualité et sécurité pour des gastroentérologues proposé par des gastroentérologues... Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 775-776. doi : 10.1684/hpg.2021.2198

en charge des patients, le parcours patient, les protocoles thérapeutiques ou diagnostiques de l'équipe. L'objectif est d'identifier ce qui a ou aurait pu aboutir à une complication évitable, et identifier le processus qui permettrait à l'avenir d'éviter cette situation ou de la prendre en charge de façon optimale. L'accréditation en équipe c'est, en plus de la formation à la gestion des risques, l'amélioration du travail en équipe, l'amélioration des pratiques, enfin l'amélioration de la qualité des soins délivrés aux patients

/// L'accréditation en équipe c'est l'amélioration du travail en équipe, l'amélioration des pratiques, enfin l'amélioration de la qualité des soins délivrés aux patients ///

Grâce à la motivation des équipes privées et publiques engagées dans l'accréditation, grâce au travail considérable du CEFA qui est l'organisme consensuel de DPC de la spécialité, les hépato-gastroentérologues sont un modèle de spécialité engagée dans la culture de gestion des risques, sans intérêt financier spécifique à la clé. À l'heure actuelle, la discipline affiche plus de 300 gastro-entérologues accrédités dont les deux tiers en équipes. Un autre point à mettre à l'actif du CEFA, par rapport aux autres disciplines, est sa pénétration dans le milieu hospitalier (huit équipes de Centre Hospitalier Général) et même académique (avec déjà trois équipes de Centre Hospitalier Universitaire accréditées). Nous travaillons avec la HAS pour rendre ce programme le plus efficace et opérationnel possible, et la HAS est en train de promouvoir un financement de l'accréditation indépendant de l'Agence Nationale du DPC, par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie qui devrait être confirmé en 2021.

Notre objectif au CEFA est de proposer aux hépato-gastroentérologues, un programme moderne d'amélioration des pratiques et de la sécurité des patients, conçu par des pairs et encadré par une HAS, en l'occurrence partenaire et bienveillante pour favoriser le déploiement de ce programme. Il faut de toute façon bien se l'avouer, nous, hépato-gastroentérologues, pas plus que les autres médecins, n'échapperons indéfiniment au souhait clairement exprimé des patients et des tutelles de voir notre pratique « encadrée » : ce qui est l'objectif de la recertification, c'est-à-dire pour faire court, garantir le maintien des compétences tout au long de la carrière professionnelle. Alors, autant que ce soit nous qui nous en occupions et l'accréditation est certainement le programme le plus mature pour satisfaire cette nouvelle obligation, certes légitime, et qu'il s'agit de proposer de la manière la plus adaptée aux spécificités de notre discipline.

/// Garantir le maintien des compétences tout au long de la carrière professionnelle ///

Il faut que la discipline continue son engagement fort dans cette démarche qui dispose d'incitatifs intrinsèques forts : c'est une démarche éthique d'amélioration des pratiques, s'appuyant sur la valeur professionnelle du XXI^e siècle : l'équipe, permettant un maintien des connaissances, exploitant des retours d'expérience y compris sur la base des événements indésirables survenus, permettant aussi de déployer des travaux de recherche scientifique (avec dans ce numéro de la revue, l'article des équipes du CEFA et de la HAS sur les complications spléniques lors des coloscopies tirés de la base REX de l'accréditation de la HAS – au demeurant cette base est une exception française qu'il faut absolument mieux exploiter). Signalons également que l'accréditation valide automatiquement le DPC (et bientôt la recertification) et que l'accréditation d'une équipe avec le label HAS est une aide puissante lors de l'évaluation/certification des établissements (il faut d'ailleurs noter que la version 2020 du référentiel de certification porte nominalement des critères sur l'accréditation des médecins/critère 3.7-06). Il y a aussi indéniablement un impact médico-judiciaire, en cas de mise en cause d'un collègue ainsi à même de démontrer son engagement dans une démarche vertueuse de gestion des risques et d'ailleurs certains assureurs ne s'y trompent pas, puisque proposant des rabais aux disciplines les plus à risques. Enfin, je terminerai avec un plaidoyer pro-domo : il est du rôle des médecins académiques et enseignants de former nos jeunes collègues à tous les aspects techniques de la gastro-entérologie, mais aussi à les former aux très importants facteurs non techniques responsables de près de 30 % des erreurs médicales : ce sont les notions non apprises sur les bancs de la faculté que sont le leadership, la communication, la coopération... et aussi la gestion des conflits.

En bref : l'accréditation en équipe c'est valoriser ce que vous faites déjà : les Comité de Retour d'Expérience/Revue de Morbi-Mortalité, réunions d'équipe, évaluation de pratiques, protocoles de service, RCP, participation à des formations/congrès, enseignement ; c'est mettre en valeur votre équipe dans l'institution ; c'est protéger vos patients.

Le bureau du CEFA que je représente est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions et faciliter toutes les démarches de départ.

🔗 Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



● **À retenir du n°5**
Mai 2021

Nutrition et prévention primaire du cancer colorectal

Vanessa Cottet

- Le risque de développer un cancer colorectal augmente de 12 % pour une consommation de 100 g/jour de viande rouge et de 16 % pour une portion de 50 g/jour de viandes transformées ou charcuteries.
- La consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer colorectal de 7 % pour un incrément de 10 g d'éthanol par jour.
- Le niveau de preuve concernant l'association entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer colorectal est considéré comme convaincant. L'adiposité abdominale est également un facteur de risque.
- Les recommandations de Santé publique France sont de limiter les aliments à forte densité énergétique et de privilégier les fruits et légumes, les fibres alimentaires et un régime de type méditerranéen.
- Le niveau de preuve du risque de cancer colorectal associé à l'activité physique est jugé convaincant, avec une diminution du risque de 19 % pour les niveaux les plus élevés d'activité physique.
- Il est recommandé de pratiquer 30 minutes d'activité physique par jour.
- Le fait que la consommation de produits laitiers a un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer colorectal est jugé probable, avec une diminution de 13 % du risque par consommation de 400 g chaque jour.
- Il est recommandé la consommation de deux produits laitiers par jour chez les adultes et de trois ou quatre produits laitiers par jour chez les enfants, adolescents et personnes âgées.
- La consommation de fibres alimentaires diminue le risque de cancer colorectal de 17 % pour une consommation d'une portion de 90 g de céréales complètes par jour.
- Il est recommandé de consommer au moins deux fois par semaine des légumes secs, au moins un produit céréalier complet par jour et cinq portions (de 80 à 100 g) de fruits et légumes par jour.

Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et traitement de la maladie hémorroïdaire : une liaison dangereuse ?

Lucas Spindler, Nadia Fathallah, Élise Pommaret, Paul Benfredj, Ahlem El Mituialy, Ralph Kamel, Vincent de Parades

- L'incidence de la maladie hémorroïdaire chez les patients atteints de MICI varie entre 2 et 21 %. Elle est probablement sous-estimée.
- L'interrogatoire et l'examen clinique ont pour objectifs de : 1) chercher des signes d'activité de la MICI, 2) distinguer les symptômes de maladie hémorroïdaire de ceux de la MICI, 3) et évaluer la sévérité et le retentissement de la maladie hémorroïdaire.
- Le traitement de la maladie hémorroïdaire chez les patients atteints de MICI ne doit s'envisager que lorsque la maladie est parfaitement contrôlée.
- Le traitement médical est généralement proposé en première intention. Il n'est pas spécifique aux patients atteints de MICI et semble efficace chez deux patients sur trois.
- Le traitement instrumental est contre-indiqué en cas de MICI active et de suppuration ano-périnéale.
- La ligature élastique apparaît comme une procédure sûre chez les patients avec une MICI bien contrôlée ou quiescente.
- L'hémorroïdectomie a longtemps été contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Crohn du fait du risque de complications graves.
- Le traitement chirurgical de la maladie hémorroïdaire chez les patients atteints d'une MICI ne doit s'envisager qu'en cas d'altération significative de la qualité de vie.
- Le taux de complication après hémorroïdectomie est inférieur à 10 % dans les études les plus récentes.
- Les progrès réalisés concernant le traitement des MICI permettent d'envisager plus sereinement le recours à la chirurgie.
- La littérature est pour l'instant insuffisante pour préciser la place des techniques chirurgicales mini-invasives dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire.

L'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant

Nicolas Kalach, Josette Raymond

- En France, la prévalence de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant a baissé de 18 % en 1994 à 13 % en 2019.
- La promiscuité avec des parents ou frères et sœurs présentant une gastrite ou un ulcère ou l'ingestion d'eau contaminée sont les principaux facteurs de risque d'acquérir une infection à *H. pylori*.
- La consommation d'eau non potable et d'aliments non lavés sont significativement des facteurs associés à l'infection à *H. pylori* chez les enfants.
- Dans les pays à forte prévalence, 50 % des enfants dont la mère est infectée sont déjà contaminés à deux ans.
- La primo-infection est le plus souvent asymptomatique.
- Les signes cliniques d'infection les plus fréquents sont les douleurs abdominales récurrentes.
- Les méthodes de diagnostic non-invasives de *H. pylori* ne sont pas recommandées chez l'enfant ayant des symptômes évocateurs de la présence de la bactérie.
- La PCR de *H. pylori* est sensible et spécifique et doit devenir la méthode diagnostique gold standard.
- Les taux de résistance primaire des souches de *H. pylori* isolées chez l'enfant en France, est pour le métronidazole, la clarithromycine et la lévofloxacine respectivement de 12 %, 23 % et 6 %.
- L'association bismuth, métronidazole et tétracycline est contre indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et déconseillée entre 12 et 18 ans.
- En raison du faible taux d'éradication des traitements empiriques chez l'enfant et de l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques, un enfant ne sera traité que sur des indications cliniques établies.

La cardiomyopathie cirrhotique : de nouvelles approches diagnostiques

Stella Marchetta, Mario Altieri, Delphine Weil-Verhoeven, Basile Mouhat, Luc Piérard, Thierry Thévenot

- La cardiomyopathie cirrhotique est une entité relativement récente, sous-diagnostiquée, se manifestant principalement lors d'une situation clinique stressante.
- La physiopathologie est complexe, à la fois liée à l'hypertension portale mais également à des modifications cardiaques intrinsèques.
- La cardiomyopathie associée à la cirrhose n'est pas obligatoirement d'origine alcoolique.

- Les nouveaux critères diagnostiques 2019 de la cardiomyopathie cirrhotique intègrent les dernières recommandations échographiques sur la fonction systolique et diastolique.
- Le diagnostic de cardiomyopathie cirrhotique ne peut être retenu qu'après avoir écarté formellement une coronaropathie sous-jacente par un test fonctionnel ou anatomique coronaire.
- Chez le cirrhotique, une fraction d'éjection ventriculaire gauche 50 % est désormais considérée comme anormale.
- L'imagerie de déformation myocardique est un outil de quantification précise de la contractilité cardiaque par l'étude de la déformation d'un segment dans les trois plans de l'espace.
- L'étude de la fonction diastolique pose davantage de difficulté en pratique clinique du fait de ses nombreuses composantes qui la définissent.
- Le dépistage d'une cardiopathie ischémique est recommandé chez le patient en attente de transplantation hépatique.
- Les anomalies rythmiques décrites dans la cardiomyopathie cirrhotique incluent l'allongement de l'intervalle QT.
- L'IRM cardiaque est un examen performant pour évaluer les anomalies fonctionnelles et structurelles du myocarde.
- Le traitement médical de la cardiomyopathie cirrhotique repose sur le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- En dehors de la transplantation hépatique, il n'y a pas de traitement médical spécifique de la cardiomyopathie cirrhotique. La présence d'une cardiomyopathie cirrhotique est toujours de moins bon pronostic, avant ou après la transplantation hépatique.

Prise en charge endoscopique des calculs de la voie biliaire principale : indications, techniques et cas particuliers (macro-calculs, bypass, et grossesse)

David Karsenti

- Le traitement endoscopique s'est imposé dans la plupart des équipes comme le traitement de référence de la lithiase de la voie biliaire principale.
- L'infundibulotomie réalisée à l'aide d'une aiguille de pré-coupe a une morbidité légèrement supérieure à l'accès par la papille (saignement, perforation).
- En cas de troubles de la coagulation, une sphinctérotomie étant contre-indiquée, l'insertion d'une prothèse biliaire temporaire ou l'extraction des calculs après sphinctéroclase peuvent être réalisées si nécessaire.

- La macrodilatation du sphincter d'Oddi réduit la durée de la procédure, en augmentant significativement le taux de succès et diminue significativement le taux de recours à une lithotritie mécanique, sans exposer les patients à une sur-morbidité par rapport à la sphinctérotomie seule.
- Depuis l'avènement de la macrodilatation, la lithotritie mécanique doit être envisagée en deuxième intention sauf en cas de sténose du bas cholédoque.
- L'avènement de la cholédocoscopia par système Spy-Glass® rend plus accessible la lithotritie extracorporelle, cette technique restant néanmoins onéreuse et longue.
- Le drainage biliaire par prothèse permet une diminution de taille, voire une fragmentation des calculs.
- La cholangiographie rétrograde doit être évitée lors du premier trimestre tant que possible, le risque foetal lors du deuxième trimestre étant plus faible.
- Une anastomose gastro jéjunale de type Finsterer rend difficile mais pas impossible l'accès à la papille.
- La nécessité de traiter une lithiase biliaire après dérivation de type by-pass devient de plus en plus fréquente.
- En cas de chirurgie de type by-pass, la réalisation d'une anastomose temporaire gastro-gastrique/jéjunale par stent d'apposition digestive guidée par échodopie a étendu les possibilités de traitement endoscopique.

Cahier FMC

Chimiothérapie des cancers colorectaux

Coordonné par Astrid Lièvre

Traitement du cancer colorectal métastatique

- Le statut moléculaire *RAS*, *BRAF* et MSI doit être déterminé dès le début de la prise en charge car il conditionne la stratégie thérapeutique.
- En cas de métastases potentiellement résécables, le traitement de première ligne s'orientera vers un doublet ou un triplet de chimiothérapie cytotoxique, associé à une thérapie ciblée de type anti-EGFR en cas de statut *RAS WT* et de type bevacizumab en cas de statut *RAS*.
- La latéralité du primitif a un effet prédictif d'efficacité des anticorps anti-EGFR et anti-VEGF en première ligne et peut être utile au choix thérapeutique.
- Les facteurs prédictifs de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien sont une réponse partielle ou complète, une normalisation des LDH et phosphatases alcalines, un état général conservé, un taux de plaquettes normal et une normalisation de l'ACE.

- Après progression sous une première ligne à base de chimiothérapie ± bevacizumab, le choix doit se porter vers la chimiothérapie alternative associée à un antiangiogénique.
- Après échec des thérapeutiques dites conventionnelles (5-FU, irinotécan, oxaliplatine, anti-VEGF et anti-EGFR si *RAS WT*), les deux traitements envisageables sont le trifluridine tipiracil et le regorafénib.
- L'association encorafenib + cétuximab est le traitement standard pour les tumeurs *BRAF* muté en deuxième (ou troisième ligne) en échec d'une première ligne sans anti-EGFR.
- Le pembrolizumab est le traitement de référence des cancers colorectaux MSI-H avec métastases non résécables en première ligne.
- La recherche de l'expression intratumorale d'*HER-2* est conseillée chez les patients en bon état général, avec tumeur *RAS WT*, en échec des thérapeutiques « conventionnelles » car une double thérapie anti-HER2 peut s'avérer efficace.
- La recherche de fusion de *NTRK* est conseillée chez les patients en bon état général avec une tumeur *RAS* et *BRAF WT* et a fortiori en cas de tumeur dMMR et/ou MSI en échec des thérapeutiques « conventionnelles » car un inhibiteur de *NTRK* peut s'avérer très efficace.

Traitement adjuvant des cancers du côlon opérés à visée curative

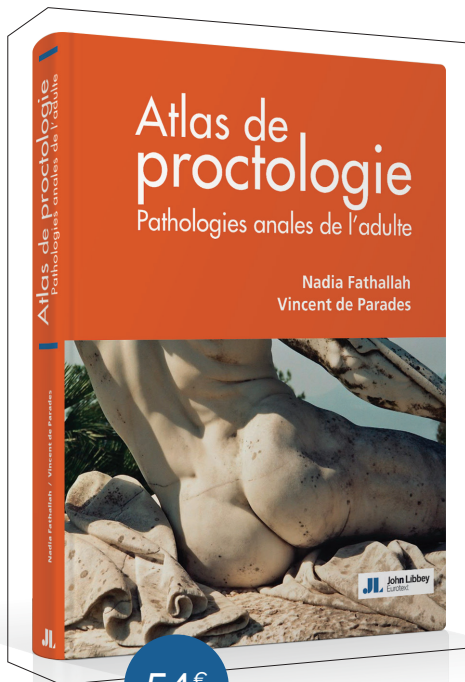
- La chimiothérapie adjuvante par 5-FU/acide folinique permet d'augmenter le taux de survie sans récurrence de 30 % par rapport à une simple surveillance dans les cancers coliques de stade III ou II à haut risque.
- L'ajout d'oxaliplatine au LV5FU2 permet une réduction relative significative de 23 % du risque de récurrence.
- L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU/acide folinique et de l'ajout de l'oxaliplatine dans les cancers de stade II reste controversé et ne se discute qu'en cas de tumeur à haut risque.
- Chez les patients de plus de 70 ans, une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU apporte un bénéfice mais l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine n'est pas clairement démontré.
- En cas de cancer de stade III à bas risque (T1-3N1M0), une chimiothérapie par CAPOX administrée pendant trois mois peut être proposée car elle n'est pas inférieure au FOLFOX/CAPOX pendant six mois.
- Chez les patients avec cancer MSI, il n'y a pas de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU en cas de stade III et cette dernière a un effet délétère potentiel en cas de stade II.
- L'infiltrat inflammatoire tumoral et péri-tumoral est un facteur pronostique qui pourrait être décisionnel pour la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

Atlas de proctologie

Pathologies anales de l'adulte

À paraître le
19 août

Cet atlas est doté d'une iconographie incomparable : **plus de 300 clichés** en vue d'asseoir son diagnostic. Il aborde l'ensemble des **pathologies anales, ano-périnéales ou ano-rectales de l'adulte.**



54€

Août 2021 • 21 x 27 cm
208 pages
978-2-7420-1669-3

John Libbey
Eurotext

Chaque **pathologie est décrite** et **accompagnée** d'une ou plusieurs **planches en couleur**. Des rubriques annexes permettent d'approfondir la partie descriptive :

- > **Des schémas anatomiques** (pour l'anatomie normale, les fistules et les troubles de la statique rectale)
- > **Des lames d'examen direct et/ou culture** (pour les suppurations, les infections sexuellement transmises, l'oxyurose et la cytomégalovirose)
- > **Des coupes histologiques** (pour l'actinomyose, les lésions dermatologiques et les tumeurs)
- > **Des photographies des médecins qui ont laissé leur nom à la postérité**

Les experts: **Dr Nadia Fathallah, Dr Vincent de Parades**

Institut de proctologie du Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

Les parties

1. Pathologies communes.
2. Suppurations non cryptoglandulaires.
3. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
4. Dermatoses.
5. Infections sexuellement transmises.
6. Troubles de la statique.
7. Lésions iatrogènes.
8. Tumeurs bénignes.
9. Tumeurs malignes.
10. Lésions traumatiques.
11. Infections inclassables.

En
savoir
+

sur
www.jle.com



Également disponible en Ebook



www.jle.com pour commander



La livraison à seulement 0,01 €* quel qu'en soit le montant



Votre commande traitée et expédiée sous 24h maximum



Un mode de livraison adapté: à domicile, sur votre lieu de travail ou en point retrait



Des moyens de paiements souples



Un catalogue pluridisciplinaire de plus de 600 ouvrages



La consultation de votre compte personnel à tout moment: suivis commandes et factures, gestion des données personnelles, etc.



Un service client à votre écoute +33 (0)1 46 73 06 60 contact@jle.com commandes.livres@jle.com





AGENDA ...

Manifestations scientifiques 2021-2022

■ JUIN 2021

Journée de printemps de Cancérologie Digestive 28 juin 2021

Organisateur : FFCD
Informations/Inscriptions : www.ffcd.fr

■ JUILLET 2021

16th Congress of ECCO 2-3 & 8-10 juillet, 2021, Virtual

Organisateur : ECCO
Renseignements : www.ecco-ibd.eu/ecco21

■ SEPTEMBRE 2021

Réunion du Club Français du Pancréas (CFP) 16-17 septembre 2021

Plus d'informations sur <https://clubfrancaispancreas.fr>

ESMO Congress 2021 16-21 septembre 2021

Organisateur : ESMO
Informations/Inscriptions : www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2021
Lieu : Paris, France

89^e Journées de l'AFEF 2021 29 septembre-2 octobre 2021

Organisateur : AFEF
Informations/Inscriptions : www.congres-afef.com
Lieu : Biarritz, France

■ OCTOBRE 2021

UEG Week Virtual 2021 3-5 octobre 2021

Abstract submission opens February 22
Informations : <https://ueg.eu/week>

8^e Séminaire Interrégional de Cancérologie Digestive 7-8 octobre 2021

Sous égide de la SNFGE, le Pr Thierry Conroy organise le huitième séminaire interrégional de cancérologie digestive, à Vittel (report de 2020).

■ NOVEMBRE 2021

Vidéo-Digest/Cours intensif 2021 4- 5 novembre 2021

Organisateurs : SFED-SNFGE-CFE
Informations/Inscriptions : www.videodigest-coursintensif.fr

AASLD 2021, Liver Meeting 12-15 novembre 2021

Organisateur : AASLD
Renseignements/Inscriptions : <https://www.aasld.org/event/liver-meeting>

■ FÉVRIER 2022

17th Congress of ECCO 23-26 février 2022

Organisateur : ECCO
Renseignements : www.ecco-ibd.eu/ecco22
Lieu : Stockholm, Suède

■ MARS 2022

JFHOD 2022, Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 17-20 mars 2022

Organisateurs : SNFGE & FMC-HGE
Informations/Inscriptions : www.jfhod.com
Lieu : Palais des Congrès, Paris, France

■ AVRIL 2022

ESGE Days 2022 28-30 avril 2022

Organisateur : ESGE
Informations/Inscriptions : www.esgedays.org
Lieu : Prague, République tchèque

■ MAI 2022

DDW 2022, Digestive Disease Week 21-24 mai 2022

Organisateur : AGA, AASLD, ASGE, SSAT
Informations/Inscriptions : www.ddw.org
Lieu : San Diego, CA, Etats-Unis et en virtuel

■ JUIN 2022

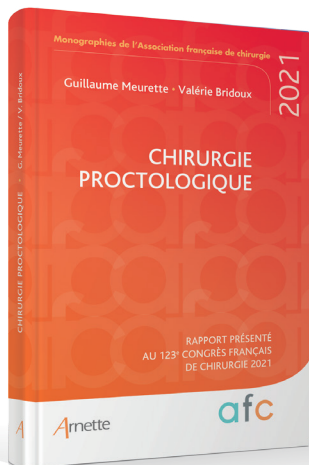
ASCO 2022 Annual Meeting 3-7 juin 2022

Organisateur : ASCO
Informations/Inscriptions : meetings.asco.org
Lieu : Chicago - États-Unis

Manifestations organisées sous l'égide de : ● SNFGE ● SFED ● FFCD ● AFEF ● CFP
Si vous souhaitez diffuser une information dans l'Agenda, merci de la soumettre pour validation au secrétariat de la SNFGE, auprès de Corine Dahan. E-mail : c.dahan@snfge.org

Monographies de l'AFC 2021

Rapports du 123^e Congrès français de chirurgie



44€

Août 2021
16 x 24 cm
180 pages
978-2-7184-1620-5

Chirurgie proctologique

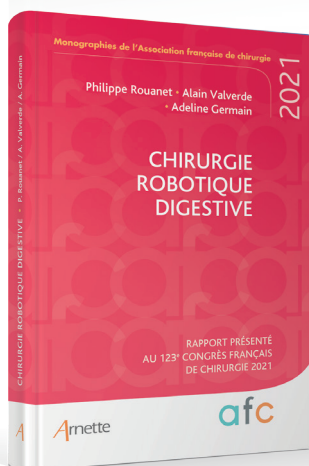
Ce volume fait état des progrès récents et des mutations de la chirurgie proctologique, de la chirurgie de confort et fonctionnelle, à une chirurgie d'urgence et vitale. Les affections les plus courantes sont abordées ici, complétées d'une analyse de données portant sur la morbi-mortalité en France, en 2018 et 2019, la chirurgie hémorroïdaire et des abcès et fistules.

Guillaume Meurette

Institut des maladies de l'appareil digestif, CHU Hôtel Dieu, Nantes

Valérie Bridoux

Service de chirurgie digestive, CHU, Rouen



44€

Août 2021
16 x 24 cm
180 pages
978-2-7184-1619-9

Chirurgie robotique digestive

Ce rapport fait un état des lieux de la robotique dans la chirurgie digestive. Après une courte revue historique décrivant son avènement et son développement, celui-ci propose une photographie de son implantation par l'analyse d'un sondage réalisé auprès de plus de 500 chirurgiens français. Les organes et pathologies concernés sont passés en revue de même que les perspectives technologiques futures.

Philippe Rouanet

Service de chirurgie oncologique, ICM Val d'Aurelle, Montpellier

Dr Alain Valverde

Service de chirurgie viscérale et digestive, GH Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris

Adeline Germain

Service de chirurgie Cancérologique Digestive, Hépatobiliaire Pancréatique et Colorectale, CHRU, Nancy

En
savoir
+

sur
www.jle.com



www.jle.com pour commander



La livraison à seulement 0,01 €* quel qu'en soit le montant



Votre commande traitée et expédiée sous 24h maximum



Un mode de livraison adapté: à domicile, sur votre lieu de travail ou en point retrait



Des moyens de paiements souples



Un catalogue pluridisciplinaire de plus de 600 ouvrages



La consultation de votre compte personnel à tout moment: suivis commandes et factures, gestion des données personnelles, etc.



Un service client à votre écoute
+33 (0)1 46 73 06 60
contact@jle.com
commandes.livres@jle.com

Arnette

 John Libbey
Eurotext

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Editions John Libbey Eurotext - Bât. A / 30 rue Berthollet, 94110 Arcueil, France • RCS Créteil, 328 195 904 • APE: 5814Z / SIRET: 328 195 904 00045 * France | Corse | Andorre | Monaco.





WebActu Congrès DDW 2021 « Endoscopie, pathologie fonctionnelle et pancréatologie »

Le replay de l'émission WebActu Congrès DDW 2021
« Endoscopie, pathologie fonctionnelle
et pancréatologie » est disponible !

Emission du 14 juin 2021

Pour y accéder, connectez-vous sur le site www.snfge.org
avec vos identifiants de membre et allez dans

la rubrique « WebActu Congrès » via la page d'accueil
ou l'espace membres du site.

Modératrice :

- Pr Sabine Roman

Intervenants :

- Pr Christophe Cellier
- Dr Pauline Jouët
- Dr Sarah Leblanc
- Pr Vinciane Rebours

Emissions à venir

28 juin 2021 : ASCO « Oncologie digestive »

**7 septembre 2021 : EPC « Pancréas : cancer pancréatique,
pancréatite, lésions kystiques pancréatites »**

13 septembre 2021 : ECCO « MICI »

11 octobre 2021 : ESMO « Oncologie digestive »

8 novembre 2021 : UEGW « MICI & Microbiote »

**15 novembre 2021 : UEGW « Endoscopie, Pathologie
fonctionnelle et Pancréatologie »**

AU SOMMAIRE ▶

du numéro 7 • Septembre 2021

CAHIER FMC

Génétique de la pancréatite

Coordonné par Vinciane Rebours

ÉDITORIAL

- **Ça bouge enfin du côté des cancers de l'œsophage !**
Astrid Lièvre

RECOMMANDATIONS

- **Modalités de surveillance après polypectomie colique**
Michel Robaszekiewicz, Gabriel Rahmi, Thierry Lecomte, Bernard Denis, Éric Vaillant, Olivier Gronier, Stanislas Chaussade

MINI-REVUES

- **Grossesse et biothérapies : une mise au point sur la prise en charge des patientes MICI au moment de la grossesse**
Xavier Roblin, Quentin Tournier
- **Traitement de la fissure anale : la France contre le monde entier ?**
Marine Guingand, Dominique Bouchard, Thierry Higuero, Véronique Vitton
- **Place de l'échoendoscopie avec ponction pour la prise en charge des tumeurs kystiques du pancréas**
A. Prost, A. Laquière
- **Principaux syndromes de prédisposition héréditaires à l'adénocarcinome du pancréas : orientations diagnostiques et dépistage**
Marie Muller, Cindy Neuzillet, Bruno Buecher

CONCEPTS ET PRATIQUE

- **Maladie cœliaque de l'adulte : peut-on se passer des biopsies duodénales pour le diagnostic ?**
Anthony Buisson
- **Exercice physique à domicile chez les malades cirrhotiques : un essai négatif mais instructif**
Alexandre Pariente
- **Clip Ovesco dans les hémorragies digestives hautes non liées à l'hypertension portale: le nouveau standard?**
Thomas Lambin, Mathieu Pioche, Jérémie Jacques
- **Changement de paradigme dans la prise en charge des cancers du rectum localement avancés avec l'étude PRODIGE 23**
David Sefrioui
- **Surufatinib, nouvelle thérapie ciblée orale dans les tumeurs neuroendocrines avancées**
Marine Perrier, Louis de Mestier

BRÈVE D'HISTOIRE

- **Histoire du FibroScan® : le génie français au service des malades**
Jean-Louis Payen