

# RMMAD

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

■ **Prise en charge de l'iléite crohnienne**

---

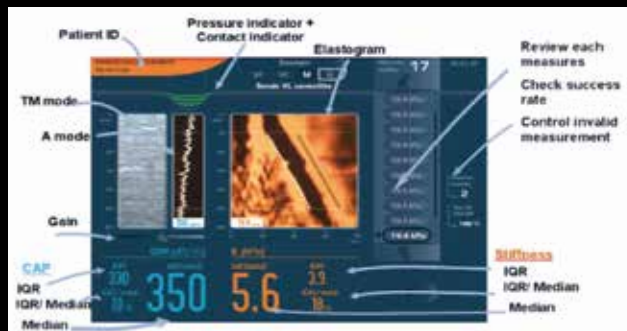
■ **Prise en charge du cancer gastrique métastatique**

---

■ **Fibroscan**

---

■ **La tumeur de Bushke-Lowenstein**





vaincre les...

omissements & les nausées avec...

Solution buvable 0,1%

Gouttes buvables 0,4%  
10 gouttes contiennent 1 mg de métopimazine

Suppositoires 5mg

VOGALENE®  
METOPIMAZINE



\* 1 cuillère à café = 5ml = 5mg de Métopimazine

NOM DE LA SPECIALITE : VOGALENE 0,1%, VOGALENE 0,4% et VOGALENE 5 mg. DENOMINATION COMMUNE : Métopimazine. CLASSE PHARMACOLOGIQUE OU THERAPEUTIQUE : Antiémétiques et antinausées. (Code ATC: A04AD05. A: Appareil digestif et métabolisme). FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) ET PRESENTATION(S) : VOGALENE 0,1% : Solution buvable à 0,1 % en flacon de 150 ml. VOGALENE 0,4% : Solution buvable en flacon de 30 ml + compte gouttes. VOGALENE 5mg : Suppositoires, boîte de 10 suppositoires. COMPOSITION : VOGALENE 0,1% : Principe actif : Métopimazine.....0,1000 g. Excipients : Acide ascorbique, Citrate de sodium, Métabisulfite de sodium, Saccharose, Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), Parahydroxybenzoate de propyle (E216), Glycérine, Alcool éthylique à 96,5% v/v, Essence d'oranges douces à 70% v/v, Sirop de sucre concentré, Eau purifiée.....q.s.p 100,00 ml. Excipients à effet notoire : Sulfite, Saccharose, Ethanol, Sodium, Parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle. VOGALENE 0,4% : Principe actif : Métopimazine ..... 0,400 g. Excipients : Acide citrique monohydraté, Acide ascorbique, Citrate de sodium, Disulfite de sodium, Sucre cristallisé, Glycérol, Alcool éthylique à 95%. Soluté alcoolique d'orange à 70°. Eau purifiée .... q.s.p 100 ml. Excipients à effet notoire : Sodium, Disulfite de sodium, Saccharose, Alcool. VOGALENE 5mg : Principe actif : Métopimazine 0,005g. Excipient : Glycérine hémisynthétiques solides. Pour un suppositoire de 2g. Excipients à effet notoire : Sans objet. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Anti-émétique appartenant à la classe chimique des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité antidopaminergique élective (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Traitement symptomatique des nausées et vomissements. CONTRE-INDICATIONS : Ce médicament est contre-indiqué en cas de : -Risque de glaucome à angle fermé. -Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques. -Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique « Composition ». -En association avec tous les dopaminergiques ou la lévodopa (cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). -Allongement de l'intervalle QT de l'ECG. EFFETS SECONDAIRES : Selon les conventions en vigueur, les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 et < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100), très rare (< 1/10000). Pour VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5 mg : ->Affections du système immunitaire : Rares : Manifestations aiguës d'hypersensibilité : urticaire, gêne respiratoire ou laryngée voire œdème de Quincke. Pour VOGALENE 0,1%, VOGALENE 0,4% et VOGALENE 5 mg : ->Affections du système nerveux : Rares : Sédation ou somnolence. Très rares : Symptômes extrapyramidaux : dyskinésies précoces ; torticolis spasmodiques, crises oculogyrées, trismus\* possibilité de dyskinésies tardives comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées. ->Affections vasculaires (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Rares : Hypotension orthostatique (observée en particulier avec la forme injectable). ->Affections gastro-intestinales : Rares : Sécheresse de la bouche. Très rares : Constipation. ->Affections oculaires : Très rares : Troubles de l'accommodation. ->Affections rénales et urinaires : Très rares : Rétention urinaire ->Affections endocriniennes : Rares : Hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée. ->Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rares : Rashs ou éruptions cutanées. ->Affections des organes de reproduction et du sein : Rares : Impuissance, frigidité. - Des cas de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT ont été rapportés ; si tel est le cas, le traitement par métopimazine doit être immédiatement arrêté. \* Les symptômes extrapyramidaux ont été généralement rapportés en début de traitement et ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Un traitement symptomatique peut être administré (benzodiazépine chez l'enfant et benzodiazépine et/ou antiparkinsonien anticholinergique chez l'adulte). Uniquement pour VOGALENE 0,4% : En raison de la présence de disulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. PHENOMENES TOXIQUES OU D'INTOLERANCE POSSIBLES ET EVENTUELS : Surdosage : A dose massive (5 fois la dose thérapeutique), la métopimazine entraîne une dépression du système nerveux central (sommolence, coma vigili), une hypotonie ou une hypotension artérielle. Aucun décès n'a été rapporté. En cas d'intoxication aiguë par VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5mg, un traitement symptomatique des troubles observés pourra être administré. En cas d'intoxication aiguë VOGALENE 0,4%, un lavage gastrique, si le malade est vu tôt, sera effectué ainsi qu'un traitement symptomatique des troubles observés. POSOLOGIE USUELLE, VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION : Pour VOGALENE 0,1% : Une cuillère à café contient 5 mg de Métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de renouveler l'administration, jusqu'à trois fois par jour. Cesser le traitement dès disparition des symptômes. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours. Adulte et adolescent (plus de 12 ans) : La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg/jour à répartir en 3 prises, soit 1/2 à 2 cuillères à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (3 à 6 cuillères à café par jour maximum). Nourrissons et enfants : • Enfant de plus de 15 kg : La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg/jour à répartir en 3 prises, soit 1/2 à 1 cuillère à café par prise, jusqu'à 3 fois par jour (1 et 1/2 à 3 cuillères à café par jour maximum). • Enfant jusqu'à 15 kg : La dose maximale recommandée est de 1 mg par kg de poids et par jour à répartir en 3 prises. Pour obtenir une posologie inférieure à 7,5 mg (7,5kg) par jour, utiliser la forme « VOGALENE 0,40% Gouttes », pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de cette forme. Mode d'administration : La prise se fera de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre 2 administrations. Ce médicament s'administre par voie orale au moyen d'une cuillère à café. Pour VOGALENE 0,4% : 10 gouttes contiennent 1 mg de métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles : Adultes : 15 à 30 mg/jour. Enfants de 6 à 12 ans : 7,5 à 15 mg/jour. Enfants de moins de 6 ans : 1 mg par kilo et par jour. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours. Pour VOGALENE 5 mg : Chaque suppositoire contient 5 mg de métopimazine. La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles digestifs. Il est possible de renouveler l'administration jusqu'à trois fois par jour. Arrêter le traitement dès disparition des symptômes. La durée recommandée du traitement est de 5 jours maximum. Adultes et enfants de plus de 12 ans : La dose maximale recommandée est de 15 à 30 mg par jour, soit 3 à 6 suppositoires maximum par jour. Cette dose est à répartir en 3 prises par jour, soit 1 à 2 suppositoires par prise. Enfants (de 6 à 12 ans) : La dose maximale recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour à répartir en 3 prises. Pour obtenir une posologie inférieure à 15 mg par jour, utiliser la forme « VOGALENE 0,40% Gouttes », pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de cette forme. Enfants (de moins de 6 ans) : La dose maximale recommandée est de 1 mg/kg/jour à répartir en 3 prises. La forme « VOGALENE Suppositoires » n'est pas adaptée à cette tranche d'âge. Utiliser la forme « VOGALENE 0,40% Gouttes », pour plus de précisions, se référer à la posologie et au mode d'administration de cette forme. Mode d'administration : Voie rectale. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Mises en garde spéciales : Pour VOGALENE 0,1% : - Ce produit contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. - Ce médicament contient de l'éthanol. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ isomaltase. - Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). - Ce médicament contient du sodium : à prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Pour VOGALENE 0,4% : Ce produit contient du disulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme « cf. Effets indésirables ». Ce médicament contient 10,8 % de vol d'éthanol (alcool) soit 25 mg d'alcool par 100 gouttes. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose/isomaltase. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par prise, c'est-à-dire « sans sodium ». Précautions d'emploi : La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool (cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). Prudence : • Chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité : risque d'effets sédatifs, d'hypotension. • En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique : risque de surdosage éventuel. Uniquement pour VOGALENE 0,1% : Ce médicament contient du saccharose : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient du sodium : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Grossesse et allaitement : Ce médicament doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et l'allaitement, en l'absence de données cliniques exploitables. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : Médicaments sédatifs : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des anticholinergiques centraux, du baclofène et du thalidomide. Associations contre-indiquées : Dopaminergiques (tous) ; Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique antiémétique. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. Associations déconseillées : Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte : Anti-hypertenseurs : Effet anti-hypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorée (effet additif). Autres dépressifs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; anticholinergiques centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Médicaments atropiniques : Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc... Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le dipyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine. Dérivés nitrés et apparentés : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques. Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou charbon à distance du neuroleptique (plus de 2 heures, si possible). DESIGNATION DES TABLEAUX EVENTUELS : Tableau C (liste I), CODE/DATE DE REVISION : VOGALENE 0,1% et VOGALENE 5 mg : ML.03.2018 et VOGALENE 0,4% : ML.08.2019 Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca, Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53.

CP/FEK/VOG/IA/09/19/H20



Octobre 2019

N° 27

# RMMAD

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

# Sommaire

## Fondateur de la publication

Pr A. Essaid el feydi

## Directrices de la publication

Pr K. Krati / Pr F. Ajana

Pr A. Aouragh

## Comité de lecture :

Pr K. Krati / Pr I. Mellouki

Pr W. Hliwa / Pr I. Benelbaghdadi

Pr M. Abkari / Pr S. Oubaha

Pr Z. Samlani/ Pr M. Benazzouz

Pr H. Seddik / Pr Kharrass

Pr N. Aqodad / Pr D. Benajah

Pr Zahi Ismaili

## Comité de rédaction

Pr A. Cherkaoui / Pr A. Benkirane

Pr R. Alaoui / Pr N. Amrani

Pr M. Tahiri / Pr F. Haddad

Pr A. Ibrahimy / Pr N. Kabbaj

Pr W. Khannoussi / Pr I. Errabih

## Correspondants

Dr M. Boutaleb/ Pr H.Fassi Fihri

Pr A. Ait Errami

## Assistants à la rédaction

Dr. FZ Lairani/ Dr I. Haraki

## Contact

contact.rmmad@gmail.com

## ■ EDITORIAL

### ■ ARTICLES ORIGINAUX :

- Dosages pharmacologiques des anti-TNF dans les MICI : Y a-t-il un impact sur la décision thérapeutique chez nos malades ? **3**
- Facteurs prédictifs d'échec de dévolvulation et de complications en cas de volvulus du sigmoïde **8**
- Intérêt de l'élastométrie hépatique dans le dépistage et la stadification des varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques **12**
- Les cancers digestifs : Profil épidémiologique, impact et cout hospitalier **20**

### ■ MISES AU POINT :

- Prise en charge de l'iléite crohnienne **25**
- Prise en charge du cancer gastrique métastatique **29**

### ■ CAS CLINIQUES :

- Métastase duodénale d'un mélanome plantaire **33**
- Asthme apparu sous Humira **39**
- Sd de Plummer Vinson révélant une maladie de Crohn grêlique **41**

### ■ FICHE TECHNIQUE :

- Elastométrie impulsionnelle (Fibroscan) **44**

### ■ LU POUR VOUS :

- Intérêt et moyens de dépistage du cancer colorectal **47**

### ■ ATLAS D'ENDOSCOPIE :

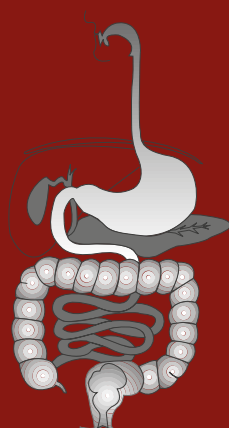
- La tumeur de Bushke-Lowenstein **53**

### ■ AGENDA

**54**

### ■ RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

**55**





Pr. Badre Wafaa

## LA « DEEP REMISSION » DANS LES MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies dont l'étiologie reste à ce jour énigmatique mais plusieurs études ont démontrées que ces maladies résultent d'une interaction entre un terrain génétique prédisposant, des facteurs environnementaux qui restent à déterminer et le système immunitaire du patient <sup>(1)</sup>.

Ces maladies, de par les manifestations cliniques intestinales, anopérinéales et extra-intestinales, des hospitalisations, des chirurgies (parfois multiples) qu'elles engendrent, altèrent les fonctions et la qualité de vie des patients qui en sont atteints.

Plusieurs médicaments ont vu le jour pour le traitement de ces maladies. A côté des dérivés salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs, il existe actuellement les anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), les anti-interleukines 12-23 (Ustekinumab), les anti-intégrin  $\alpha 4\beta 7$  (Vedolizumab) ... etc

Depuis une vingtaine d'années, grâce à l'avènement des anti-TNF qui ont permis de cicatrifier les lésions muqueuses intestinales dans les MICI, nos objectifs thérapeutiques pour ces maladies ont évolué vers la cicatrisation muqueuse comme principale cible thérapeutique.

En effet, la cicatrisation muqueuse ou « Mucosal healing » (MH), peut modifier l'histoire naturelle des MICI avec des taux plus élevés de rémission clinique prolongée sans corticoïdes et un moindre recours à la chirurgie et aux hospitalisations <sup>(2,3)</sup>.

Les anti-TNF améliorent également la qualité de vie des patients et leur permettent de garder une vie professionnelle normale <sup>(4)</sup>.

A partir de ces constatations, le concept de la rémission profonde « Deep Remission » (DR) est né. Cette rémission profonde est définie par ; l'absence de signes cliniques, de signes biologiques d'inflammation (CRP et calprotectine fécale normales) et la cicatrisation muqueuse définie par l'absence d'inflammation muqueuse et d'ulcérations en endoscopie <sup>(5)</sup>.

Enfin, la Deep remission est un préalable nécessaire avant d'envisager toute éventuelle désescalade thérapeutique. En effet, les taux de rechute dans la maladie de Crohn sont étroitement corrélés au type de rémission, 42% de rechute à un an après arrêt des anti-TNF en cas de rémission clinique seule versus 26% en cas de rémission endoscopique et dans la rectocolite hémorragique les taux de rechute à un an sont de 50% en cas de rémission clinique seule versus 33% en cas de rémission clinique et endoscopique <sup>(6)</sup>.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease : cause and immunobiology, *Lancet* 2007 ; 369 : 1627-40.
- 2/ De Cruz P., Kamm MA., Prideaux L., Allen PB., Moore G., Mucosal healing in Crohn's disease : a systematic review. *Inflamm. Bowel. Dis* 2013; 19 : 429-44.
- 3/ Peyrin-Biroulet L., Ferrante M. Magro F., et al. Scientific committee of the European Crohn's and Colitis Organisation. Results from the second scientific workshop of the ECCO. I : Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J. Crohn's and Colitis* 2011; 5 : 477-83.
- 4/ Louis E, Löffberg R, Reinisch W, et al. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the CARE trial. *J Crohns Colitis*. 2013;7:34-43
- 5/ Doherty G., Katsanos KH, Burisch J., et al. European Crohn's and colitis organization topical review on treatment withdrawal ['Exit strategies'] in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2018; 12:17-31
- 6/ Javier P. Gisbert, MD, PhD., Alicia C.M arín, MSc and María Chaparro, MD, PhD. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY* advance online publication, 22 March 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.54

# DOSAGES PHARMACOLOGIQUES DES ANTI-TNF DANS LES MICI : Y'A-T-IL UN IMPACT SUR LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE CHEZ NOS MALADES ?

N.El Khabiz, F.Z. Moumayez, F.Z.Chabib, I.Benelbarhdadi, F.Z.Ajana  
Service de gastroentérologie et hépatologie Médecine C CHU Avicenne Rabat

## Résumé :

*Les dosages pharmacologiques des biothérapies montrent une corrélation significative entre les taux les plus élevés et l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique. De nouveaux algorithmes sont ainsi proposés pour l'infliximab et l'adalimumab en cas de perte de réponse clinique. Ce type d'algorithme sera à valider dans l'avenir avec les nouvelles biothérapies. De plus, ces dosages seront utiles dans la discussion de désescalade thérapeutique et dans la prise en charge de la non-réponse primaire. Cependant, nos techniques doivent encore s'améliorer pour obtenir des réponses plus rapides et des algorithmes plus précis.*  
**Mots clés :** pharmacocinétique, anti-TNF, anti-intégrines, perte de réponse, désescalade thérapeutique, non-réponse primaire

## INTRODUCTION

Le dosage pharmacocinétique des anti-TNF a montré son intérêt dans les MICI, par l'introduction de nouveaux algorithmes thérapeutiques basés sur la pharmacocinétique et l'immunogénicité. L'objet de ce travail est de cerner l'intérêt pratique de ces dosages spécialisés dans la prise en charge des MICI.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Nous avons colligé tous les patients sous IFX et ADA, et ayant perdu la réponse à ces traitements ou pour faire une désescalade thérapeutique. Les dosages pharmacologiques ont été faits sur échantillons de sérum et réalisés juste avant la prochaine perfusion d'IFX ou injection d'ADA. Les dosages étaient techniques selon une méthode ELISA. La rémission clinique (RC) était définie pour la maladie de Crohn (MC) par un CDAI < 150 et pour la rectocolite hémorragique (RCH) par un score MAYO < 2.

## RÉSULTATS :

Parmi 778 suivis pour MC et 472 patients suivis pour RCH, 101 traités par biothérapies (46 sous Anti TNF seul et 55 sous combothérapie). Le dosage a été effectué chez 32 patients : 19 femmes et 14 hommes, d'âge médian 24 ans [16-72].

## MC :

Parmi 90 patients sous biothérapie, le dosage a été fait chez 29 malades, dont 16 (55,17%) avaient des manifestations anopérineales, 11 (37,93%) avaient une atteinte

iléocolique, 6 (20,68%) colique pure, 4 (13,79%) grélique, et 4 (13,79%) atteinte iléocoecale, 3 (10,34%) iléale pure. L'indication de l'anti TNF étaient une manifestation anopérineale (MAP) chez 15 malades, un échec d'immunosuppresseurs (IS) chez 13 malades (09 échec d'azathioprine, 04 corticodépendance, 01 échec de Méthotrexate), et une amylose rénale associée chez un seul malade.

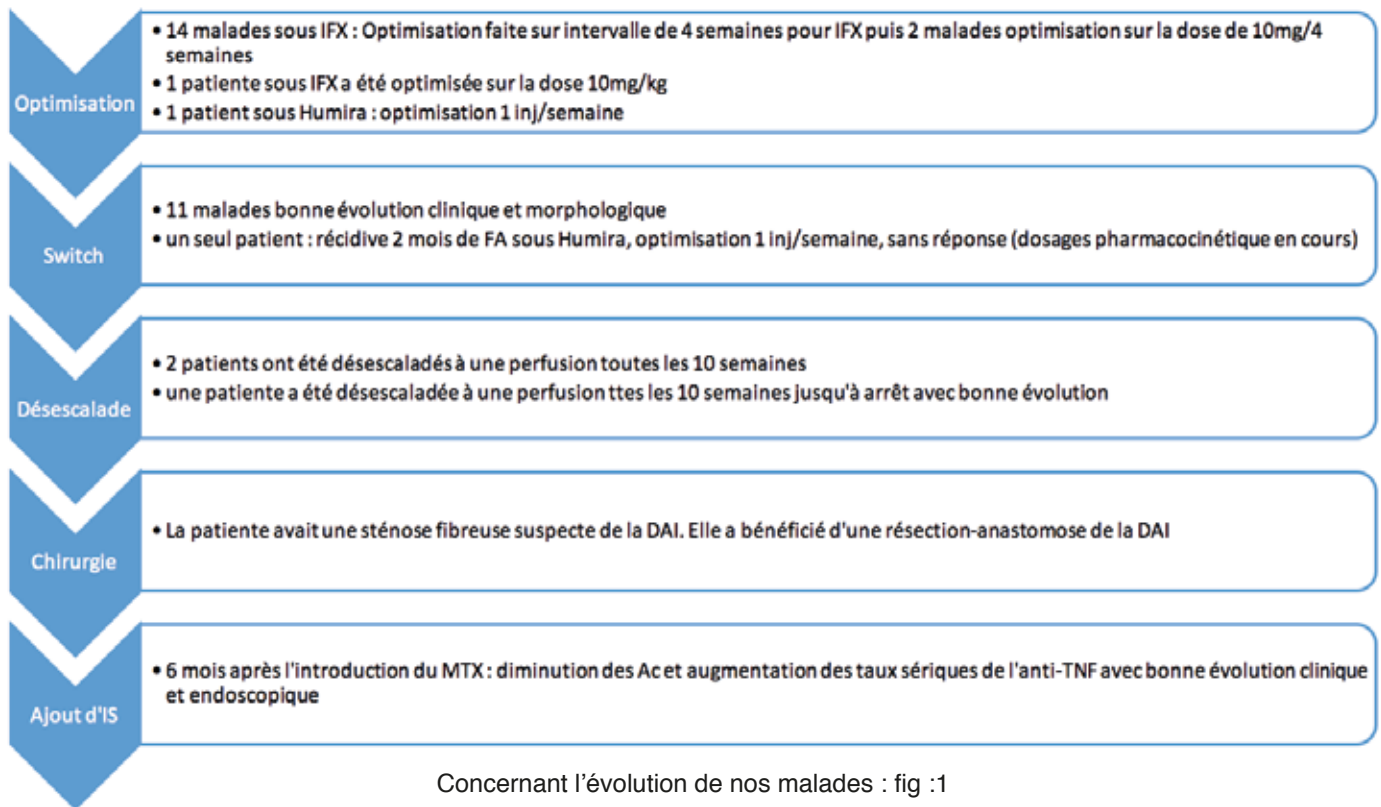
L'indication du dosage était une perte de réponse à l'anti TNF chez 27 malades, et décision de désescalade suite à une bonne réponse chez 02 malades.

Parmi les 29 dosages réalisés et analysés chez les malades crohniens, Pour les taux résiduels (TR) infrathérapeutiques avec des Anticorps (AT) indétectables 48,27% (n=14), ont conduit à une optimisation thérapeutique. 37,93% (n=11) ayant objectivé des TR infrathérapeutiques avec des AT élevés, ont conduit à un switch chez 10 malades et l'ajout d'un IS chez un seul malade, Pour les TR thérapeutiques et supra thérapeutiques et maladie active (3 malades=10,34%), ont conduit à un switch chez 02 malades et une patiente a été adressée en chirurgie. En cas de TR supra thérapeutique et de rémission clinique et morphologique (1 seul malade) ont conduit à une désescalade thérapeutique.

**RCH :** Parmi 11 malades sous biothérapies, le dosage a été fait chez trois malades qui avait une RCH réfractaire gauche, le délai de réalisation du dosage été de 11mois (8-14mois), suite à une perte de réponse

clinique et endoscopique (Mayo 3) chez deux malades et la décision de désescalade thérapeutique suite à une bonne réponse chez un seul malade. IL a objectivé une TR thérapeutique sans AT, conduisant à une optimisation thérapeutique chez les deux malades, il a objectivé une

TR thérapeutique sans AT chez deux malades, conduisant à une optimisation thérapeutique, et un dosage a objectivé des TR supra thérapeutique et rémission clinique et morphologique conduisant à une désescalade thérapeutique avec arrêt.



## DISCUSSION

L'utilisation des anti-TNF est devenue importante dans la prise en charge des MICI tant dans la MC que dans la RCUH. Leur efficacité a été clairement démontrée dans les essais pivots, tant pour l'infliximab (IFX) que pour l'adalimumab (ADA) dans la MC et la RCH. L'efficacité clinique de ces molécules diminue avec le temps. Pour l'IFX, la perte de réponse clinique est estimée à 13 % par an [1] et pour l'adalimumab à environ 20 % par année [2,3]. La perte d'efficacité d'une biothérapie sous la forme d'un anticorps monoclonal résulte essentiellement de quatre mécanismes possibles : i) une perte de réponse liée à l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre la drogue ce qui accélère sa clairance ; ii) une consommation excessive de la drogue (clairance rapide) en rapport avec l'activité inflammatoire de la MICI ; iii) une perte de réponse liée à un mécanisme indépendant d'une réponse immune (switch vers une voie de signalisation de l'inflammation intestinale distincte de celle ciblée par la biothérapie) ; iv) une mauvaise adhérence

au traitement. Ainsi, le monitoring de la biothérapie dans le sérum constitue une aide pour mieux appréhender l'origine de la perte de réponse et proposer ainsi au patient une solution adaptée.

### Quand faire les dosages ?

Le dosage pharmacologique de l'IFX comprend le taux résiduel d'IFX (TRI) et de l'anticorps dirigé contre l'IFX (ATI). Le dosage du TRI est à réaliser systématiquement juste avant la perfusion d'IFX. Pour l'ADA, du fait d'une pharmacocinétique plus stable dans le temps entre 2 injections, les taux sériques résiduels d'ADA ainsi que l'anticorps spécifique anti-ADA correspondant peuvent être mesurés à n'importe quel moment entre deux injections d'ADA. La grande majorité des études montrent une association claire entre les taux d'anti-TNF (ADA et IFX) et la présence d'une rémission clinique et même une cicatrisation muqueuse endoscopique ou une normalisation de la CRP [4,5]. Finalement, deux méta-analyses

démontrent que des taux sériques élevés d'IFX ou ADA sont significativement associés à plus de réponse clinique et inversement la présence d'anticorps diminue la probabilité d'une réponse clinique à un anti-TNF. À partir de ces données, le groupe ECCO préconise le dosage des taux d'anti-TNF et de leurs anticorps en cas de perte de réponse pour guider au mieux la décision de la meilleure stratégie thérapeutique dans la MC.

### Comment faire le dosage et quelles sont ses indications ?

Plusieurs techniques de dosage sont actuellement proposées. En pratique clinique, le choix doit tenir compte du coût, de la facilité et de la rapidité à obtenir le résultat. La méthode commercialisée et la plus utilisée au Maroc est la technique ELISA qui permet de doser les taux sériques d'anti-TNF et leurs anticorps.

#### a) La non-réponse primaire sous anti-TNF

La définition de la non-réponse primaire à un anti-TNF repose actuellement sur la clinique : absence de réponse après un schéma d'induction bien conduit. Cette conclusion est lourde de conséquences pour les patients. Dans un travail rétrospectif récent, les auteurs montraient un taux de colectomie élevé chez les non-répondeurs primaires à l'IFX dans la RCH. De plus, chez ces patients, l'optimisation de la molécule ou le switch étaient associés à des résultats moins favorables comparés à ceux observés chez les patients en perte de réponse secondaire [6]. Ainsi, la non-réponse primaire à un anti-TNF constituait un facteur associé systématiquement à une perte de réponse secondaire à un anti-TNF. Il paraît donc logique à l'avenir d'intégrer à notre définition de non-réponse primaire aux anti-TNF les dosages d'anti-TNF. Une autre

définition de la non-réponse primaire a récemment été proposée par K. Papamichael et al. Comme une non-réponse clinique associée à des taux thérapeutiques d'anti-TNF [7]. Dans une revue récente de la littérature sur le sujet [8], les auteurs proposent un algorithme de prise en charge de la non-réponse primaire adaptée aux taux d'anti-TNF après la phase d'induction. Il paraît logique de ne pas conclure systématiquement à une non-réponse primaire en cas de non-réponse clinique après un schéma d'induction par anti-TNF et en présence de taux bas d'anti-TNF et ainsi d'optimiser en premier lieu la dose d'anti-TNF chez ces patients pour obtenir des taux thérapeutiques. En cas de présence d'anticorps spécifiques dirigés contre la molécule, le switch pourrait être une solution acceptable. Enfin, en cas de non-réponse primaire associée à des taux thérapeutiques, un changement de classe thérapeutique doit être préféré. Cet algorithme mérite d'être valide sur des cohortes indépendantes avant de le proposer systématiquement en routine.

#### b) La perte de réponse ou perte de réponse secondaire :

L'analyse des différents résultats pharmacologiques permet de proposer un algorithme thérapeutique personnalisé pour guider la stratégie d'optimisation, globalement acceptée actuellement par la majorité des équipes [9,10] (figure 2,3). Un point crucial à garder à l'esprit est la nécessité de démontrer la présence d'une rechute clinique « vraie » par des données objectives endoscopiques, d'imagerie (IRM, écho), de biomarqueurs inflammatoires avant d'envisager une optimisation de traitement afin d'exclure la pathologie fonctionnelle possiblement associée aux MICI et d'éventuelles complications (fistules, abcès, sténose fibreuse).

Fig 2 : Résultats des dosages en cas de perte de réponse :

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	50% (10,34% dans notre étude)	Contrôler
Anti TNF bas ou indétectable	20% (48% dans notre étude)	30% si indétectable (38 % dans notre étude)

Fig 3 : Que faire en cas de perte de réponse ?

	Ac négatifs	Ac positifs
Anti TNF élevé	Changer de classe thérapeutique	Contrôler
Anti TNF bas ou indétectable	Optimisation anti TNF	Switcher vers un autre anti TNF ou ajout IS

#### Utilisation des IS en cas de perte d'efficacité de l'infliximab

L'ajout d'IS apparaît rarement dans les propositions thérapeutiques concernant les patients chez qui l'efficacité de l'infliximab diminue. La prise en compte de la pharmacocinétique des anti-TNF a permis d'isoler un sous-groupe de patients qui pourraient en bénéficier. Dans un travail rétrospectif, S. Ben-Horin et al. avaient rapporté 5 cas de patients chez qui l'infliximab était indétectable et les ATI, élevés [11,12]. Les auteurs avaient montré une normalisation de la pharmacocinétique après l'ajout d'un IS et l'obtention d'une réponse clinique. Ce travail ne nous permettait pas d'appréhender les taux de réponse à l'ajout d'IS en cas d'échec de l'infliximab, d'infliximab indétectable et d'ATI élevés. Dans un travail prospectif concernant 13 cas de MC, ils ont montré que, chez ce type de patients, l'apport de l'azathioprine permettait, dans plus de 50 % des cas, de normaliser la pharmacocinétique de l'infliximab sans optimisation de la dose, de normaliser la calprotectine et d'obtenir une rémission clinique. Il faut noter que cet effet est lent (entre 4 et 6 mois) et ne peut donc être proposé dans les formes sévères. Aucune donnée n'est rapportée sous adalimumab.

#### c) La désescalade thérapeutique :

Chez les patients répondeurs à une combothérapie associant un anti-TNF et un IS, une désescalade thérapeutique doit être discutée à un moment donné. Dans l'étude STORI, les auteurs ont inclus des patients traités par combothérapie depuis au moins 12 mois et en rémission clinique depuis au moins 6 mois [13]. Dans cette étude en ouvert, les patients avaient arrêté l'infliximab. Cinquante pour cent des patients ont rechuté au cours des 18 mois du suivi sous IS en monothérapie. Plusieurs facteurs indépendants étaient associés à la rechute. Parmi eux, un taux d'infliximab supérieur à 2 µg/ml au moment de l'arrêt l'était significativement. Dans une étude en miroir, l'équipe de Louvain a arrêté les IS en cas de combothérapie. Quand les patients avaient un TRI supérieur à 5 µg/ml, le taux de récurrence à moyen terme sous infliximab seul était nul. Quand le TRI était détectable mais inférieur à 5 µg/ml, les auteurs notaient un taux de récurrence de 30 % environ. Inversement, les patients ayant un TRI indétectable rechutaient tous à court terme. Selon une étude Hongroise, objectivant les résultats à long terme des patients atteints de la MC en rémission après l'arrêt de l'infliximab, ils ont révélé que 50% des patients retom-

baient dans les 477 jours, alors que 35% demeuraient en rémission clinique soutenue [14,15]. La désescalade peut aussi être envisagée après une optimisation de l'anti-TNF ayant permis d'obtenir une réponse clinique durable. De manière empirique, la dose proposée redevient la dose de départ après une rémission plus ou moins longue. Dans l'étude TAXIT, avant l'inclusion, près de 26 % des patients présentaient une rémission clinique avec des TRI au-delà de 7 µg/ml. Chez ces patients, l'intervalle entre les perfusions a été augmenté afin de diminuer le TRI. Aucun effet négatif, que ce soit sur le plan clinique ou concernant les marqueurs de l'inflammation, n'a été rapporté ni dans la MC ni dans la RCH. Des études randomisées s'imposent pour confirmer ces stratégies.

## CONCLUSION

Les dosages d'anti-TNF ont clairement montré leur intérêt pour guider la stratégie de prise en charge thérapeutique en cas de perte de réponse (comme le montre notre étude) ou éventuellement de non-réponse primaire aux anti-TNF.

Dans ces indications, leur rapport coût/efficacité est très favorable. Leur aide dans la désescalade thérapeutique est aussi bien démontrée. De nouveaux progrès techniques et des données d'études d'avenir devraient nous permettre d'utiliser plus facilement et avec plus de précision ces dosages pharmacologiques spécialisés qui ont grandement enrichi l'arsenal du clinicien en charge des MICI sous biothérapie.

## RÉFÉRENCES :

1. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:674-84.
2. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-7
3. Roblin X, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12 :80-4.
4. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease : a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2568-76.
5. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between



pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 80-4.

6.Papamichael K, Rivals-Lerebours O, Billiet T, et al. Long-Term Outcome of Patients with Ulcerative Colitis and Primary Non-response to Infliximab. *J Crohns Colitis* 2016 (sous presse).

7.Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 182-97.

8.Singh S, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015.

9.Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 1079-87.

10.Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J* .

*Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1250-6

11.Paul S et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease : a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2568-76.

12.BenHorin S,Chowers Y,UngarB, et al.Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predicts successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 356-64.

13.Roblin X, Nancey S. Dosage des biotherapies dans les MICI : quel interet en pratique clinique ? *Hepato Gastro* 2016 ; 23 : 17-26. doi : 10.1684/hpg.2016.1353

14.Waugh AWG, Garg S, Matic K, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1129-34.

15.Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63–70.

## FACTEURS PRÉDICTIFS D'ÉCHEC DE DÉVOLVULATION ET DE COMPLICATIONS EN CAS DE VOLVULUS DU SIGMOÏDE

### PREDICTIVE FACTORS OF ENDOSCOPIC TREATMENT FAILURE AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN SIGMOID VOLVULUS

FZ. Hamdoun, H. Abid, A. Lamine, M. Lahlali, N. Lahmidani, M. El Yousfi, D. Benajeh, M. El Abkari, I. Mellouki, A. Ibrahimi,

SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, CHU HASSAN II – FES.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH - FES

#### Résumé

*Le volvulus du côlon sigmoïde correspond à la torsion, selon un degré de rotation variable, de la boucle sigmoïdienne. La dévolvulation endoscopique est la méthode de choix dans le traitement en urgence dans les cas non compliqués suivie d'une chirurgie différée pour éviter les récidives. L'objectif de notre travail est d'illustrer les facteurs prédictifs d'échec de la dévolvulation et de complications post opératoires en cas de volvulus du sigmoïde.*

**Matériels et méthodes:** *il s'agit d'une étude rétrospective descriptive colligeant 63 patients ayant été admis aux urgences pour syndrome occlusif sur volvulus du sigmoïde entre janvier 2010 et juillet 2018.*

**Résultats :** *L'âge moyen était de 60,30 +/- 16,1 ans avec une prédominance masculine. Le délai entre le premier symptôme et la consultation était de 3,34 +/- 1,4 jours. La dévolvulation a échoué chez 15,8%. Nous avons noté 11% de récurrence post dévolvulation endoscopique. L'échec de la dévolvulation était lié aux antécédents de volvulus ( $p=0,004$ ) et le délai allongé de consultation ( $p=0,003$ ). Les complications post opératoires étaient retrouvées chez 14,2% ( $N=9$ ). La survenue de complication dépendait du délai allongé de consultation ( $p<0,001$ ) et la présence de nécrose à l'exploration endoscopique ( $p=0,032$ ).*

**Conclusion :** *Le délai de consultation est un facteur déterminant aussi bien d'échec du traitement endoscopique que de survenue de complications post opératoire.*

**Mots clés :** *volvulus du sigmoïde, échec de dévolvulation, complication post opératoire*

#### ABSTRACT

*Sigmoid volvulus corresponds to the torsion of the sigmoid loop. Its standard management includes the endoscopic detorsion of the colonic loop, followed by an elective sigmoidectomy to prevent recurrence. In the present study we review our experience in terms of management of sigmoid volvulus to illustrate the predictive factors of endoscopic treatment failure and postoperative complications.*

**Methods:** *It is a retrospective descriptive study of 63 patients admitted to the emergency department for sigmoid volvulus between January 2010 and July 2018.*

**Results:** *The average age was 60.30 +/- 16.1 years with a male predominance. The delay between the first symptom and the consultation was 3.34 +/- 1.4 days. Volvulus endoscopic detorsion failed in 15.8%. We noted 11% of recurrence after endoscopic treatment. It was related to the antecedents of volvulus ( $p = 0.004$ ) and the delay in consultation ( $p = 0.003$ ). Postoperative complications were found in 14.2% ( $N = 9$ ). The occurrence of postoperative complications depended on delay in consultation ( $p < 0.001$ ) and the presence of necrosis on endoscopic exploration ( $p = 0.032$ ). Conclusion: The delay in consultation is a determining factor as well of failure of the endoscopic treatment as of the occurrence of postoperative complications.*

**Keys words:** *sigmoid volvulus, endoscopic detorsion failure, postoperative complications.*

## INTRODUCTION

Le volvulus du sigmoïde est la deuxième grande cause d'occlusion colique [1]. Son pronostic est essentiellement conditionné par la précocité du traitement. La dévolvulation endoscopique est une méthode de choix dans le traitement en urgence dans les cas non compliqués.

Le but de ce travail est d'illustrer les facteurs prédictifs d'échec de dévolvulation et de complications en cas de volvulus du sigmoïde.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive colligeant 63 patients ayant été admis aux urgences pour syndrome occlusif sur volvulus du sigmoïde entre janvier 2010 et juillet 2018. Le diagnostic du volvulus a été posé par l'imagerie et confirmé par l'endoscopie. Nous avons analysé les données épidémiologiques, cliniques, l'imagerie ainsi que les résultats de l'endoscopie. L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS

## RÉSULTATS

L'âge moyen de nos malades était de 60,30 +/- 16,1 ans avec une prédominance masculine, le sexe ratio H/F était de 9,5. La notion de constipation chronique était retrouvée chez 30% (N=21) ; 23,8% (N=15) étaient connus multi tarés ; 15,8% (N=10) ont présenté un volvulus du sigmoïde traité endoscopiquement non opérés par la suite et 11,1% (N=7) ont été opérés pour une occlusion intestinale pour la majorité sur tumeurs digestives. Le délai entre le premier symptôme et la consultation était de 3,34 +/- 1,4 jours (tableau I). Tous nos patients ont été admis aux urgences dans un tableau de syndrome occlusif. Le bilan biologique était strictement normal à l'admission. Le scanner abdominal a été réalisé chez tous nos patients avant la dévolvulation endoscopique, à l'exception d'une femme enceinte qui a bénéficié d'une IRM abdominale (figure 1), montrant une distension du cadre colique arrivant à 12 cm chez deux patients en amant d'une zone de disparité de calibre au niveau du colon sigmoïde avec visualisation de tours de spire sans défaut de rehaussement des parois du colon ni épanchement intra péritonéal. La dévolvulation a échoué chez 15,8% (N : 10) ayant nécessité une intervention en urgence avec un délai de 6,4 +/-2,41 jours par rapport au début des symptômes (tableau II). Nous avons constaté un échec de dévolvulation secondaire dans 90% des cas à la présence

de souffrance intestinale notamment une muqueuse congestive avec des zones de nécrose focalisée obligeant l'arrêt de l'examen et à la grossesse chez une femme chez qui nous n'avons pas pu franchir le pied du volvulus vu l'enclavement de la tête fœtale (tableau I). Nous avons noté 11% (N : 7) de récurrence post dévolvulation endoscopique chez des malades qui n'ont pas bénéficié d'une chirurgie différée, dont la majorité d'entre eux avait des comorbidités graves rendant l'anesthésie dangereuse. L'échec de la dévolvulation était lié aux antécédents de volvulus (p=0,004) et au délai allongé de consultation (p=0,003) (tableau III). Les complications post opératoires étaient retrouvées chez 14,2% (N=9) (tableau II) : Suppuration de la paroi dans 55%, choc septique dans 22%, complication thromboembolique dans 11% et une mort fœtale in utero chez une femme enceinte dans 11%. La survenue de complication dépendait du délai allongé de consultation (p<0,001) et la présence de souffrance intestinale à l'exploration endoscopique (p=0,032) (tableau III).



Figure 1: coupe scannographique montrant une distension colique importante avec une zone en tourbillon compatible avec un volvulus du sigmoïde

Tableau I : caractéristiques épidémiologiques de notre série

Age moyen	60,30 +/- 16,1 ans
sexe ratio H/F	9,5
Les facteurs de risque	
Constipation chronique	30%
Alitement	23,8%
ATCD de dévolvulation endoscopique	15,8%
ATCD d'occlusion intestinale	11,1%
Délai entre 1er symptôme et la consultation	3,34 +/- 1,4

Tableau II : résultats de l'endoscopie et suites post opératoires

<b>Résultats de la dévolvulation endoscopique</b>	
succès	84,2%
Echec	15,8%
Récidive	11%
<b>Echec constaté:</b>	
Souffrance intestinale	90%
Grossesse	10%
<b>Chirurgie:</b>	
Différée	73%
En urgence	15,8%
<b>Complications post opératoire:</b>	
Suppuration de la paroi	55%
Choc septique	22%
Complication thrombo-embolique	11%
Mort fœtale in utéro	11%

Tableau III : analyse multi variée

Variables	P
<b>Echec de dévolvulation :</b>	
ATCD de volvulus	0,004
Retard de consultation	0,003
Distension colique $\geq 10$ cm	0,2
<b>Complications post opératoire :</b>	
Retard de consultation	<0,001
Souffrance intestinale	0,032

## DISCUSSION

Le volvulus du sigmoïde est la première cause du volvulus du colon [1]. Il concerne 6% des occlusions intestinales en Amérique du Nord et en Europe, touchant typiquement les sujets âgés peu mobiles avec des comorbidités [1]. Il existe des prédispositions anatomiques chez certains sujets et une prédisposition masculine [2]. Son incidence est estimée entre 20 et 54% sur les continents Africain et sud-américain, en Inde, au Moyen-orient et en Europe de l'Est [3]. Le volvulus siège dans 60% des cas au niveau du colon sigmoïde et dans 39% au niveau caecal. Le volvulus du colon transverse est exceptionnel [3]. Dans la série de M. Alaoui [4], plusieurs facteurs favorisants ont été retrouvés : une constipation chronique dans 26% des cas, un régime alimentaire riche en fibres végétale et enfin la grossesse (2 de 6 patientes). Dans la série de Ghariani [5], une constipation chronique et des crises sub-occlusives ont été notées chez 32 malades

(80%). Quatre patients avaient des antécédents psychiatriques et trois autres une maladie de Parkinson. Dans la série de J.C.Le Neel [6], 60% des patients avaient des antécédents évocateurs de volvulus du sigmoïde (dont 5 en étaient à leur troisième accident aigu) et 7 dont 2 sujets jeunes, avaient un mégadolicho colon connu, 30% étaient des constipés chroniques, 22% étaient considérés comme grabataires du fait d'un accident neurologique antérieur au moment de leur accident aigu et vivaient en maison de retraite, 3 d'entre eux ayant des escarres liées au décubitus, 12% présentaient une maladie de Parkinson évoluée et 2 étaient incontinents. Dans la série de Dagouat [7], 58% des patients avaient des antécédents neurologiques (50,6 % dégénératifs ou vasculaires, 7,2% infirmes moteurs cérébraux), 48,2% étaient institutionnalisés, 32,5% étaient grabataires et 25,3% avaient des antécédents de chirurgie abdominale. Dans notre série, 30% avaient une constipation chronique ; 23,8% étaient connus multi tarés, 15,8% ont présenté un volvulus du sigmoïde traité endoscopiquement et 11,1% (N=7) ont été opérés pour une occlusion intestinale.

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était dans la série de Ghariani [5] de 2,5 jours (allant de 4 heures à 5 jours) alors que dans la série de Mehari [8], la majorité des patients avaient des symptômes qui duraient depuis plus de 48 heures et la gangrène colique a été rencontrée dans 10 % de ces patients. Dans la série de Diallo.G [9], la durée moyenne entre le début des signes cliniques et l'admission aux urgences a été de 44 heures (avec des extrêmes de 6 heures à 5 jours). Dans la série d'Oulmoden [10], le délai moyen était de 4 jours. De même dans notre série, le délai entre le premier symptôme et la consultation était un peu élevé de 3,34 +/- 1,4 jours, ceci pourrait s'expliquer par le fait que la plupart de nos patients habitent en zone rurale ou lointaines.

Les principales causes d'échec sont la nécrose intestinale, l'impossibilité de détordre un volvulus trop serré ou l'atteindre, avec l'endoscope, un pied d'anse trop haut situé, une réduction incomplète avec évacuation trompeuse de matières et de gaz par vidange du segment inférieur de l'anse volvulée, enfin la survenue d'une perforation accidentelle [11].

Dans notre série, la dévolvulation a échoué chez 15,8% (N=10) patients ayant nécessitant une intervention en urgence avec un délai de 6,4 +/-2,41 jours. Les causes de l'échec étaient liées à la présence de souffrance intestinale constatée en endoscopie dans 90% et à l'association à une grossesse chez un cas. Dans la série

d'Oulmoden [10], le taux d'échec était de 16% et 33% dans la série Alaoui et al [4]. Une fois la détorsion obtenue, le risque de récurrence varie de 12 à 50% selon les auteurs, avec un recul de 5 à 15 ans, ces récurrences pouvant survenir dès l'ablation de la sonde rectale ou plus tardivement en l'absence de chirurgie d'exérèse secondaire [11]. Dans notre série, 18.8% cas (N=7) de récurrence post dévolvulation endoscopique chez des malades qui n'ont pas bénéficié d'une chirurgie différée. Le taux de récurrence était moindre dans la série d'Oulmoden [10] de 6,5% et était nul dans la série Alaoui et al [4]. Les complications sont souvent en rapport avec la combinaison de plusieurs facteurs tel que : l'âge avancé, le mauvais état général, l'importance de tares associées et défaut de la réanimation post-opératoire [11]. Dans notre série, les complications post opératoires étaient retrouvées chez 14,2% (N=9) : 5 suppurations de la paroi, 2 chocs septiques, une complication thromboembolique (ischémie des membres inférieurs) et une mort in utero chez une femme enceinte.

## CONCLUSION

Le délai de consultation est un facteur déterminant aussi bien d'échec du traitement endoscopique que de survenu de complications post opératoire d'où la nécessité d'une prise en charge rapide en cas de volvulus du sigmoïde.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]. Halabi WJ, Jafari MD, Kang Cy, et al. Colonic volvulus in the United States : trends, outcomes and predictors of mortality. *Ann Surg* 2014; 2014; 259:293-301

- [2]. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F et al. The sigmoid volvulus : surgical timing and mortality for different clinical types. *World J Emerg Surg* 2010; 5:1
- [3]. T. E. Madiba, M. R. Haffajee, M. H. Sikhosana. Radiological anatomy of the sigmoid colon. *J R Coll Surg Edinb* 2000; 45:74-80
- [4]. ALAOUI, M., BENNANI, S., et ZEROUALI, O. N. Le volvulus du Thèse de doctorat. Université de Genève sigmoïde: à propos de 38 cas. *Lyon chirurgical*, 1990, vol. 86, no 5, p. 392-394
- [5]. GHARIANI B, HOUISSA H et SEBAI F. Prise en charge du Volvulus du sigmoïde. *Tunisie médicale*, 2010, vol. 88, no 3, p. 163-167
- [6]. LE NEEL, J. C., FARGE, A., GUIBERTEAU, B., et al. Volvulus du côlon sigmoïde. *La Semaine des hôpitaux de Paris*, 1989, vol. 65, no 48-49, p. 2924-2927
- [7]. DAGOUAT, C., LE RHUN, M., MUSQUER, N et al. Quelle est l'histoire naturelle du volvulus du sigmoïde? Résultats d'une étude sur 83 patients. *Endoscopy*, 2016, vol. 48, no 03, p. A000752f
- [8]. MEHARI, H. Management of sigmoid volvulus in Eritrea. 2002
- [9]. DIALLO, G., DIAKITÉ, I., KANTÉ L, et al. Volvulus du côlon sigmoïde (vs) au centre hospitalier universitaire Gabriel Touré de Bamako. *Médecine d'Afrique noire*, 2009, vol. 56, no 7, p. 377-381
- [10]. N. Oulmoden. Le volvulus du sigmoïde : étude rétrospective de 55 cas au CHU Mohammed VI de Marrakech. *Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech*, 2011 Thèse N° 16
- [11]. BARTH, X, COMMEGEILLE, P, PADET, J. M., Les volvulus aigus du côlon: approche thérapeutique à propos de 57 observations et al. *Lyon chirurgical*, 1987, vol. 83, no 6, p. 396-400

# INTÉRÊT DE L'ÉLASTOMÉTRIE HÉPATIQUE DANS LE DÉPISTAGE ET LA STADIFICATION DES VARICES ŒSOPHAGIENNES CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES

M. Azouaoui\*, M. El Yousfi\*\*, I. Mellouki\*\*, D. Benajah\*\*, M. El Abkari\*\*, A. Ibrahimii\*\*, N. Aqodad\*\*\*

\* Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Préfectoral d'Inezgane, Maroc

\*\* Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc

\*\*\* Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Agadir, Maroc

## Résumé :

**Introduction :** L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagienne (VO) est une complication grave qui peut survenir au cours des hépatopathies chroniques. Le dépistage endoscopique des VO est relativement invasif, ceci a conduit à chercher un moyen non invasif performant pour identifier les malades à haut risque de varices. En effet certaines études ont montré que l'élasticité hépatique mesurée par le FibroScan® permet de prédire l'existence et le grade de VO.

**But de travail :** Etablir une relation entre, d'une part l'élasticité hépatique et la présence de VO et d'autre part entre l'élasticité et le grade de VO chez les malades cirrhotiques.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective, mono-centrique, incluant tous les malades cirrhotiques compensés ou non, suivis au CHU Hassan II de Fès. Une endoscopie digestive haute était réalisée chez tous les malades inclus par un opérateur ignorant les résultats de FibroScan®. L'élasticité hépatique était mesurée également chez tous les malades par le FibroScan® par un opérateur ignorant aussi les résultats d'endoscopie.

**Résultats :** la population était composée de 22 malades, d'âge moyen 57 +/- 13 ans, (16 hommes). La cause de la cirrhose était le VHC dans 68,2%, le VHB dans 4,5%, la CBP dans 4,5% et inconnue chez 22,7%. Elle était compensée chez 59,1% des cas. Vingt patients (90,9%) avaient des VO, seulement 02 patients (9,1%) qui n'avaient pas de VO. treize cas (59,1%) avaient des grosses VO. la moyenne de l'élasticité hépatique était de 34,9 +/- 24,7 Kpa. L'AUC pour le diagnostic des grosses VO était de 0,60 (IC à 95% de 0,35 – 0,84), la valeur seuil était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45%.

**Conclusion :** Les résultats de notre étude prospective, malgré son faible effectif, suggèrent que la mesure de l'élasticité hépatique par le FibroScan® permet de prédire la présence de grosse VO (de grade ≥ II) chez les patients cirrhotiques ayant une élasticité hépatique supérieure à 14,5 Kpa.

**Mots clés :** cirrhose du foie, élastométrie hépatique, endoscopie digestive haute, dépistage des varices œsophagiennes, hypertension portale.

## INTRODUCTION

L'hémorragie digestive (HD) est une complication grave qui peut survenir au cours des hépatopathies chroniques. La cause la plus fréquente est la rupture de varices œsophagiennes (VO) dont la mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50% en l'absence de traitement.

La prévention de l'HD par rupture de VO, qui repose sur le traitement pharmacologique [2-3-40] et /ou la ligature élastique [4-40], permet efficacement de réduire la mortalité.

Le risque de saignement par rupture de VO est lié à la taille des VO (VO de grade 1 : 7%, VO de grade 2 ou 3 : 30% [5-6]). Par conséquent la prévention primaire de la rupture des VO s'applique aux patients chez qui on avait diagnostiqué par endoscopie digestive haute (EDH) périodique de grosses varices (de grade 2 et 3). Compte tenu d'une forte prévalence de VO chez le cirrhotique variant de 24 à 80%, l'examen endoscopique est justifié

chez tous les malades atteints de cirrhose et plusieurs conférences de consensus avaient confirmé que la surveillance périodique des VO minimales est justifiée et le rythme optimal de surveillance varie d'un 1 à 3 ans [7-8-40].

Comme le nombre de cas de cirrhose dépistée devient de plus en plus important, le nombre d'endoscopie à réaliser seraient considérable, et par conséquent un lourd fardeau économique même pour les pays développés [9]. En outre l'EDH ou sa répétition est mal acceptée par les patients [10]. Pour ces raisons une sélection de patients avec une forte probabilité d'avoir des VO et en particulier les grosses VO au risque de rupture a été proposée en utilisant divers critères non invasifs [11-12-13]. Ces derniers sont présumés soit simples, mais mal discriminants, ou multiples, mais complexes et difficilement utilisables dans la pratique clinique

Il y avait encore un besoin d'un paramètre simple et

fiable qui pourrait limiter les indications de l'EDH à un sous groupe de patients particulièrement à risque. En effet certaines études [19-20-21-35-36-37-38-40] avaient proposé l'élastométrie impulsionnelle comme une nouvelle méthode qui permet de prédire l'existence et le grade de VO. Cette méthode est entièrement non invasive et bien acceptée par les patients.

Notre objectif dans cette étude était de tenter d'établir une relation entre, d'une part l'élasticité hépatique et la présence de VO et d'autre part entre l'élasticité et le grade de VO chez les malades cirrhotiques.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique étalée sur une période de 13 mois (de janvier 2010 au fin janvier 2011), qui intéressaient tous les patients cirrhotiques compensés ou non, suivi au CHU de Hassan II de Fès.

Le critère d'inclusion était tout patient cirrhotique compensé ou non après son accord éclairé. Etaient exclus de l'étude l'hypertension portale intra hépatique non cirrhotique, le syndrome de Budd Chiari, la thrombose portale, le carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic de la cirrhose était retenu soit sur les signes évidents de celle-ci, cliniques, biologiques et radiologiques, soit sur la biopsie hépatique en cas de signes non évidents.

Tous les patients cirrhotiques hospitalisés ou vus en consultation inclus à cette occasion étaient l'objet d'une enquête clinique (l'âge, sexe, cause de la cirrhose, données de l'examen clinique, indice de masse corporelle), biologique (albumine, gamma globulines, bilirubine totale (BT), TP, ASAT, ALAT, GGT et taux de plaquettes), virologique et échographique. Ces examens biologiques étaient faits le même jour de mesure de l'élasticité ou les jours suivant ou précédant rapidement la réalisation de FibroScan®. A partir de ces paramètres sériques, certains scores ont été établis comme le score AAR, le score APRI, et FIB-4 ont été calculés automatiquement à partir d'un fichier Excel établi par le Pr Vincent Di MARTINO-service d'Hépatologie, CHU de Besançon. Dans la chez 15 patients (68%), le virus B dans un cas (4,5%), la cirrhose biliaire primitif dans un cas (4,5%) et la cause Lors de la comparaison des groupes, nous allons utiliser les tests paramétriques classiques (Chi 2, STUDENT) en plus part des cas, l'échographie abdominale était effectuée le même jour que le FibroScan®, avec une mesure de la taille de la rate défini par sa longueur sur la ligne

axillaire. Nous avons pu donc calculer le ratio taux de plaquettes/taille de la rate [15].

L'EDH était faite par un endoscopiste expérimenté, ignorant les résultats de FibroScan®. Lors de cette endoscopie, on a cherché la présence ou non de VO et les classer selon la classification usuelle utilisée dans notre service (classification de FRANCHIS): absence de varices (grade 0), grade 1, grade 2, et grade 3. On a noté aussi la présence ou non de varices gastriques (VG) (classification de SARIN) : GOV 1, GOV2, IGV1 et IGV2. Différents types de groupes ont été constitués à fin d'établir une relation entre l'élasticité et les VO : d'une part : "groupe avec la présence de VO" et "groupe sans VO" et d'autre part : "groupe VO grade <2" (= groupe sans VO et VO de grade 1) et "groupe VO grade ≥ 2" (= groupe VO de grade 2 et grade 3"). Les patients avec des grosses VG (GOV et IGV) étaient inclus avec " groupe VO de grade ≥2".

La mesure d'élasticité était effectuée à l'aide de FibroScan®, habituellement le même jour ou dans les jours suivant ou précédant l'endoscopie digestive haute, par un opérateur bien entraîné ignorant aussi les résultats de l'endoscopie.

Le FibroScan® est un dispositif médical de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique développé par la société EchoSens® (Paris, France).

Les détails techniques et la procédure de l'examen ont été précédemment décrit par plusieurs auteurs [19-20-21-35-36-37-38]. En cas d'ascite une ponction évacuatrice était réalisée pour obtenir une fenêtre du parenchyme hépatique de plus

Analyse statistique : Dans un premier temps, une description de la population d'étude : caractéristiques sociodémographiques et cliniques, sera effectuée, les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes et quartiles, et les variables qualitatives en termes de pourcentage. Puis une analyse univariée était faite pour chercher l'association entre les VO et certains variables explicatives (âge, sexe..ect) ensuite l'association entre l'élasticité hépatique et la présence ou l'absence de VO, ainsi que l'association entre l'élasticité hépatique et le grade de VO.

Lors de la comparaison des groupes, nous allons utiliser les tests paramétriques classiques (Chi 2, STUDENT) en fonction de la nature de la variable à comparer ainsi que les tests non paramétriques en cas de faibles effectifs. Ces tests seront considérés comme significatifs pour un degré de signification de moins de 0,05.

Le traçage des deux courbes ROC en fonction de la sensibilité et la spécificité pour définir les seuils de diagnostic des VO et du grade de VO  $\geq 2$ .

L'analyse statistique a été réalisée au département de l'Information Médicale du CHU de Fès avec le logiciel SPSS version 17.0.

## RÉSULTAT

### 3-1 caractéristiques générales

Parmi les 28 malades répondant aux critères d'inclusions, 05 patients (18%) avaient soit un échec de mesure de l'élasticité (01 cas), son IMC était de 32, soit n'avaient pas 10 mesures valides avec un taux de succès de plus de 60% (03 patients), soit un IQR  $\geq 30\%$  (01 patient). Ces cas ont été considérés comme un échec de FibroScan® (données des patients non présentées). Un patient avait refusé l'endoscopie digestive et était exclu par la suite de l'étude. Les 22 malades restants ont été inclus alors dans l'étude. L'âge moyen de nos patients était de 57 +/- 13 ans (16 hommes). La cause de la cirrhose était le virus C chez 15 patients (68%), le virus B dans un cas (4,5%), la cirrhose biliaire primitif dans un cas (4,5%) et la cause était inconnue dans 05 cas (23%). La cirrhose était compensée chez 13 malades (59%) et décompensée chez 09 malades (décompensation ascitique et hémorragique : 07 cas, décompensation ascitique : 01 cas et décompensation hémorragique : 01 cas. Onze patients (50%) avaient un score de Child-Pugh A et 11 cas (50%) avaient un score de Child-Pugh B.

Les patients avaient une moyenne du taux des plaquettes de 102000 +/- 4000 elt/mm3.

La moyenne de diamètre splénique chez nos patients était de 150 +/- 33 mm et la moyenne du ratio taux de plaquettes/diamètre splénique était : 756 +/- 356.

Vingt patients (91%) avaient des VO, seulement deux patients (9%) qui n'en avaient pas. Sept patients (32%) avaient des VO de grade I, 08 patients (36%) avaient des VO de grade II, 05 patients (23%) avaient des VO de grade III, 09 patients (41%) avaient une gastropathie d'hypertension portale, seul un patient avait une varice gastrique. Neuf patients (41%) appartenait au groupe "VO de grade < II" et 13 cas (59%) appartenait au groupe "VO de grade  $\geq$  II".

Dans notre série, la moyenne de l'élasticité hépatique était de 34,9 +/- 24,7 Kpa.

### 3-2. Elasticité et présence de VO

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des deux groupes "absence de VO" et "présence de VO" sont résumées dans le tableau 1 :

	Groupe absence de VO	présence de VO	p
N	02	20	
Age (année)	60+/- 19,7	56+/- 13,2	0,74
Sexe masculin n(%)	02 (100)	14 (70)	0,51
BMI (kg/m2)	23,7 +/- 1,5	24,5 +/- 4,5	0,8
Cause cirrhose: n(%)			
HVC	1 (50)	14 (70)	-
HVB	1 (50)	00	-
CBP	00	01 (5)	-
Inconnue	00	05 (25)	-
Elat de cirrhose: n(%)			
Compensée	02 (100)	11 (55)	0,33
Ascite	00	08 (40)	-
HDH	00	08 (40)	-
Score de Child : n(%)			
A	02 (100)	09 (45)	-
B	00	11 (55)	-
C	00	00	-
TP (%)	88 +/- 16,9	74,5 +/- 16,2	0,27
BT (mg/l)	8,5 +/- 0,7	19,2 +/- 12, 6	0,25
ASAT (ui/l)	72 +/- 21,2	84,1 +/- 63,06	0,79
ALAT (ui/l)	77 +/- 12,7	56,4 +/- 35,2	0,43
Taux de plaquettes (/mm3)	119500+/-12020,8	100720 +/- 51479,2	0,62
Taille de rate (mm)	110 +/- 00	154,35 +/- 32,06	0,07
Ratio plaquettes/taille rate	1086 +/- 108,8	722,85 +/- 355,88	0,17
Score AAR	01 +/- 00	1,05 +/- 0,6	0,91
Score APRI	01 +/- 00	1,75 +/- 2,4	0,67
Score Fib-4	4,5 +/- 3,5	6,9 +/- 5,17	0,53
Elasticité (Kpa)	10 +/- 00	36,9 +/- 24,8	0,15
Gastropathie d'HTP : n(%)	00	09 (45)	

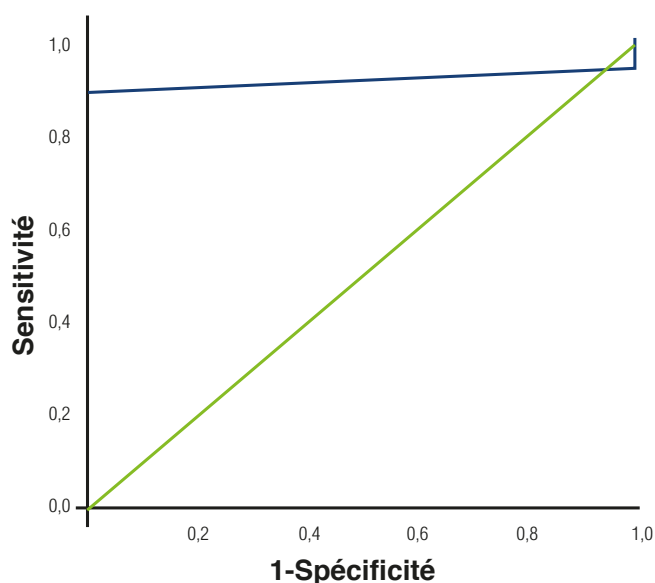
**Tableau 1: données cliniques et paracliniques du groupe "présence de VO" versus "absence de VO" (n = 22):**

La comparaison des moyenne d'élasticité entre le groupe "absence de VO" versus "présence de VO" ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,15), mais les résultats observés montre que l'élasticité de groupe "présence de VO" est supérieure par rapport au groupe "absence de VO" (36, 9 Kpa et 10 Kpa respectivement).

Nous avons étudié la courbe ROC (receiver operating characteristic) pour le diagnostic des VO par le FibroScan® (fig 1). L'aire sous la courbe (AUROC) était de 0,92 (intervalle de confiance à 95% de 0-1).

Sur la base de la courbe ROC, différentes valeur seuil d'élasticité hépatique étaient déterminées. Nous avons cherché un seuil d'élasticité permettant de maximaliser la sensibilité et la spécificité de FibroScan® dans la détection des VO, cette valeur était de 10,5 Kpa, avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%. Cependant, il faut noter que cette courbe est statistiquement non interprétable vue l'effectif insuffisant même si l'AUROC était de 0,92 et le p = 0,052.





**Figure 1 :** la courbe ROC de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic de VO (critère présence de VO versus absence de VO). L'aire sous la courbe = 0,92 avec IC de 95% de 0 –1.

La comparaison d'autres paramètres entre les deux groupes montre une différence à la limite de signification en ce qui concerne la taille de la rate qui est plus grande dans le groupe "présence de VO" ( $p = 0,070$ ). Ces patients avaient également un TP, un taux de plaquettes, des ALAT bas par rapport aux groupe "absence de VO". Le score de Fib-4, APRI, AAR étaient élevés chez le groupe "présence de VO", par contre le ratio taux de plaquettes/taille de rate était bas chez le groupe "présence de VO" mais sans différence significative.

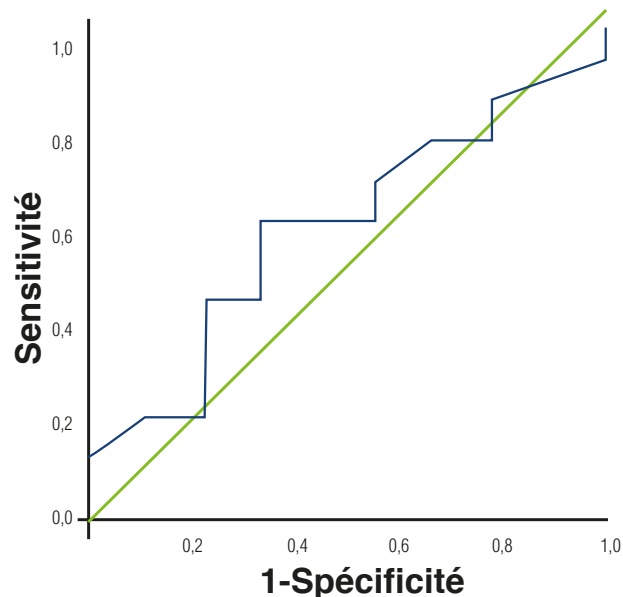
### 3-3 Elasticité et grade de VO

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des deux groupes "VO de grade < II" et groupe "VO de grade  $\geq$  II" sont résumées dans le tableau 2.

	Grade VO < II	Grade VO $\geq$ II	p
N	09	13	
Age (année)	58,6 +/- 10,5	55,8 +/- 13,2	0,63
Sexe masculin n(%)	05 (55)	11 (84,6)	0,17
BMI (kg/m2)	24,4 +/- 3	23,6 +/- 4,1	0,66
Cause cirrhose: n(%)			
HVC	7 (77,7)	8 (61,5)	-
HVB	1 (11,1)	00	-
CBP	00	1 (7,6)	-
Inconnue	1 (11,1)	4 (30,7)	-
Etat de cirrhose: n(%)			
Compensée	07 (77,7)	06 (46,1)	0,2
Ascite	01 (11,1)	07 (53,8)	0,07
HDH	01 (11,1)	07 (53,8)	0,07
Score de Child : n(%)			
A	07 (77,7)	04 (30,7)	-
B	02 (22,2)	09 (69,2)	-
C	00	00	-
TP (%)	78,2 +/- 16,1	74 +/- 16,8	0,56
BT (mg/l)	15,4 +/- 10,7	20,9 +/- 13,1	0,36
ASAT (ui/l)	85,2 +/- 40,3	84,4 +/- 72,5	0,89
ALAT (ui/l)	76 +/- 30,8	46 +/- 31,8	0,04
Taux de plaquettes (/mm3)	104711 +/- 12020,8	100846 +/- 52625,7	0,86
Taille de rate (mm)	130,2 +/- 33,02	164,2 +/- 26,2	0,014
Ratio plaquettes/taille rate	945,1 +/- 340,1	642,8 +/- 314,4	0,034
Score AAR	0,78 +/- 0,4	1,23 +/- 0,5	0,068
Score APRI	1,44 +/- 1,8	1,85 +/- 2,7	0,70
Score Fib-4	5,33 +/- 4,3	7,62 +/- 5,4	0,30
Elasticité (Kpa)	29 +/- 23,4	38,2 +/- 26,2	0,40

**Tableau 2 :** caractéristiques du groupe "VO de grade < II" versus groupe "VO de grade  $\geq$  II" (n=22)

La comparaison de l'élasticité entre les deux groupes "grade de VO < II" et "grade de VO  $\geq$  II" ne montre pas de différence significative ( $p = 0,40$ ), mais les résultats observés montre une moyenne d'élasticité supérieure chez le groupe "grade VO  $\geq$  II" par rapport au groupe "grade VO < II" (respectivement 38,2 +/- 26,2 et 29 +/- 23,4). Nous avons étudié la courbe ROC pour le diagnostic de la présence de grosses VO (grade  $\geq$  II) par le FibroScan® (Fig. 2)



**Figure 2 :** courbe ROC de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic de présence de grosse VO (critère "VO de grade  $\geq$  II" versus "VO de grade < II"). L'aire sous la courbe = 0,60, IC à 95% de 0,35 – 0,84.

L'aire sous la courbe ROC était de 0,60 avec intervalle de confiance à 95% de 0,35 – 0,84. Sur la base de la courbe ROC, différents valeur seuil de l'élasticité étaient déterminées. Nous avons cherché un seuil permettant de maximiser la sensibilité et la spécificité de FibroScan® dans la détection des grosses VO. Cette valeur seuil était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45%.

A partir de ces données, on peut dire que le FibroScan® est discriminatif pour la détection des grosses VO (AUROC = 0,6), cependant un effectif plus élevé est nécessaire pour pouvoir consolider ces données.

La comparaison d'autres paramètres ne montre pas de différences significatives entre les deux groupes "VO grade < II" et VO grade  $\geq$  II" pour ce qui est de l'âge, le sexe, BMI et la gastropathie d'hypertension portale. La décompensation ascitique et hémorragique est plus retrouvé chez le groupe "grosse VO" avec une différence à la limite de signification par rapport au groupe "VO de grade < II" ( $p = 0,07$ ). Le score AAR est élevé chez le groupe grosse VO avec une différence à la limite de signification ( $p = 0,068$ ). La taille de la rate est plus grande chez le groupe grosse VO par rapport au groupe "VO de grade < II" avec une différence significative ( $p = 0,014$ ), de

même pour les ALAT et le ratio plaquettes/taille de rate avec une différence significative entre les deux groupes (respectivement  $p=0,04$ ,  $p=0,034$ ). Il est observé un score APRI et Fib-4 élevés chez le groupe grosse VO mais sans différence significative par rapport à l'autre groupe. De même un TP bas chez le groupe grosses VO et une BT élevée par rapport à l'autre groupe mais sans différence significative.

#### 3-4 Comparaison entre l'élasticité et autre paramètre d'HTP dans le diagnostic et la stadification des VO.

Le nombre insuffisant de notre population d'étude ne permet pas à ce stade de faire cette comparaison.

## DISCUSSION

A ce jour, plusieurs études, qui avaient évalué le diagnostic non invasif de la présence de VO et les grosses varices chez les malades cirrhotiques, ont été publiées [17-18-19- 20-13-21- 22-, 23-24-25-26-27]. La raison de cet effort est simple : le nombre de patient subissant le dépistage endoscopique des VO va probablement augmenter dans un avenir proche en raison de la masse croissante des patients atteints de maladie chronique de foie [28-29]. C'est pourquoi il y avait un besoin particulier de paramètre ou d'outil non invasif permettant le diagnostic de la présence de VO mais aussi la réduction des coûts médicaux, sociaux et économiques.

La cirrhose n'est manifestement pas une condition homogène et il est encore difficile de classer les patients selon la gravité de leur maladie. L'élastométrie pourrait fournir d'utile indication dans ce cadre. Si cette élastométrie hépatique est devenu un outil populaire pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints de maladies chroniques du foie, elle pourrait contribuer simultanément au diagnostic de la cirrhose et l'évaluation du risque d'avoir des VO et particulièrement les VO de grade  $\geq$  II, sans augmentation des coûts, réduisant ainsi les indications de l'endoscopie de dépistage des VO. Il a été déjà proposé que l'EDH de dépistage de VO doit être limité à un sous groupe de patients cirrhotique particulièrement à risque comme ceux appartenant au Child B et C. En 1996, un symposium de l'AASLD sur l'hypertension portale [30] a recommandé que les patients Child A doivent également être examinés par l'endoscopie digestive haute lorsque les stigmates de l'hypertension portale étaient présentes, par exemple un taux de plaquettes bas  $< 140\ 000$  élt/dl et/ou un tronc porte dilaté (diamètre  $> 13$  mm). Bien qu'il ait été démontré secondairement que ces facteurs étaient prédictifs de la présence de VO, leur performance diagnostique individuelle était pauvre. Il a été tenté donc de combiner plusieurs critères afin d'obtenir des scores permettant une performance meilleure pour la détection des VO.

SCHEPIS et AL. [31] avaient proposé un model prédictif associant multiples critères: un taux de prothrombine  $<$  à 70 %, un diamètre échographique de tronc porte  $>$  à 13 mm et un taux de plaquettes de moins de 100 000 élt/mm<sup>3</sup>. Ce model assez complexe a juste la capacité de discrimination avec une valeur AUROC de 0,80. Malheureusement, testé sur une population indépendante, elle n'a pas pu être reproductible [32]. GIANNINI et AL. [15] avaient proposé le ratio taux de plaquettes/diamètre splénique, comme un paramètre non invasif pour la prédiction de la présence de VO chez les patients cirrhotiques. Dans la première partie de leur étude, ils avaient évalué rétrospectivement entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2000, la présence de VO chez 145 cirrhotiques, et dans la 2ème partie de l'étude ils avaient évalué la reproductibilité des critères identifiés dans la première partie chez un groupe de 121 patients entre le 1er janvier 2001 et 30 juin 2002. Ils avaient trouvé que le taux de plaquettes, le diamètre splénique, le ratio plaquettes/diamètre splénique et le score de Child-Pugh, étaient significativement différents parmi les patients avec ou sans VO, cependant le ratio plaquettes/diamètre splénique avait une valeur prédictive négative à 100% pour le diagnostic de VO. Ce résultat a été reproduit chez le second groupe ainsi que chez les patients avec cirrhose compensée. Dans une analyse cout-bénéfice, le dépistage de VO chez les patients cirrhotiques en fonction du ratio plaquettes/diamètre splénique a été beaucoup plus rentable par rapport à "la stratégie endoscopique de tous les patients". Dans notre série, ce ratio, ainsi que le TP, le taux de plaquettes et le score de Child n'étaient pas différents entre le groupe avec ou sans VO, par contre le diamètre splénique était à la limite de différence significative entre les deux groupes.

Dans une étude récente, il été démontré que l'élasticité hépatique était fortement lié à la fibrose hépatique mesuré par morphométrie sur des biopsies hépatiques [33]. Réalisé chez des patients avec hépatite chronique C (HVC), il a été montré une forte corrélation avec le degré de la fibrose selon le score METAVIR, et permettait avec performance le diagnostic non invasif de la cirrhose [34]. Les résultats préliminaires suggèrent des corrélations similaires avec le degré de la fibrose particulièrement chez les malades HBV et la maladie hépatique alcoolique. Comme c'est l'extension de la fibrose septale est responsable de la distorsion vasculaire dans le foie, il est raisonnable de supposer que le degré de fibrose est étroitement liée aux résistances vasculaires et que les patients avec une grande quantité de fibrose sont plus enclins à développer d'importants shunts porto-systémiques, y compris les varices.

Dans l'étude de SANDRIN et AL. [14], les variabilités inter et intra observateur étaient faibles et proches (environ 3%), mais les mesures portaient sur un nombre réduit de sujets le plus souvent sain. Dans une étude récente [35], chez 200 patients atteints de maladies chroniques du foie, la reproductibilité était excellente (avec des coefficients de corrélation intra classe inter et intra observateur de 0,98).

Néanmoins l'élastométrie hépatique a des limites, la principale en pratique est l'impossibilité d'obtenir une mesure dans environ 5% des cas [35] en particulier chez les malades obèses. Dans notre série l'échec de FibroScan® était de 17,8%. L'obésité n'est probablement pas un obstacle en soi, c'est plutôt l'épaisseur de la paroi thoracique qui est en cause et plus particulièrement l'épaisseur de la couche graisseuse qui amortit l'onde de choc et réfléchit les ultrasons nécessitant à terme l'optimisation de la sonde. L'existence d'une ascite ou d'espaces intercostaux étroits peut également être en pratique une source d'échec. Dans notre série pour réduire le taux d'échec, une ponction évacuatrice d'ascite quand elle était abondante précédait la mesure de l'élasticité. L'étude KASEMI et AL. [19] suggérait fortement que la mesure de l'élasticité hépatique permet de prédire la présence de VO particulièrement les grosses VO chez les patients cirrhotiques, avec une valeur d'AUROC de 0,85 (IC à 95% de 0,78 – 0,90) pour le diagnostic de présence de VO et 0,83 (0,76 – 0,89) pour le diagnostic des VO de grade ≥ II. La valeur seuil pour le diagnostic de la présence de VO définit à partir d'une meilleure sensibilité et spécificité (sensibilité = 95%, spécificité = 43%) était de 13,9 Kpa. Pour le diagnostic de grosse VO, cette valeur seuil était de 19 Kpa (sensibilité = 90%, spécificité = 60%) (tableau 3,4). Dans notre série,

l'AUROC pour le diagnostic de la présence de VO était de 0,92 (IC de 95% à 0 – 1). La valeur seuil de l'élasticité avec une meilleure sensibilité et spécificité était de 10,5 Kpa (sensibilité = 90%, spécificité = 100%). Cependant il faut noter que la courbe ROC de diagnostic de la présence de VO est non interprétable vue l'effectif insuffisant de notre échantillon même si l'AUROC paraît meilleur. Pour le diagnostic des grosses VO, l'AUROC était de 0,60 avec IC à 95% de 0,35 – 0,84. La valeur seuil de l'élasticité permettant de maximiser la sensibilité et la spécificité était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45% (tableau 3, 4). A partir de ces données, on peut dire que le FibroScan® est discriminatif pour la détection des grosses VO (AUROC = 0,6), cependant un effectif de malades plus élevé est nécessaire pour pouvoir consolider ces données. Dans la série de VIZZUTTI et AL. [20], l'élasticité hépatique était corrélée à la présence de VO (p = 0,002), cependant aucune corrélation n'a été détectée entre la taille des VO et l'élasticité hépatique ; l'AUROC pour la prédiction des VO était de 0,76 et la valeur seuil de l'élasticité était à 17,6 Kpa avec une sensibilité de 90% et une valeur prédictive négative de 66% (tableau 3, 4).

Récemment le consensus de Baveno VI [40], a permis l'identification des patients atteints de maladies chroniques du foie avancées et compensées chez qui l'endoscopie de dépistage peut être évitée avec sécurité. Selon ce consensus, les patients ayant une élasticité hépatique <20 kPa et un taux de plaquettes >150,000 ont un risque faible d'avoir des varices nécessitant un traitement et une endoscopie de dépistage peut être évitée chez eux. Dans notre série la comparaison du taux de plaquettes entre le groupe avec et sans grosses varices ne montre pas de différence significative.

**Tableau 3 :** Comparaison entre différentes études dans le diagnostic de la présence des VO par l'élastométrie hépatique

Etude (année)	effectif	valeur seuil (Kpa)	AUROC (IC à 95%)	sensibilité(%)	spécificité(%)
Kasemi et AL.[20] (2006)	165	13,9	0,84 (0,78 – 0,90)	95	43
Vizzuti et Al. [21] (2007)	47	17,6	0,76 (0,60 – 0,87)	90	43
Castera et AL. [22] (2009)	70	21,5	0,84 (0,75 – 0,94)	76	78
De Filippi et AL. [37] (2011)	127	14,3	0,80 (ND)	81 (VPP)	67(VPN)
<b>Notre étude</b>	<b>22</b>	<b>CNI</b>	<b>CNI</b>	<b>CNI</b>	<b>CNI</b>

ND : non disponible ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; CNI : corrélation non interprétable à cause de nombre insuffisant de notre échantillon.

**Tableau 4 :** Comparaison entre différentes études dans la détection des grosses VO par l'élastométrie hépatique.

Etude (année)	effectif	valeur seuil (Kpa)	AUROC (IC à 95%)	sensibilité(%)	spécificité(%)
Kasemi et AL.[19] (2006)	165	19	0,83 (0,76 – 0,89)	90	60
Vizzuti et Al. [20] (2007)	47	PC	PC	PC	PC
Castera et AL. [21] (2009)	70	30,5	0,87 (0,77 – 0,97)	77	85
De Filippi et AL. [39] (2011)	127	22,1	0,72 (ND)	74 (VPP)	68(VPN)
<b>Notre étude</b>	<b>22</b>	<b>14,5</b>	<b>0,60 (0,35 – 0,84)</b>	<b>70</b>	<b>45</b>

ND : non disponible ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative, PC : pas de corrélation

## CONCLUSION

Les résultats de notre étude prospective, malgré son faible effectif, suggèrent que la mesure de l'élasticité hépatique par le FibroScan® permet de prédire la présence de grosse VO (de grade  $\geq$  II) chez les patients cirrhotiques, avec une valeur seuil de 14,5 Kpa. La différence des valeurs seuils entre différentes études pourrait être expliquée en partie par la différence des étiologies de la cirrhose dans ces études comme était le cas de différence des valeurs seuils pour le diagnostic de la cirrhose selon l'étiologie de celle-ci.

## Bibliographie

[1] : Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.

[2] : D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332–354.

[3] : Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59–70.

[4] : Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802–807.

[5] : Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988;319:983–989.

[6] : D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.

[7] : De Franchis R. Treatment of bleeding esophageal varices: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;207:29–33.

[8] : Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:403–410.

[9] : Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: is it ever cost effective? *Hepatology* 2003;37:366–377.

[10] : Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990;31:1298–1302.

[11] : de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–852.

[12] : Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Vizzini G, Traina M, Madonia S, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann R, editors. *Portal hypertension, physiopathology and treatment*. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1994. p. 72–92.

[13] : Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatzas C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Ionomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003;35:473–478.

[14] : Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705–1713.

[15] : Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200–1205.

[16] : Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48–54.

[17] : Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3285–91.

[18] : Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81–5.

[19] : Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurements selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices. *J Hepatol* 2006;45: 230-235.

[20] : Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.

[21] : Castéra et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and esophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transit elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of Hepatology* 50(2009) 59-68

[22] : Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55:403–408.

[23] : Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999;31:867–873.

[24] : Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, et al. Non-invasive diagnosis of large esophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study.

Liver Int 2006;26:271–278.

[25] : Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47:153–159.

[26] : de Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? *Am J Gastroenterol* 2006;101:2520–2522. [27] : Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Screening for esophageal varices: endoscopy, other tools, or endoscopy and other tools? *Hepatology* 2008;47:1434–1436.

[28] : Metcalf M, Brown N, Peterson S, et al. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:232–6.

[29] : Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the US. *Am J Publ Health* 2000; 90:1562–9.

[30] : Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868–880.

[31] : Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?. *Hepatology* 2001;33:333–338.

[32] : Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Merkel C. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002;35:501–502.

[33] : Ziol M, Barget N, Sandrin L, Fournier C, Kettaneh A, Mal F, et al. Correlation between liver elasticity measured by transient elastography and liver fibrosis assessed by

morphometry in patients with HCV chronic hepatitis. In: 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver; 2004; Berlin, Germany; 2004.

[34] : Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chante loup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.

[35] : Castera L. intérêt de l'élastométrie (FibroScan) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31: 524-530

[36] : Castera L, Xavier Forns, Alfredo Alberti. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835- 84

[37] : C. Bureau et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology et Therapeutics* 27, 1261-1268

[38] : Don C. Rockey. Non-invasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8-14

[39] : F. De Filippi , C. Facciotto , A. Camera, F. Gattoni1, S. Rossi, A. Chiesa, P. Maisonneuve , S. Raimondi, S. Bruno. Liver stiffness measurement as non-invasive tool for the assessment of portal hypertension in cirrhotic patients. Abstracts of the A.I.S.F. Annual Meeting 2010 /Digestive and Liver Disease 43S (2011), S65–S108

[40] : R. De Franchis. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 743-752

## LES CANCERS DIGESTIFS : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE, IMPACT ET COUT HOSPITALIER DIGESTIVE CANCERS: EPIDEMIOLOGICAL PROFILE, IMPACT AND HOSPITAL COST

H. Abid, FZ .Hamdoun, A. Lamine, M. Lahlali, N. Lahmidani, M. El Yousfi, D. Benajeh, M. El Abkari, A. Ibrahim, Service d'Hepato-Gastroenterologie, CHU hassan II – fes  
Faculte de Medecine et de Pharmacie, Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah - Fes

### Résumé:

**Introduction :** Les cancers digestifs regroupent une série de tumeurs malignes pouvant se développer sur tout le tube digestif ainsi qu'à partir d'autres organes comme le foie, le pancréas et les voies biliaires. L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, l'impact hospitalier et le cout global de prise en charge de ces tumeurs. Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur des patients hospitalisés pour cancer digestifs au service de gastro-entérologie entre janvier 2010 et décembre 2017.

**Résultats :** Durant cette période de sept ans, nous avons colligé 1375 hospitalisations pour cancer digestif ce qui représente 20,45% de l'activité du service de gastro-entérologie. L'âge moyen de nos malades était de 59 ans [13-94]. Le sexe ratio H/F était de 1,07. Les admissions par le biais des urgences représentaient 35,84%. La durée moyenne de séjour était de 13 jours. Les hospitalisations pour cancer représentaient 16,49% des journées d'hospitalisation toutes autres pathologies confondues. Le cancer du carrefour bilio-pancréatique était le plus fréquent (31,75%) suivi du cancer de l'estomac (25,44%) puis du cancer colorectal (20,42%). Le cout global de la prise en charge des malades a atteint 12058950 DH (1092296 €).

**Conclusion :** Notre étude montre un profil épidémiologique particulier avec une réelle expansion du cancer du carrefour bilio-pancréatique et un cout hospitalier important des cancers digestifs.

**Mots clés :** épidémiologie, cancer de l'estomac, cancer du carrefour bilio-pancréatique, cancer colorectal, cout global.

### Abstract :

**Introduction:** Digestive cancers include a series of malignant tumors that can be developed throughout the digestive tract and from other organs such as the liver, pancreas and bile ducts. The aim of our work is to study the epidemiological profile, the hospital impact and the overall cost of treating these tumors.

**Methods:** This is a retrospective descriptive and analytical study involving patients hospitalized for gastrointestinal cancer in the gastroenterology department between January 2010 and December 2017. Results: During this seven-year period, we collected 1375 hospitalizations for digestive cancer, which represents 20.45% of the activity of the gastroenterology department. The average age of our patients was 59 [13-94]. The sex ratio H / F was 1, 07. Admissions through emergencies accounted for 35.84%. The average length of stay was 13 days. Hospitalizations for cancer accounted for 16.49% of hospitalization days for all other pathologies combined. Bilio pancreatic cancer was the most common (31.75%) followed by stomach cancer (25.44%) and colorectal cancer (20.42%). The overall cost of care of patients reached 12058950 DH (1092296 €).

**Conclusion:** Our study shows a particular epidemiological profile with a real expansion of the bilio pancreatic cancer and important hospital cost of digestive cancers.

**Keys words:** epidemiological of digestive cancers, stomach cancer, bilio pancreatic cancer, colorectal cancer, overall cost of therapeutic treatment.

## INTRODUCTION

Les cancers digestifs regroupent une série de tumeurs malignes pouvant se développer sur tout le tube digestif de l'œsophage jusqu'à l'anus ainsi qu'à partir d'autres organes comme le foie, le pancréas et les voies biliaires. Dans notre contexte, la majorité des cancers digestifs sont diagnostiqués à un stade localement avancé et/ou métastatique du au retard de la consultation spécialisée. L'objectif de notre étude est d'illustrer le profil épidémiologique, l'impact hospitalier et le cout global des tumeurs digestives afin de disposer d'une base de données qui peut être une ébauche pour un registre du cancer et d'améliorer leur prise en charge.

## MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur des patients hospitalisés pour cancer digestifs au service de gastro-entérologie durant la période allant du mois de janvier 2010 au mois décembre 2017. Le diagnostic de cancer a été évoqué sur la base de signes cliniques et confirmé par des examens d'imagerie (scanner, IRM, endoscopie) et/ou par l'examen anatomopathologique.

Les données ont été collectées à partir des registres d'hospitalisations et des dossiers cliniques des patients. Les différentes données ont été enregistrées sur une fiche d'enquête préétablie pour chaque patient. Elles ont été analysées sur micro-ordinateur à l'aide du logiciel SPSS pour Windows.

## RÉSULTATS:

Durant cette période de sept ans, nous avons colligé 1375 hospitalisations pour cancer digestif ce qui représente 20,45% de l'activité du service de gastro-entérologie (tableau I). L'âge moyen de nos malades était de 59 ans [13-94]. Le sexe ratio H/F est de 1,07. Les admissions par le biais des urgences représentent 36%, celles par rendez vous représentaient 35% et par le biais de l'hôpital du jour 29%. Environ 17% de nos malades n'avaient pas de couverture sociale contre 60 % Ramédistes (Régime d'Assistance Médicale aux économiquement démunis) et 23% mutualistes. Presque la moitié de nos malades sont originaire de Fès (49,9%) suivi de Taounat (12%), Taza (8%), Séfrou (8%), Azrou (7%).... (Figure 3). La durée moyenne de séjour était de 13 jours [2 ; 34]. Les caractéristiques épidémiologiques de nos patients sont résumées dans le tableau II

Année	Hospitalisations toutes étiologies confondues	Hospitalisations pour cancer digestif	Pourcentage
2010	857	128	14,9%
2011	836	165	19,7%
2012	782	158	20,2%
2013	916	170	18,5%
2014	953	201	21,09%
2015	713	157	22,01%
2016	986	180	18,25%
2017	994	192	19,31%

Tableau N°1 : Fréquence annuelle des cancers digestifs

Age moyen	59 (18;94)
Sexe ratio (H/F)	1,07
<b>Couverture sociale</b>	
RAMED (Régime d'Assistance Médicale aux économiquement démunis)	60%
Mutuelle	23%
Payant	17%
<b>Mode d'admission</b>	
Urgence	36%
Rendez vous	35%
Hôpital du jour	29%
<b>Durée moyenne de séjours</b>	13 jours

Tableau N°2 : caractéristiques épidémiologiques des patients de notre étude

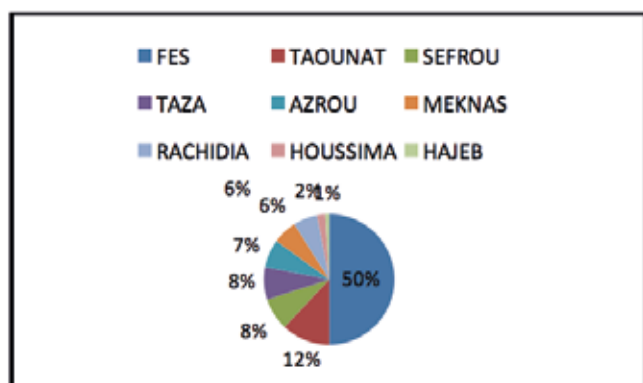


Figure 3 : répartition des patients selon leurs origines

Les hospitalisations pour cancer représentaient 16,49% des jours d'hospitalisation toutes autres pathologies confondues (tableau III). Le cancer du carrefour bilio-pancréatique était le plus fréquent (31,75%) suivi du cancer de l'estomac (25,44%) puis du cancer colorectal (20,42%), du carcinome hépatocellulaire (10,7%), du cancer de l'œsophage (6,4%)... (Figure 4). Durant cette période, plusieurs examens complémentaires ont été réalisés dans un but diagnostique et également thérapeutique : 884 scanners thoraco-abdominopelvien pour bilan d'extension, 1044 endoscopies, 144 ponctions biopsie hépatique écho-guidées, 115 gestes de traitement percutané... (Tableau IV). Le cout global de la prise en charge des malades a atteint 12058950 DH (1092296 €) avec une mediane de 8893 DH (805,5€) par année.

Année	Journée d'hospitalisation toutes étiologies confondues	Journée d'hospitalisations pour cancer digestif	Pourcentage
2010	9106	466	19,5%
2011	9449	500	18,89%
2012	9751	508	19,19%
2013	9550	431	22,15%
2014	9874	505	19,55%
2015	10112	360	28,08%
2016	10634	419	25,37%
2017	9596	418	22,95%

Tableau III : impact hospitalier des cancers digestifs

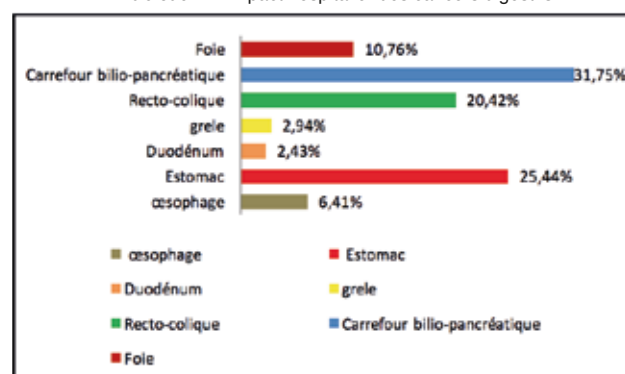


Figure 4 : répartition des cancers digestifs selon la fréquence d'hospitalisation

	Endoscopie	CPRE / écho- endoscopie	PBH	Drainage biliaire externe	radiofréquence	alcoolisation	Chimio- embolisation	Imagerie
2010	90	12	14	-	-	2	-	89
2011	116	23	15	-	-	5	-	116
2012	102	47	11	-	1	2	5	140
2013	143	54	12	-	3	6	7	168
2014	130	67	22	2	5	7	8	159
2015	149	81	32	9	6	8	10	165
2016	184	89	27	11	7	11	11	176
2017	189	93	29	15	9	9	15	189
<b>Total</b>	<b>1103</b>	<b>566</b>	<b>162</b>	<b>37</b>	<b>26</b>	<b>50</b>	<b>56</b>	<b>1202</b>

Tableau IV : répartition des gestes diagnostics et thérapeutiques en fonction des années



## DISCUSSION :

Les registres du cancer constituent le meilleur moyen d'évaluer le fardeau du cancer dans la population en général [1]. Si leur profil épidémiologique est bien connu aux pays développés, il reste flou dans notre contexte marocain vu le manque de données liées à leurs morbi-mortalités. La connaissance précise du profil épidémiologique, de l'impact et cout hospitalier sont indispensables pour planifier les stratégies de prise en charge et les mesures de prévention.

### • *Résultats globaux :*

Les cancers digestifs représentaient 20,45% de l'activité globale de notre service durant la période entre 2010 et 2017 ce qui reflète l'importance et le cout de la prise en charge de ces cancers.

Ils sont souvent retrouvés après l'âge de 50 ans chez les deux sexes avec une prédominance masculine. Le sexe-ratio dans notre étude était de 1,07, ce qui rejoint les résultats de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) de France [2]. En général, la prédominance masculine est expliquée par les différences d'exposition aux agents carcinogènes notamment le tabac

Le pourcentage important des admissions par le biais des urgences et la longue durée de séjour par rapport aux autres pathologies peuvent être expliquées par le retard de consultation, la négligence par le malade des premiers symptômes et le faible niveau socio-économique de notre population où 17% des patients n'avaient aucune couverture sociale. Ceci augmente le cout hospitalier des cancers digestifs et requière une prise en charge multidisciplinaire.

### • *Résultats analytiques :*

Le cancer du carrefour bilio-pancréatique était le cancer le plus fréquent dans notre étude avec 31,75% des hospitalisations. Dans l'étude d'Ouedraogo et al ce cancer occupait le 3ème rang en termes de fréquence d'hospitalisation avec 20,1% [3]. En France, Le cancer du carrefour bilio-pancréatique occupe le 2ème rang des cancers digestifs, avec environ 12 000 nouveaux cas diagnostiqués par an [4].

Il est considéré, à l'échelle mondiale, comme étant le onzième cancer le plus fréquent [5]. Les résultats de notre étude peuvent être expliqués d'une part par le fait que notre service d'hépatogastroentérologie est un centre de référence en termes de drainage biliaire et d'autre part par le retard de consultation conduisant les patients à arriver au stade d'angiocholite ce qui nécessite l'admission aux urgences et augmente la durée d'hospitalisation.

L'incidence du cancer de l'estomac a en revanche été divisée par deux en 30 ans dans les pays développés. Des progrès importants ont en effet été réalisés dans l'hygiène alimentaire, dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que dans la gestion des

facteurs de risque principalement l'infection par l'*Helicobacter pylori* [4]. Dans notre étude, le cancer de l'estomac était retrouvé en deuxième rang en terme d'hospitalisation après le cancer du carrefour bilio-pancréatique avec 25,44%. Dans l'étude d'Ouedraogo et al [3] et l'étude de Damouche et al [6], ce cancer occupait également le deuxième rang d'hospitalisation pour cancer digestif avec respectivement 21,9% et 32%. Cependant, le cancer de l'estomac reste un problème de santé publique important et un fardeau économique pour les pays en voie de développement. Il est le quatrième cancer le plus répandu dans le monde, avec plus de 70% des cas dans les pays en développement [7].

Avec environ 42 000 nouveaux cas par an en France, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent, après le cancer de la prostate et celui du sein [8] ; il est aussi la 2ème cause de mortalité par cancer après celui du poumon [4]. L'existence de cancers colorectaux dans la famille, l'obésité et l'inactivité physique augmentent le risque de cancer colorectal. On estime que 60 à 80 % de ces cancers se développent à partir d'une lésion bénigne, qui peut être retiré au cours d'une coloscopie. Cela permet de prévenir le risque de transformation du polype en cancer [4]. Dans notre étude, 20,42% des patients étaient hospitalisés pour cancer colorectal. La plupart de ces patients étaient admis par le biais des urgences dans un tableau d'hémorragie digestive. Par contre dans l'étude d'Ouedraogo et al [3],

le cancer colorectal était au premier rang avec 36,7% d'hospitalisation. De même dans l'étude de Damouche et al [6], il occupait la première position en termes d'hospitalisation pour cancer avec 59,3%.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il constitue la deuxième cause de cancer chez l'homme et la troisième chez la femme en Afrique [9]. Il se développe habituellement sur une cirrhose dans 80% des cas [10, 11]. Les facteurs de risque sont variés dominés par le virus de l'hépatite B et C [10]. La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente. Dans notre série, 10,76% étaient hospitalisés pour CHC dont seuls 35,4% patients ont eu un traitement curatif par voie per cutanée, 50,1% étaient proposés pour chimioembolisation et le reste de nos patients étaient au delà de toute ressource thérapeutique

Le cancer de l'œsophage est caractérisé par une prédominance masculine nette. C'est un cancer rare avant l'âge de 40 ans. Chez l'homme les taux d'incidence s'élèvent régulièrement jusqu'à l'âge de 70 ans, pour se stabiliser dans les tranches d'âge les plus élevées. Chez la femme, où l'augmentation avec l'âge est moindre, les taux continuent à croître après l'âge de 70 ans [12]. Le risque de ce cancer augmente régulièrement avec le niveau de consommation d'alcool et de tabac [12]. Dans

notre série, 6.41% des patients étaient hospitalisés dans un tableau d'aphagie totale secondaire au cancer de l'œsophage avec trouble hydro-électrolytiques. Dans l'étude d'Ouedraogo et al, seuls 3.1% avaient un cancer de l'œsophage ; cette faible proportion est liée au fait que cette étude était conçue pour des patients de chirurgie et que la plupart de ces tumeurs sont diagnostiqués en retard à un stade non résecable.

Le cout global de la prise en charge des malades hospitalisés pour cancer digestifs, dans notre série, a atteint 12058950 DH (1092296 €) avec une médiane de 88930 DH (8084,5€) par année. En France, le cout annuel de prise en charge des tumeurs digestives arrive à 1 428 millions d'euros [13]. Ce cout a atteint 4418607 \$ au Québec en 2008 occupant le 6ème rang en termes de dépense par cancer.

## CONCLUSION :

Les cancers digestifs sont très fréquents en pratique courante et requièrent souvent une prise en charge multidisciplinaire. Notre étude montre un profil épidémiologique particulier avec une réelle expansion du cancer du carrefour bilio-pancréatique et un cout hospitalier important des cancers digestifs. Devant l'absence de données épidémiologiques exactes, la mise en place d'un registre du cancer est primordiale afin d'établir une approche globale qui permettra de mieux prendre en charge ces malades [14]

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1]. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France Incidence des cancers digestifs en France *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:877-81.  
[2]. A.-M. Bouvier, C. Lepage, J. Faivre. *Épidémiologie des cancers du tube digestif*. 2009 Elsevier Masson SAS. 9-000-E-12 [3].

Ouedraogo M et al. Profil épidémiologique, clinique, histologique et thérapeutique des cancers digestifs primitifs dans les régions nord et est du Burkina Faso. *BULCAN-628*.

[4]. [www.aphp.fr/les-cancers-digestifs-en-detail](http://www.aphp.fr/les-cancers-digestifs-en-detail)  
[5]. Llic M et al. Epidemiology of pancreatic cancer. *Send to World J Gastroenterol*. 2016 Nov 28;22(44):9694-9705.  
[6]. A.I. Damouche , N.F.Z. Boumansour , L. Zemour et al. Epidemiological profile of digestive cancers at Oran EHU, 2012–2017. *European Congress of Epidemiology / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 66S (2018) S277–S437  
[7]. Rahman R et al. Caractéristiques du cancer gastrique en Asie. *Monde J Gastroenterol*. 28 avril 2014; 20 (16): 4483-90. doi: 10.3748 / wjg.v20.i16.4483.  
[8]. Yiu AJ et al. Biomarqueurs dans le cancer colorectal. *Anticancer Res*. 2016 mars; 36 (3): 1093-10.  
[9]. World Health Organization. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.  
[10]. Ghouri, Yezaz Ahmed, IdreesMian, and Julie H. Rowe.(2017) Review of Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Etiology, and Carcinogenesis. *J Carcinog*: 16:1.  
[11]. Mittal S, El-Serag HB. (2013) Epidemiology of hepatocellular carcinoma: Consider the population. *J Clin Gastroenterol*.47(Suppl):S2  
[12]. Jean Faivre, Côme Lepage, Anne-Marie Bouvier. Recent data on the epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:534-539  
[13]. Laurent Borella, Stéphane Finkel, Nicolas Crapeau et al. Volume et cout de prise en charge hospitalière du cancer en France en 1999. *Bulletin du cancer*, volume 89, numéro 9, septembre 2002  
[14]. Pierre Boucher et Henri Beauregard. Le cout économique du cancer au Québec, en 2008. *Coalition priorité cancer au Québec*, avril 2010

## PRISE EN CHARGE DE L'ILÉITE CROHNIENNE

F.Moumayez ; N. Elkhabez ; I. Benelbarhdadi ; F. Ajana.

Service de gastroentérologie et hépatologie Medecine C . CHU AVICENNE.Rabat

### Résumé:

L'atteinte iléocoecale est le site de prédilection de la maladie de crohn .Sa prise en charge nécessite l'élimination des diagnostics différentiels ; l'appréciation de son phénotype que son degré d'activité.

**Mots clés :** Atteinte iléale ; Crohn ; Prise en charge.

### INTRODUCTION

La maladie de crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin transmurale qui atteint n'importe quel segment du tractus gastrointestinal avec une prédilection pour l'iléon terminal (70 % des cas).

Cette atteinte peut être inflammatoire ou fibrosante et pose des problèmes de prise en charge sur deux plans :

- 1) Le diagnostic différentiel avec la tuberculose intestinale en cas de 1ère poussée.
- 2) L'étiopathogénie qui n'est pas très claire ce qui fait

que les différents traitements sont tous suspensifs et non curatifs.

Les moyens thérapeutiques comprennent : les médicaments ; les moyens instrumentaux ou la chirurgie.

La prise en charge dépend par conséquent du phénotype de l'atteinte iléale ; de son degré d'activité et de la sévérité de la poussée.

### PRISE EN CHARGE DE L'ILÉITE CROHNIENNE :

La sévérité de la poussée est évaluée par des scores clinico-biologiques ou purement cliniques tels le score de Best et le score de Harvey (Figure 1 et 2).

CDAI ou indice de Best

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
<b>Nombre de selles liquides ou molles</b>									2	
<b>Douleurs abdominales :</b> * absentes – 0 * légères – 1 * moyennes – 2 * intenses – 3									2	
<b>Bien-être général :</b> * bon – 0 * moyen – 2 * médiocre – 3 * mauvais – 4 * très mauvais – 5									2	
<b>Autres manifestations :</b>										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
<b>Traitement antidiarrhéique</b> (loperamide ou opiacés) * non – 0 * oui – 1									30	
<b>Masse abdominale :</b> * absente – 0 * douteuse – 1 * certaine – 5									10	
<b>Hématocrite* :</b> * homme : 47 - Hématocrite * femme : 42 - Hématocrite									6	
<b>Poids* :</b> 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									<b>TOTAL</b>	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

Figure 1 : Score de Best

Item	Valeur
<b>Bien être général</b>	
• Bon	0
• Moyen	1
• Médiocre	2
• Mauvais	3
• Très mauvais	4
<b>Douleurs abdominales</b>	
• Absentes	0
• Faibles	1
• Moyennes	2
• Intenses	3
<b>Selles liquides : Nbre/jour</b>	
<b>Masse abdominale</b>	
• Absente	0
• Douteuse	1
• Certaine	2
• Certaine avec défense	3
<b>Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale</b>	
1 point par item présent	
<b>Score (=somme)</b>	
Score <4 : maladie inactive	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée
Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	Score supérieur à 12 : maladie active sévère

Figure 2 : Score de Harvey

**A) Prise en charge de l'iléite crohnienne luminale :**

1) En cas d'activité minime : CDAI entre 150 et 220 et score de Harvey entre 4 et 8

Le traitement de choix est le budésônide qui est un médicament de la famille des corticoïdes ; avec une action essentiellement locale, limitée à l'intestin [1].

C'est un traitement d'attaque .

Il est administré à la posologie de 9 mg/ j : 3 gélules en une prise le matin ; pendant 8 semaines avec une dégression progressive par palier 3 mg pendant 2 à 4 semaines [2]. A la fin du traitement d'attaque ; il n' y a pas lieu à prévoir un traitement d'entretien. Le patient sera suivi en tenant compte des symptômes ; des paramètres biologiques d'inflammation (CRP ; calprotectine fécale), et en cas de récédive faire une étude morphologique. En cas de non disponibilité du budésônide ; on peut avoir recours à la mesalazine à raison de 04 g/ jour. Les antibiotiques n'ont pas d'indication dans ce cas.

2) En cas d'activité modérée : CDAI entre 220 et 450. HBI entre 8 et 12

Le traitement de choix est le budésônide à la posologie de 09 mg/j . Si échec ou non disponibilité ; on a recours aux corticoïdes systémiques en per os à la posologie de 0,75 - 1mg/kg/j [3].

3) En cas d'activité sévère : CDAI > 450. HBI > 12

Le traitement d'attaque repose sur les corticoïdes systémiques en intraveineux pendant 03 à 5 jours puis relais par voie orale à la posologie de 0,75 - 1mg/kg/j [1]. Après rémission ; les immunosuppresseurs constituent le traitement d'entretien le plus efficace. Si corticodépendance ; il faut introduire les immunosuppresseurs qui seront à la fois des épargneurs des corticoïdes et un traitement d'entretien. Si échec des immunosuppresseurs après 03 mois de traitement ; il faut recourir à la chirurgie voire la biothérapie [3].

En cas de corticorésistance ou d'intolérance aux corticoïdes il faut avoir recours à la biothérapie voire la chirurgie

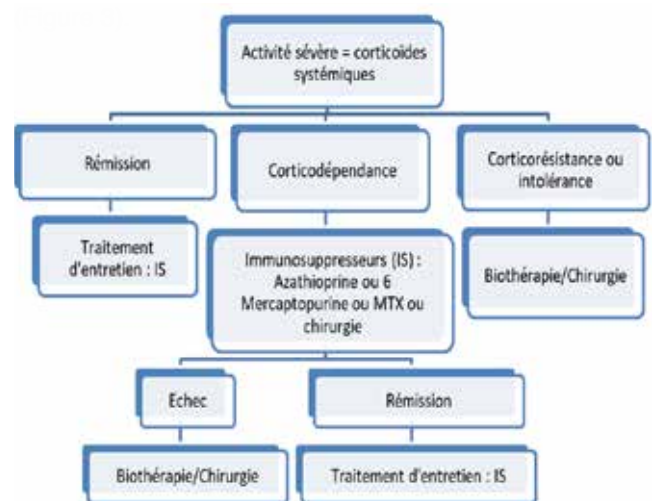


Figure 3 : Prise en charge de l'iléite crohnienne luminale d'activité sévère.

**4) En cas de présence de facteurs péjoratifs :**

Le traitement d'entretien à base d'immunosuppresseurs ou d'anti-TNF est indiqué dans l'iléite crohnienne luminale , quelque soit son degré d'activité , en cas de présence d'un des facteurs péjoratifs suivants :

- Jeune âge au diagnostic.
- Tabac.
- Atteinte ano-périnéale.
- Atteinte iléale sévère.
- Perte de poids importante.
- Atteinte sévère du tube digestif haut .
- Atteinte du grêle étendue ou multifocale.
- Lésions endoscopiques sévères coliques.
- Atteinte rectale avec ulcérations profondes.

En cas d'échec primaire de l'anti-TNF alpha optimisé comme pour l'échec secondaire, un dosage pharmacocinétique est réalisé : l'ECCO préconise actuellement de doser les taux résiduels (TR) d'anti-TNF et leurs anticorps (Ac) en cas de perte de réponse pour guider le choix thérapeutique. (Voir algorithme thérapeutique ci-dessous (Figure 4 ) [04].



Figure 4 : Algorithme de conduite à tenir en cas d'échec des anti-TNF [4].

La résection iléocaecale ; peut être une alternative thérapeutique en cas d'échec des anti tnf ou la non disponibilité d'autres anti tnf ou classes thérapeutiques.

## B) Prise en charge de l'iléite crohnienne pénétrante

### 1) Présence d'abcès intra-abdominal drainable :

Le traitement de première intention repose sur l'antibiothérapie et le drainage, si possible par voie radiologique.

- En cas de réponse à ce traitement définie par la disparition de l'abcès et la réalimentation du patient ; on distingue deux cas de figure :

- Une atteinte iléale courte (<30 cm) : Anti Tnf ou chirurgie.
- Une atteinte iléale longue (>30 cm) associée ou non à une atteinte du colon : Traitement par anti-TNF alpha.
- En cas de persistance de l'abcès, il y a recours soit à une deuxième tentative de drainage de l'abcès ou à une résection chirurgicale sans nouvelle tentative de drainage [3].

### 2) Fistules entéro-cutanées:

\* Si primitive: on opte soit pour la chirurgie ou l'anti TNF.

\*Si post opératoire: le traitement repose sur nutrition parentérale, l'antibiothérapie et chirurgie à distance (à 06 semaines) [1].

### 3) Fistules internes iléo iléale : le traitement repose sur l'anti TNF [1].

4)Fistules iléo colique: On opte soit pour la chirurgie ou l'anti TNF [1].

5) Fistules iléo vésicale: On opte soit pour la chirurgie ou l'anti TNF [1].

6) Fistules iléo gynécologique: le traitement repose sur la chirurgie [1].

## C) Prise en charge de l'iléite crohnienne fibrosténosante

La prise en charge thérapeutique impose la distinction entre la sténose inflammatoire et la sténose fibreuse (Figure 5).

La distinction entre ces deux formes repose sur la clinique ; la biologie et surtout sur l'imagerie.

Le score Créole ; permet une fois calculé de faire cette distinction :

il s'agit d'une sténose inflammatoire en cas de présence d'un syndrome de Koenig < 5 semaines, d'une sténose de longueur < 12 cm, d'une dilatation du grêle proximal < 30 mm, en l'absence de fistule avec un rehaussement intense tardive à l'entéro IRM.

### 1) Sténose iléale inflammatoire :

Le traitement d'attaque repose soit :

- Sur la corticothérapie puis les immunosuppresseurs comme traitement d'entretien.
- Ou Sur les anti-TNF comme traitement d'attaque et d'entretien opté par certains experts.
- La chirurgie est indiquée en cas d'échec des corticoïdes ou des anti-tnf [3].

### 2) Sténose iléale fibrosante :

**Si inférieure à 05 cm et asymptomatique :** Surveillance.

**Si inférieure à 05 cm et symptomatique :** Dilatation endoscopique au ballonnet pour les sténoses accessibles par coloscopie et relativement courtes, surtout les sténoses anastomotiques (courtes et axiales). Par contre ; les sténoses de la valvule de Bauhin, sont excentrées et donc difficiles à dilater par ballonnet.

**Si supérieure à 05 cm et asymptomatique :** Surveillance ou anti-TNF.

**Si supérieure à 05 cm et symptomatique :** Chirurgie : 02 techniques soit Résection avec anastomose iléo colique (coelioscopie++) ou Stricturoplasties pour :

\*sténoses courtes (< 10 cm), nombreuses et espacées de plus de 20 cm

\*sténose survenant chez un malade déjà opéré et menacé d'un syndrome de grêle court [3].

relativement courtes, surtout les sténoses anastomotiques (courtes et axiales).

Par contre ; les sténoses de la valvule de Bauhin, sont excentrées et donc difficiles à dilater par ballonnet.

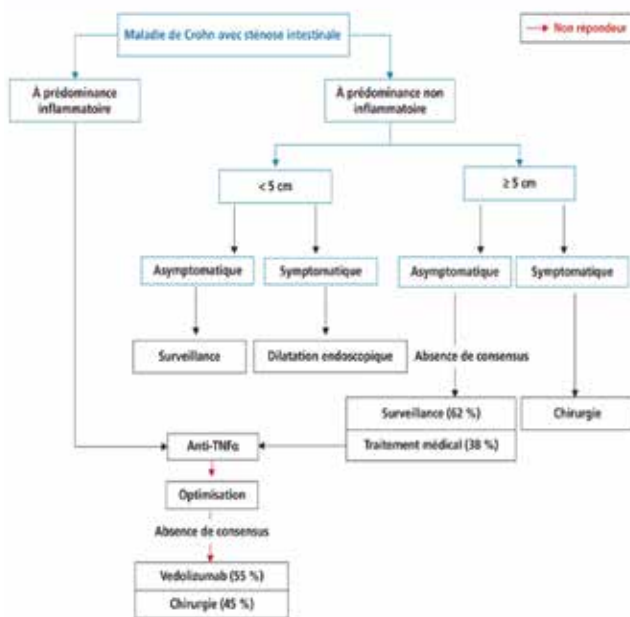


Figure 5 : Prise en charge de l'iléite crohnienne sténosante

La résection iléocaecale ; peut être une alternative thérapeutique en cas d'échec des anti tnf ou la non disponibilité d'autres anti tnf ou classes thérapeutiques.

**D) Prise en charge de l'iléite crohnienne récidivante post-opératoire :**

Les récurrence endoscopiques à 1 an surviennent dans 80-90% des cas. L'intensité de cette récurrence prédit la récurrence clinique.

Le dépistage de cette récurrence se fait par une coloscopie 6 mois à 1 an après chirurgie et son évaluation par le score endoscopique de Rutgeerts

( Tableau I) [1] .

Le score de Rutgeerts :

Stade	Lésions	Risque de récurrence à 3 ans
Stade I0	Absence de lésion	<10%
Stade I1	Pas plus de 5 ulcérations iléales aphtoides en muqueuse saine	<10%
Stade I2	5 ulcérations aphtoides avec muqueuse intercalaire normale ou ulcération plus large ou limitée à l'anastomose (sur moins d'1cm de longueur)	<15%
Stade I3	Iléite diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire	>40%
Stade I4	Iléite diffuse avec ulcérations creusantes et/ou sténose	>90%

Tableau I : Score endoscopique de Rutgeerts

Le choix du traitement se fait en fonction du score de Rutgeerts et facteurs péjoratifs (voir ci-dessus) et facteurs prédictifs de récurrence qui sont :

- Tabac
  - Absence de traitement préventif post opératoire
  - 2<sup>e</sup> chirurgie ( une appendicectomie= 1<sup>ère</sup> chirurgie )
  - Phénotype pénétrant au moment de la chirurgie
  - Manifestations ano-périnéales
  - Résection étendue (colectomie sub totale, grêle > 1m)
  - A l'histologie: granulomes et /ou plexite myentérique.
- Ainsi le schéma (ci-dessous : Fi) explique la prise en charge post-opératoire :

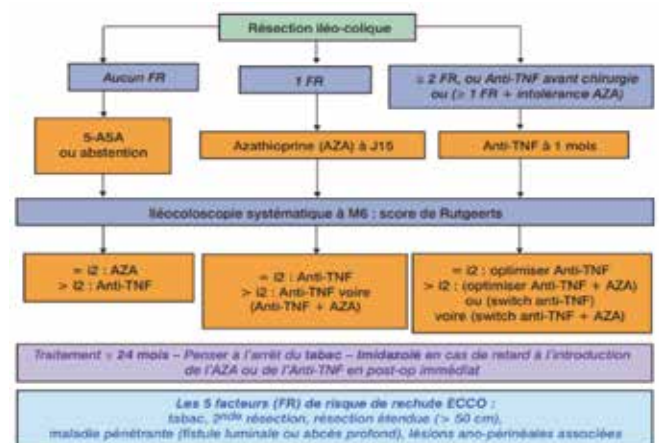


Figure 6 : Prise en charge de la maladie de crohn post-opératoire

**CONCLUSION**

La prise en charge de la maladie de crohn iléale dépend de son phénotype ; du degré d'activité ; du type inflammatoire ou sténosant et la récurrence post-opératoire tout en tenant compte de la réponse aux 1 ers traitements et à la présence de facteurs péjoratifs de la maladie.

**RÉFÉRENCES :**

[1] Management of crohn's disease . ECCO 2016.  
 [2] Conseil de pratique : Indications et suivi des corticoïdes GETAID 2014.  
 [3] Algorithmes de prise en charge de la maladie de crohn en 2016 : Consensus national Français. Journal Hépatogastro et oncologie digestive volume 23 Numéro7 2016  
 [4] Dosage pharmacologique des anti-tnf : Quand ? Comment ? CREGG 2015.

## PRISE EN CHARGE DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE MÉTASTATIQUE

Zouhour Samlani, Soukaina El Yazal

service d'hépatologie et gastro-entérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

### INTRODUCTION :

Le cancer gastrique est défini comme une tumeur dont le centre est situé à plus de 2 cm au dessous de la jonction oeso-gastrique et qui doit être distinguée des cancers du cardia. L'adénocarcinome représente plus de 90% des cancers de l'estomac, Il constitue un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. Il représente l'un des cancers les plus fréquents. Il occupe le 4ème cancer chez l'homme et le 5ème chez la femme et il est responsable d'une mortalité importante ; il est la 3ème cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 5ème chez la femme. Ceci est dû, d'une part, à son diagnostic tardif à des stades souvent exposant à un taux de curabilité faible (ne dépassant pas la moitié des cas), et d'autre part, à un taux de récurrence élevé malgré un traitement curatif, entraînant par conséquent émergence des formes métastatiques, dont La survie relative à 5 ans n'atteint pas 2% [1]. Les autres types histologiques (lymphome, tumeur stromale, tumeur endocrines) sont rares, et ils ne seront pas traités dans cet article.

Le traitement de l'adénocarcinome gastrique dans sa forme métastatique doit être toujours discuté en RCP, et est basé essentiellement sur la chimiothérapie palliative. La chirurgie peut être discutée pour la résection des métastases notamment hépatiques dans des indications bien déterminées. Elle peut réaliser, ainsi que le traitement endoscopique, le traitement de recours lors de survenue de complications.

### LA CHIMIOTHÉRAPIE :

La chimiothérapie dédiée aux formes métastatiques est une chimiothérapie palliative. Il existe différents protocoles dont le choix est basé sur la présence d'une surexpression de HER2, et en fonction de l'âge, des comorbidités et de l'état général.

Avant le début de la chimiothérapie, les recommanda

tions proposent la réalisation de certains biomarqueurs :

- Une immunohistochimie et / ou une hybridation in situ (fluorescence) doivent être réalisées pour évaluer respectivement l'expression de la protéine HER2 et son amplification génique, dans le but de sélectionner les patients atteints d'une maladie métastatique pour un traitement par un schéma thérapeutique contenant du trastuzumab (recommandation grade A [2A]).

- Le génotypage du polypeptide A1 (UGT1A1) de la famille de l'UDP glucuronosyltransférase 1 reste une option, et il est recommandé de le réaliser chez les patients suspects d'un déficit en UGT1A1 ou chez les patients recevant une dose d'irinotécan supérieure à 180 mg / m<sup>2</sup> par administration (recommandation grade C).

Certaines études japonaises [3B, 4C] ont rapporté que les génotypes homozygotes UGT1A1 \* 6 ou \* 28 augmentaient l'incidence de neutropénie sévère mais non de diarrhée. Cheng et al. ont vérifié l'association entre les allèles UGT1A1 \* 6 / \* 6 et la neutropénie grave parmi les populations asiatiques dans une méta-analyse [5D]. Ainsi, chez les patients connus pour posséder un tel fond génétique, la réduction de la dose d'irinotécan est fortement recommandée.

En première intention, pour les malades exprimant fortement HER2 en immuno-histochimie (IHC 3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC 2+), il est recommandé d'utiliser l'association de 5 fluoro-uracile (5FU) (ou capecitabine), cisplatine et trastuzumab (inhibiteur de HER2) (recommandation grade B) [6]. Elle a approuvé une augmentation de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule [7]. Compte tenu la cardiotoxicité de la trastuzumab, Il est recommandé de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échographie ou scintigraphie tous les 3 mois. Ces recommandations sont similaires à celles asiatiques.

La cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine, comme option thérapeutique, en association avec trastuzumab sans preuve formelle d'une efficacité identique dans certaines études [6,8], cependant d'autres études asiatiques confirment que ces deux molécules ont une efficacité similaires [9,10]. Il paraît que, en Asie, l'oxaliplatine, en raison de son profil de sécurité favorable et de sa facilité d'administration. Aucune supériorité n'a été démontré de Pertuzumab associé à la trastuzumab et à la chimiothérapie [11], ni de lapatinib (inhibiteur tyrosine kinase anti HER 1 et HER2) en association avec la chimiothérapie en première ou en deuxième ligne de traitement [12].

En cas de l'absence d'expression de HER2, la chimiothérapie de référence comporte épirubicine cisplatine et 5FU continu : protocole ECF (recommandation grade A) [6]. Différents autres protocoles peuvent également être proposés à base d'oxaliplatine remplaçant la cisplatine (protocole EOX) (recommandation grade B) ou à base de capécitabine remplaçant le 5FU (protocole ECX) [13]. Le protocole DCF (association entre docétaxel, cisplatine et 5FU) a eu l'AMM en Europe dans cette indication, il doit être réservé aux patients en bon état général (recommandation grade B). 5FU-cisplatine (recommandation grade B), LV5FU2-cisplatine, capécitabine cisplatine, oxaliplatine 5FU sont également des associations possibles [14,15]. Dans une étude de son efficacité, le protocole FOLIRI (recommandation grade B), a objectivé une supériorité à la LV5FU2-cisplatine dans un essai randomisé phase III, et sans aucune différences dans d'autres études randomisées, avec une qualité de vie moins détériorée pendant la chimiothérapie [16,17,18].

La particularité de cette chimiothérapie chez les sujets âgés : il est recommandé de réaliser une mono-chimiothérapie à base de fluoropyrimidine chez les patients fragiles, et une bichimiothérapie basée sur fluoropyrimidine et platine (recommandation grade B) [A].

En deuxième ligne thérapeutique, les recommandations françaises proposent le docétaxel en monothérapie, qui a montré une amélioration de la survie globale significative par rapport aux soins de support seul (recommandation grade B) [19]. L'irinotecan monothérapie peut également être proposée (recommandation grade B) [20]. Ramucirumab (antiangiogénique), en monothérapie (recommandation grade B) ou en association avec paclitaxel, a également amélioré la survie [21]. Alors que le bevacizumab anti EGFR et l'inhibiteur de c-MET n'ont montré

aucun bénéfice [22, 23, 24]. Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne.

Les recommandations asiatiques se basent également sur un taxane (docétaxel, paclitaxel), ou l'irinotecan ou le ramucirumab en monothérapie ou en association avec le paclitaxel chez les patients présentant un PS (performance status) (recommandation grade A) [2].

En 3<sup>ème</sup> ligne, Le nivolumab, le pembrolizumab ou la trifuridine / tipiracil (FTD / TPI, TAS-102) doivent être considérés comme un traitement de troisième intention ou plus, s'ils sont approuvés[2]. L'étude asiatique ATTRACTION 02 a montré que l'utilisation du nivolumab a permis une amélioration de la survie par rapport au placebo chez les patients ayant une tumeur qui progresse après deux cures de chimiothérapie [25]. L'irinotecan ou un taxane (s'ils ne sont pas utilisés dans les lignes précédentes) sont également des options pour le traitement de troisième ligne ou de ligne supplémentaire (grade C) [2]. Apatinib peut également être envisagé, mais uniquement en Chine [recommandation grade A] [2].

## LA CHIRURGIE :

En cas de tumeur primitive symptomatique (dysphagie, hémorragie, perforation), chez les patients en bon état général, La gastrectomie, si elle est techniquement possible, est le traitement le plus efficace et est préférable aux dérivations [26].

En cas de contre indication opératoire, on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les sténoses.

Pour améliorer le statut nutritionnel des patients atteints de cancer gastrique métastatique, La jéjunostomie d'alimentation doit être préférable à l'alimentation entérale [6].

La résection des métastases hépatiques et de la tumeur primitive, si elle est en place, doit être discutée au cas par cas, et ceci en fonction des possibilités techniques chirurgicales, du bilan de ces lésions et de l'état général du patient [6]. Elle ne doit être proposée que si :

- les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle sera complète
- la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité) (recommandation grade C) [6,27].

Les experts recommandent une résection des métastases ovariennes chaque fois que gastrectomie peut être réalisée.



En cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal inférieur à 7, la résection de la carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est une possibilité thérapeutique. Cependant, elle ne peut être recommandée en dehors du contexte de la recherche clinique et est réservée aux centres experts [2,28].

## TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Le traitement endoscopique peut être proposé, autant que soins palliatif, pour améliorer la qualité de vie de ces patients. Pour les tumeurs sténosantes envahissant le cardia ou l'orifice antropylorique, la mise en place d'une prothèse métallique expansive est une méthode thérapeutique permettant d'enlever l'obstacle et d'améliorer l'état nutritionnel. La sclérose, le plasma argon ou l'application de poudre hémostatique peuvent être également utilisées pour les tumeurs hémorragiques surtout en cas de contre indications à un traitement chirurgical hémostatique.

## LA RADIOTHÉRAPIE

Chez les patients présentant une maladie symptomatique localement avancée ou récurrente, la radiothérapie hypofractionnée est un traitement efficace et bien toléré pouvant pallier un saignement, des symptômes obstructifs ou une douleur (recommandation grade B) [2].

## SURVEILLANCE

Aucune recommandation n'est de mise pour la surveillance après un traitement palliatif. Un suivi doit s'adapter aux signes cliniques.

## CONCLUSION :

Le traitement de du cancer gastrique métastatique est basé essentiellement sur la chimiothérapie systémique qui a pour objectif d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie de ces patients. La chirurgie des métastases a des indications très limitées. Les formes symptomatiques ou compliquées sont l'apanage d'un traitement endoscopique ou chirurgical.

## RÉFÉRENCES :

1- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Journal of Medical Genetics* 2010;47(7):436-44  
 2- K.Muro, E.Van Cutsem, Y.Narita et al. Pan-asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer : a

3- Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H et al. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(4): 477-482.

4- Satoh T, Ura T, Yamada Y et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1\*28 and/or UGT1A1\*6 polymorphisms. *Cancer Sci* 2011; 102(10): 1868-1873.

5- Cheng L, Li M, Hu J et al. UGT1A1\*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73(3): 551-560

6- Cancer de l'estomac, Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre 2, mise à jour 06/06/2018.

7- Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A, et coll. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 376(9742):687-97

8- Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, Wang J, Xu N, Cheng Y, Bai Y, Liu W, Wang L, Shen L. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG 1001) : a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016 ;16 :68

9- Ryu M-H, Park YI, Chung I-J et al. Phase III trial of s-1 plus oxaliplatin (SOX) vs s-1 plus cisplatin (SP) combination chemotherapy for firstline treatment of advanced gastric cancer (AGC): SOPP study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15); 4015-4015.

10- Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 141-148

11- Shah MA et al , HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2558-2567

12- Hecht JR et al, Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 10;34(5):443-51

13- Cunningham D et al, Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer, *N Engl J Med* 2008; 358:36-46

14- Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliveira J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1263-9

15- Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clave

- ro-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15: 765-9
- 16- Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-28 JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS; *annals of oncology* 2019; 30: 19-33
- 17- Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A et al. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009 ;10:1063-9
- 18- Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7
- 19- Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86
- 20- Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as secondline chemotherapy in gastric cancer- A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14
- 21- Wilke H, K Muro, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35
- 22- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-76
- 23- Lordick F, Kang YK, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-99
- 24- Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2 negative, MET positive Gastroesophageal adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;5:620-7
- 25- Boku N, Kang Y, Satoh T, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen J, Muro K, Kang WK, Yoshikawa T, Oh SC, Tamura T, Lee K, Chen L. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer : Updated results and subset analysis by PD1-L1 expression. *ESMO 2017 abs 6170*
- 26- Mariette C, Bruyere E, Messager M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma : which patients will benefit from surgery ? *Ann Surg Oncol* 2013 ;20 :1240-9
- 27- Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515
- 28- Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Montori G, Ansaloni L. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:911-9

# MAUX DE VENTRE

Ballonnements - Spasmes - Troubles du transit



## QUAND LA DOULEUR ATTAQUE



**MeteoSpasmyl®**  
Citrate d'alvérine • Siméticone

**NOM DE LA SPECIALITE :** METEOSPASYL, capsule molle. **DENOMINATION COMMUNE :** Citrate d'alvérine et Siméticone. **CLASSE PHARMACOLOGIQUE OU THERAPEUTIQUE :** ANTISPASMODIQUE MUSCULOTROPE / ANTIPLATULENT. **FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) ET PRESENTATION(S) :** Capsule molle, boîte de 20, capsule molle de forme oblongue de taille 6, de couleur blanc opaque brillant, renfermant une suspension blanchâtre épaisse. **COMPOSITION :** Principe actif: Citrate d'alvérine 60mg et Siméticone 300 mg. **Excipients :** Gélatine, Glycérol et Doixide de titane...qs pour une capsule entière de 613.00 mg. **Liste des excipients à effet notoire :** Sans objet. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : ANTISPASMODIQUE MUSCULOTROPE / ANTIPLATULENT Code ATC : A03AX08 - Autre médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux Le citrate d'alvérine est un anti-spasmodique musculotrope. La siméticone est une substance physiologiquement inerte et qui n'a donc pas d'activité pharmacologique. Elle agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition. **EFFETS SECONDAIRES :** Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), très rare ( $<1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hépatobiliaires** Très rare : Atteinte hépatique cytolytique (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi). **Investigation** Fréquence indéterminée : Augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquence indéterminée : Angioedème, éruption cutanée, urticaire, prurit. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type anaphylactique, choc anaphylactique. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquence indéterminée : Vertige. **Affections du système nerveux** Fréquence indéterminée : Céphalée. **Affections gastro-intestinales** Fréquence indéterminée : Nausée. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. **PHENOMENES TOXIQUES OU D'INTOLERANCE POSSIBLES ET EVENTUELS :** Surdosage Des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée. **POSOLOGIE USUELLE, VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION :** Voie orale. **RESERVE A L'ADULTE.** 1 capsule 2 à 3 fois par jour au début des repas ou au moment des douleurs. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** **Fonction hépatique :** Des augmentations des ALAT (Alanine Aminotransférase) et ASAT (Aspartate Aminotransférase)  $>$  à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvérine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (Cf. effets indésirables). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques  $>$  3 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvérine/siméticone. **Fécondité, grossesse et allaitement :** **Grossesse :** **Grossesse** Siméticone : Aucun effet n'est attendu au cours de la grossesse avec la prise de siméticone en raison d'une exposition systémique négligeable. Alvérine : Il n'y a pas de données exhaustives de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'alvérine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser METEOSPASYL pendant la grossesse. **Allaitement** Aucun effet de la siméticone pris au cours de l'allaitement n'est attendu en raison d'une exposition systémique négligeable. Il n'existe aucune donnée sur le passage de l'alvérine dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation de METEOSPASYL, capsule molle est à éviter pendant l'allaitement. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. **DESIGNATION DES TABLEAUX EVENTUELS :** Médicament non soumis à prescription médicale. **CODE/DATE DE REVISION :** ML.03.2017. Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca. Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53.

CP/FZK/METEO/AP1/0919/H20



## MÉTASTASE DUODÉNALE D'UN MÉLANOME PLANTAIRE : À PROPOS D'UN CAS.

Z. Bouhnoun (1), M. Figuigui (1), H. Abid (1), N. Lahmidani (1), M. El Yousfi (1), N. Aqodad (1),  
D. Benajah (1), A. Ibrahim (1), M. El Abkari (1)  
N. Acharfi (2), K. Oualla (2), Z. Benbrahim (2), S. Arifi (2), N. Mellas (2)  
K. El Boukhari (3), S. Eddahouki (3), H. Bay bay (3), S. Elloudi (3), FZ. Mernissi (3)

Service de d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc.(1)

Service d'oncologie médicale, CHU Hassan II, Fès, Maroc (2)

Service de dermatologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc (3)

Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohamed ben Abdallah de Fès.

### Résumé

*Les métastases gastro-intestinales des mélanomes malins ne sont pas rares mais provoquent peu de symptômes cliniques non spécifiques retardant le diagnostic. Leur pronostic est médiocre et le résultat de la chimiothérapie adjuvante, ainsi que la chirurgie, ne sont pas encourageants. Nous rapportons à travers cet article le cas d'une femme de 86 ans sans antécédents pathologiques chez qui une métastase duodénale a été découverte lors du bilan d'extension d'un mélanome plantaire.*

### INTRODUCTION :

Le mélanome malin est une affection qui est devenue de plus en plus fréquente au Maroc. C'est le type le plus redoutable de cancer de la peau du fait de son pronostic défavorable. Il représente l'une des tumeurs malignes les plus pourvoyeuses de métastase au niveau du tractus gastro-intestinal [1], ces métastases peuvent être présentes aussi bien au moment du diagnostic primaire ou plusieurs années plus tard. Les symptômes sont généralement identiques à ceux causés par d'autres tumeurs gastro-intestinales. Nous rapportons le cas d'un mélanome malin plantaire métastatique au niveau duodénal.

### OBSERVATION:

Une patiente de 86 ans, résidente au sud du Maroc en milieu rural, sans antécédents pathologiques, présentait depuis 2 ans une tuméfaction inguinale droite augmentant progressivement de taille et devenant douloureuse

pour laquelle elle a bénéficié d'une exérèse chirurgicale avec étude histologique revenant en faveur d'un processus tumoral malin indifférencié. Par ailleurs, la patiente rapportait une lésion pigmentée de la plante du pied droit asymptomatique évoluant depuis 4 ans dans un contexte d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré sans autres signes associés digestifs ou extradiigestifs. À l'examen physique, le phototype était de type V. Au niveau du talon du pied droit, on notait la présence d'une macule pigmentée noire mal limitée de contours irréguliers (Figure 1 et 2), associée à deux tuméfactions l'une au niveau inguinale droite et la deuxième au niveau du creux poplité droit faisant respectivement 5 cm et 3 cm de grand axe qui sont ovalaires, indurées, fixes par rapport au plan profond, douloureuses à la palpation, surmontées d'un réseau veineux. Sur le plan général la patiente avait un OMS à 2. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.



Figure 1 et 2 : mélanome plantaire

Le bilan biologique révélait une anémie (Hémoglobine à 9 g/dl ) hypochrome microcytaire.

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne , réalisée dans le cadre du bilan d'extension, objectivait un épaissement hémicirconférentiel, irrégulier et asymétrique. L' épaissement était aux dépens de la paroi interne du 2ème Duodénum arrivant à 40 mm, faiblement

rehaussé après contraste, nécrosé par endroit et présentant un développement exophytique au contact de la vésicule biliaire et les éléments vasculaires (tronc porte et la veine cave inférieure) sans perte de liseré graisseux de séparation. (Figure 3et 4). Par ailleurs le scanner thoracique objectivait des lésions du parenchyme pulmonaire d'allures secondaires.

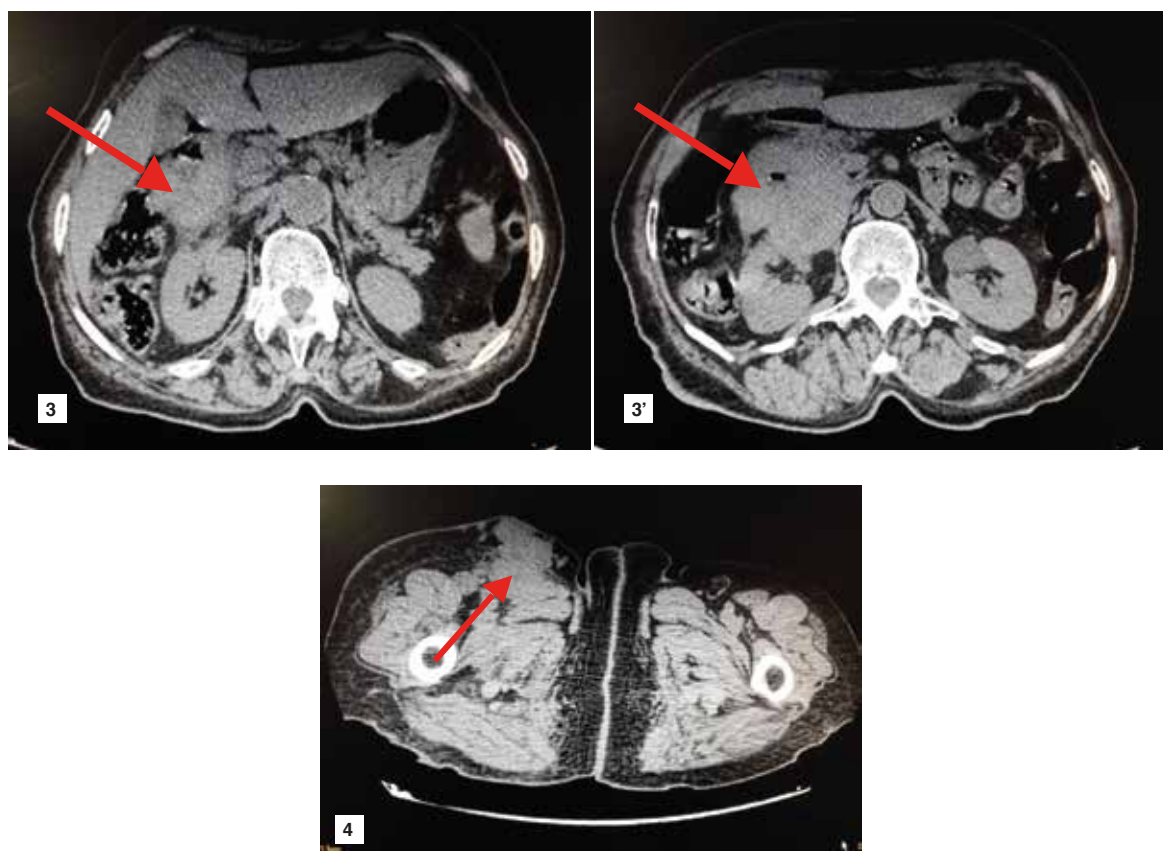


Figure 3 et 3' : épaissement irrégulier et asymétrique aux dépens de la paroi interne D2 arrivant à 40 mm.

Figure 4 : Localisations secondaires ganglionnaires inguinales et iliaques externes droites.

Une endoscopie gastro-intestinale supérieure a révélé un processus ulcéro-bourgeonnant au niveau du duodénum

étendu jusqu'au D2, d'aspect noirâtre par endroit, circonférentiel, saignant facilement, sans anomalies œsophagienne ou gastroduodénale. (Figures 5, 6 et 7)



Figure 5, 6 et 7 : Image endoscopique : Processus ulcéro-bourgeonnant au centre noirâtre circonférentiel saignant facilement au contact au niveau du duodénum

Les biopsies duodénales ont montré une muqueuse duodénale, siège d'une prolifération tumorale faite de cellules disposées en nappes diffuses, dotées de cytoplasme abondant éosinophile et chargées parfois de pigments noirâtres. Le noyau est hyperchromatique, atypique et anisocaryotique avec un nucléole proéminent et éosinophile. Le stroma tumoral est fibro-inflammatoire. Le complément immuno-histochimique a révélé la présence de cellules tumorales exprimant de façon intense et diffuse les anticorps anti MelanA et anti-HMB45 mais n'exprimant pas l'anticorps anti-CK : cet aspect histologique est compatible avec une localisation secondaire duodénale d'un mélanome.

Le bilan préthérapeutique a objectivé une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection à 25%.

Le dossier de la patiente était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et la prise en charge était limitée aux soins palliatifs, vu que la patiente est non opérable et la tumeur est non résécable.

## DISCUSSION:

Le mélanome malin, qui est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes, représente 3% de tous les cancers cutanés primaires et il est responsable de deux tiers de tous les décès attribués aux cancers de la peau. [1]

Au Maroc, le taux annuel moyen de mélanome cutané est de l'ordre de 4 à 7,3 cas par an selon les différentes séries avec une nette augmentation de son incidence au cours des dernières années [2,3,4,5]. Malgré un ensoleillement intense en Afrique du Sud, ce pays enregistre des taux plus faibles à l'ordre de 0,5 et 1,8 cas par an ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations [5,6]. Alors que les taux annuels moyens les plus élevés sont enregistrés dans les zones à proximité de l'Equateur (Australie, Nouvelle Zélande) avec une incidence de mélanome de 40 à 50 cas pour 100.000 habitants par an [7].

Les sites métastatiques les plus fréquents du mélanome cutané sont les poumons, le foie et l'encéphale. [8] Les métastases intestinales sont plus rares, cependant l'intestin grêle représente le site métastatique le plus fréquent. Par ailleurs, les trois cancers communément associés à des métastases au niveau du tractus gastro-intestinal comprennent les mélanomes malins, le cancer du poumon et le cancer du sein. [9]

Les métastases gastro-intestinales de mélanomes malins ne sont pas rares mais provoquent rarement des symptômes qui sont spécifiques : dysphagie, douleurs abdominales, perte de poids, hémorragies digestives occasionnelles et syndrome occlusif. [10]

Bien que moins de 9% des patients atteints de mélanome sont diagnostiqués avec des métastases gastro-intestinales en cours de vie, des études ont montré qu'à l'autopsie, les dépôts métastatiques dans l'intestin sont plus fréquemment retrouvés. [11]

Ainsi, on peut déduire que la fréquence des métastases gastro-intestinale d'un mélanome est sous estimée chose qui peut être expliquée par la pauvreté des symptômes digestifs qu'elles entraînent d'une part et la localisation intestinale préférentielle d'une autre part.

L'intestin grêle représente la localisation la plus fréquente des métastases des mélanomes au niveau du tube digestif [12]. La localisation gastrique et duodénale est moins souvent impliquée [13]. La répartition de la fréquence des métastases au niveau du tube digestif est la suivante : intestin grêle (58%), estomac (26 %), côlon (22%) , duodénum (12%), rectum (5%), œsophage (4%). Les sites métastatiques duodénaux préférentiels sont la région péri-ampullaire et l'ampoule de Watter. [14,15]

Il est important de distinguer entre un mélanome primitif de la muqueuse gastro-intestinale et mélanome métastatique. Les critères pour le diagnostic du mélanome intestinal primaire incluent : l'absence de lésion mélanocytaire

cutanée ou muqueuse concomitante, l'absence de métastases extra-intestinales du mélanome et la présence de lésions intra-muqueuses dans l'intestin adjacent [11].

Le diagnostic clinique est souvent facile, devant une histoire bien connue de la tumeur primaire, mais cette dernière peut rester longtemps inconnue et responsable de métastases comme le cas de notre patiente. Ainsi, il faut toujours évoquer le diagnostic de métastases gastro-intestinales même devant des symptômes non spécifiques chez les patients qui ont une histoire à distance des tumeurs cutanées. [9, 11,]. La durée moyenne entre le diagnostic de mélanome et de symptôme non spécifique de métastase gastro-intestinale est 4 ans dans la plupart des études. [9]. Chez notre patiente, plusieurs arguments étiopathogéniques nous orientent vers l'origine secondaire du processus duodénale notamment le naevus cutané préexistant, son aspect étalé, la localisation plantaire, les traumatismes à répétition et l'existence de localisation inguinale secondaire.

Les lésions endoscopiques des métastases gastro-intestinales d'un mélanome sont le plus souvent multiples, elles peuvent être classées en trois types: nodules mélanotiques ulcérés au centre en "cible", une masse sous-muqueuse avec des ulcérations en « œil de bœuf » ou un processus bourgeonnant avec mélanose comme le cas chez notre patiente [1,11,17,18]

Les métastases de mélanome sont de localisations multiples, justifiant une analyse minutieuse. Elles sont volontiers hypervascularisées, d'où la nécessité de réaliser des scanners triphasiques comportant un temps artériel à l'étage thoracique, abdominal et pelvien, pour augmenter leurs fiabilités. Les métastases, riches en mélanine, ont une sémiologie IRM évocatrice (hypersignal T1 et hyposignal en T2), qui peut également être liée aux remaniements hémorragiques.

La sensibilité du scanner, cependant, est seulement de 60 à 70% dans la détection des métastases [19, 20] Par conséquent, si l'examen est négatif chez un patient porteur de mélanome cutané avec des signes et des symptômes gastro-intestinaux, les métastases ne pourront être exclues et d'autres études seront nécessaires. [21, 1]

Les mélanomes non métastatiques sont de bon pronostic avec une survie relative de plus de 90 % à 5 ans. Pour les formes métastatiques, peu de traitements jusqu'à présent avaient fait preuve d'efficacité et la survie à 5 ans était estimée à 15 %. [8].

De nouvelles techniques et molécules thérapeutiques ont été développées ces dernières années pour ces formes



métastatiques avec un bénéfice significatif sur la survie des patients. [8]

La résection chirurgicale des métastases digestives doit être réalisée autant que possible même si la résection est incomplète. En effet, les résultats d'une revue rétrospective de 124 patients qui avaient un mélanome avec des métastases gastro-intestinales, ont montré que la survie médiane pour ceux qui ont subi une résection du tractus gastro-intestinal était de 48,9 mois contre 5,7 mois par rapport à ceux qui ont subi des soins palliatifs. [22,23,24]

La chimiothérapie systémique a été utilisée comme une modalité de traitement. Cependant, les patients peuvent présenter des complications graves, telles que l'immunodépression [25,8]. Quant à la radiothérapie, le mélanome est historiquement considéré comme une tumeur radiorésistante. La radiothérapie a été utilisée comme traitement adjuvant après résection avec des résultats prometteurs, mais une enquête plus approfondie serait nécessaire. [9]

La prise en charge du mélanome métastatique est donc en pleine mutation, marquée par des approches thérapeutiques innovantes. Néanmoins, celles-ci soulèvent auprès des professionnels de santé des interrogations quant à leur utilisation et leur place dans la stratégie thérapeutique. [8]

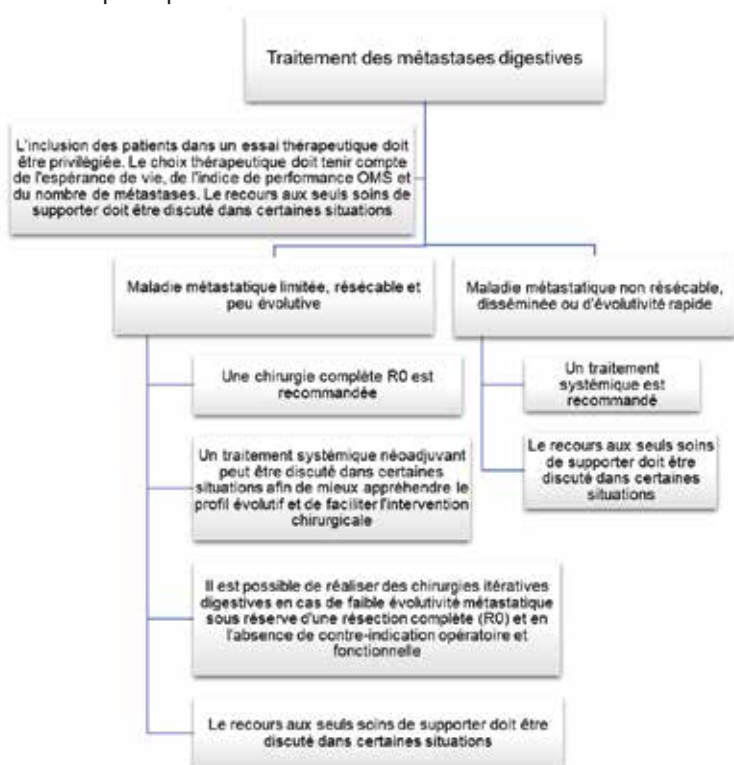


Figure 8 : Arbre décisionnel du traitement des métastases digestives d'un mélanome [8]

## CONCLUSION:

Les symptômes digestifs d'un mélanome cutané sont variables voire absents, et doivent faire objet d'explorations morphologiques à la recherche d'une métastase gastro-intestinale. Cependant, le dépistage systématiques de ces métastases n'est pas encore indiqué, mais devrait être envisagé dans les études prospectives évaluant le traitement adjuvant.

## BIBLIOGRAPHIE:

- 1-McDermott, V.G., Low, V.H., Keogan, M.T., et al. (1996) Malignant Melanoma Metastatic to the Gastrointestinal Tract. American Journal of Roentgenology, 4, 809-813. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.166.4.8610555>
- 2-S. El Mesbahi, K. Zhouhair, T. El Ouzzani et al. Mélanome malin à casablanca : une tumeur à ne pas méconnaître ; Service de dermatologie vénérologie. CHU Ibn Rochd- Casablanca. Journal du praticien 2005 ; tome XIV supplément: 21.
- 3-L. Benzekri, R. Chraïbi, J. Bouhlab, H. Chraïbi, K. Senouci, M. Ait ourghroul, B. Hassam. es cancers cutanés à Rabat ; Service de dermatologie CHU Ibn Sina Rabat. Journal du praticien 2005 ; tome XIV supplément : 202-206
- 4-F. Bennouna Biaz, M. Ait Ourghroui, Habib-Dine et al. Le mélanome au Maroc. Les nouvelles dermatologiques 1998; 17 (2) : 56-59.
- 5- A. LAKRAICHI, B. BELAABIDIA, Mr. S. AMAL et all. Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région de Marrakech. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH. THESE N° 70. page 27
- 6- Jean-Jaques Grob et Marie-Alette Richard. Epidémiologie et prévention du mélanome.
- 7- Jean-luc Bulliard, Brian Cox. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site 1969-1993. International Journal of Epidemiology 2000; 29: 416-423.
- 8- Mélanome cutané métastatique. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'Inca, Boulogne-Billancourt, septembre 2013.
- 9- Dr. Showkat Bashir, 2150 Pennsylvania Ave, NW Suite 3-201 Washington, DC 20037, USA. Journal of Digestive Endoscopy. Vol 6 | Issue 1 | January-March 2015. Page 11. DOI:10.4103/0976-5042.155233
- 10- Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Curr Opin Oncol 2000;12:181-185.

- 11- Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3427\_33.
- 12- Telerman, A., Gérard, B., Van der Heule, B., et al. (1985) Gastrointestinal Metastasis from Extra Abdominal Tumor. *Endoscopy*, 17, 99-101. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1018470>
- 13- Oda, H.K., Yamao, T.S., Ono, H.G., et al. (2001) Metastatic Tumor to the Stomach: Analysis of 54 Patients Diagnosed at Endoscopy and 347 Autopsy Cases. *Endoscopy*, 33, 507-510. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-14960>.
- 14- Geboes, K., de Jaeger, E., Rutgeerts, P., et al. (1988) Symptomatic Gastrointestinal Metastases from Malignant Melanoma: Clinical Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10, 64-70. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-198802000-00014>
- 15- DasGupta TK, Brasfield RD. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1964;88:969-973.
- 16- Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH et al. Malignant melanoma: Patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, and clinical relevance. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2392-400
- 17- Katherine Wong, MD1\*, Sam W. Serafi . CASE REPORT Melanoma with gastric metastases *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2016, 6: 31972 - <http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v6.31972>
- 18- KEELY R. PARISIAN,\* JOEL E. MCFARLAND et al . *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2008. Metastatic Malignant Melanoma of the Gastrointestinal Tract.
- 19- SCHWARTZ A, SCHEFFLER M, GINESTE J-C, SARIC J. Métastase du grêle d'un mélanome malin. *Presse Med*. 2010 ; 39 : 1344–1345.
- 20- PRAKOSO E, SELBY WS. Capsule endoscopy in patients with malignant melanoma. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1204-8
- 21- HOLDER JR. WD, WHITE JR. RL, ZUGER JH, EASTON JR. EJ, GREENE FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg*. 1998 May; 227(5): 764–771.
- 22- Al-Sheneber IF, Meterissian SH, Loutfi A, Watters AK, Shibata HR. Small-bowel resection for metastatic melanoma. *Can J Surg* 1996;39:199–203.
- 23- Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996;131:975–80.
- 24- Jorge E, Harvey HA, Simmonds MA, Lipton A, Joehl R.J. Symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1984;199:328–31
- 25- 11. S. HODI F, SJ. O'DAY , D.F. McDERMOTT , R.W. WEBER, J.A. SOSMAN and al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma *N Engl J Med* 2010; 363 : 1-13.

## ASTHME APPARU SOUS HUMIRA

N. El Khabiz, FZ. Moumayaz, Pr I. Benelbaghdadi, Pr Fz Ajana

Service de gastroentérologie et hépatologie Médecine C CHU Avicenne Rabat

### Résumé

*L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF $\alpha$ , dont l'usage est fréquent dans les pathologies inflammatoires chroniques comme les maladies inflammatoires intestinales. La tolérance générale des anti-TNF $\alpha$  est bonne mais l'utilisation de ces thérapeutiques a révélé ces dernières années des effets indésirables importants en particulier la tuberculose. Une atteinte pulmonaire dans ces contextes est parfois rencontrée, en lien avec une manifestation extra-intestinale de la maladie, ou secondaire aux thérapeutiques utilisées comme les anti-TNF $\alpha$ .*

*Un patient de 54 ans, présentant une maladie de crohn iléo-coecale corticodépendante, a présenté une dyspnée d'évolution progressive, associée à une toux, après introduction d'un traitement par adalimumab. L'imagerie thoracique était en faveur d'une pathologie interstitielle, et l'analyse fonctionnelle a permis un diagnostic d'asthme secondaire à l'Humira. Les symptômes se sont amendés quelques mois après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ , et une disparition quasi-complète des anomalies fonctionnelles a été ensuite observée, après recours à une corticothérapie.*

*Il s'agit à notre connaissance du deuxième cas clinique d'asthme prouvée, secondaire à un traitement anti-TNF- $\alpha$  par adalimumab, avec régression de la symptomatologie à l'arrêt du traitement, et après utilisation d'une corticothérapie. Les cliniciens utilisant ce traitement doivent être au fait de cette possible complication de ce traitement.*

### INTRODUCTION :

Les anti-tumor necrosis factor (TNF) sont désormais largement utilisés dans de nombreuses pathologies inflammatoires (rhumatismes inflammatoires, maladie de Crohn, psoriasis), le TNF jouant un rôle majeur dans le processus inflammatoire. Néanmoins, ces thérapeutiques immunosuppressives comportent un risque infectieux majeur, avec notamment au plan pulmonaire de nombreux cas de réactivations tuberculeuses. Toutefois, à côté des complications infectieuses, quelques cas d'effets secondaires communs à tous ces traitements « biologiques » à type d'angio-œdèmes, des bronchospasmes et des rares cas d'asthme décrites lors de l'administration du médicament.

### OBSERVATION:

Un homme de 54 ans, tabagique chronique sevré il y a 25 ans, sans antécédent personnel d'asthme ; suivi depuis 2006 pour maladie de crohn iléo-coecale sténosante et fistulisante, corticodépendante, non répondeur primaire à l'Infliximab (Remicade), ayant bénéficié en 2016 d'une résection iléo-coecale suite à un Syndrome sub-occlusif secondaire à une sténose de la DAI de 06cm avec deux trajets fistuleux entéro-entérales, le contrôle endoscopique post opératoire a objectivé une récurrence

de la maladie au niveau de l'anastomose classée Rutgeertz I3, nécessitant la mise du patient sous Adalimumab (Humira 40mg) : 160mg à S0, 80mg à S2 puis 40mg toutes les deux semaines. La réponse digestive a été rapidement efficace, cependant après un mois du début de traitement (3<sup>ème</sup> cure), elle commençait à présenter une toux sèche quinteuse associée à une dyspnée inhabituelle. Ces symptômes évocateurs d'hyperréactivité bronchique s'aggravèrent progressivement, et la sévérité de la situation imposa la réalisation d'une fenêtre thérapeutique et la réalisation d'un bilan étiologique. Le bilan infectieux (recherche de BK dans les crachats, IDR à la tuberculine) a éliminé une origine infectieuse. Le bilan radiologique (Rx de poumon et TDM thoracique haute résolution) a exclu une atteinte parenchymateuse secondaire à la maladie de crohn. On a complété par une Pléthysmographie avec une DLCO pour écarter une atteinte alvéolaire qui peut être secondaire soit à la maladie de crohn soit à la prise d'Humira. Le patient a été mis sous corticothérapie inhalée avec très bonne évolution clinique, et fonctionnelle ; et le diagnostic d'Asthme secondaire à l'Humira a été retenu et le patient a été mis sous bronchodilatateurs ainsi qu'une corticothérapie orale et spray avec bonne évolution clinique et radiologique.

## DISCUSSION:

Le Tumor Necrosis Factor est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la genèse de plusieurs pathologies. Les anti Tumor Necrosis Factor ont de ce fait constitué une avancée dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires et en particulier la maladie de Crohn. Parmi eux deux anticorps monoclonaux dirigés contre le TNFα soluble et membranaire en se fixant sur les récepteurs p55 et p75: l'infliximab (Remicade®), partiellement murin, et l'adalimumab (Humira®), complètement humanisé. Les principaux effets secondaires engendrés par cette nouvelle classe thérapeutique sont essentiellement d'ordre infectieux, avec notamment un risque majeur de réactivation tuberculeuse (risque relatif variable selon les études, globalement de deux à 16 pour les anticorps monoclonaux). De plus, des réactions allergiques ont été rapportées surtout avec l'infliximab, et une majoration du risque de maladie néoplasique ou dysimmunitaire est suspectée (lupus essentiellement).

Le TNF joue un rôle critique dans l'initiation et l'amplification de l'inflammation bronchique dans l'asthme. Il est produit par les cellules de l'immunité innée. Il peut aussi être produit par les cellules musculaires lisses. Il est stocké dans les mastocytes et rapidement libéré lors de la réaction IgE-dépendante. Il active les molécules d'adhésion conduisant à la migration des éosinophiles et des neutrophiles dans les voies aériennes. Il active ces cellules et les cellules épithéliales ce qui conduit à la libération de médiateurs cytotoxiques, de radicaux de l'oxygène avec pour conséquence une inflammation chronique et le remodelage. Indépendamment de ces effets il agit aussi sur l'hyper-réactivité bronchique.

Les patients avec un asthme réfractaire ont une up-regulation de l'axe TNF (1,2);

C'est ainsi que logiquement, les anti-TNF ont été étudiés dans le traitement de l'asthme mais Les essais d'anti-TNF dans l'asthme n'ont pas donné de résultats satisfaisants

Paradoxalement, on retrouve dans la littérature un seul cas d'asthme induit par l'adalimumab, chez une femme traitée pour PR (3,4). Les auteurs émettent l'hypothèse de la production de cytokines par les Th1 d'où une diminution de l'expression clinique de l'asthme (car les mécanismes Th1 et Th2 s'annulent).L'introduction d'anti TNF-• entraîne la suppression de la réponse Th1 d'où l'abolition de l'expression de la réponse Th2 entraînant l'expression des signes cliniques d'asthme.

Dans notre présentation, l'hypothèse infectieuse a été

mentale, pas d'autre médicament introduit. Le tableau clinico-radiologique et fonctionnel était concordant avec un asthme ainsi que l'amélioration des signes cliniques après l'arrêt de l'Adalimumab et l'initiation de la corticothérapie.

La physiopathogénie de ces cas d'« asthme » apparaissant sous anti-TNFα est peu claire. Les anti-TNFα modifieraient l'environnement cytokinique, avec promotion de la réponse TH 1, d'où l'abolition de l'expression de la réponse Th2 entraînant une hyperréactivité bronchique ainsi, les bronches, enflammées, vont sécréter davantage de mucus, ce qui participe également à l'expression des signes cliniques d'asthme (5,6).

## CONCLUSION:

En conclusion, l'apparition de manifestations respiratoires sous traitement anti-TNFα doit, en priorité, faire rechercher une infection, notamment la tuberculose. Toutefois, un asthme doit être évoqué devant des signes d'hyperréactivité bronchique. Sa connaissance est importante car dans quelques cas, cette pathologie peut s'autonomiser à l'arrêt de l'anti-TNFα et nécessiter l'introduction d'une corticothérapie. Une surveillance clinique et paraclinique simple par radiographie thoracique est donc nécessaire chez les sujets sous traitement anti-TNFα. Au moindre doute, il faudra compléter les explorations par une tomodensitométrie thoracique, des épreuves fonctionnelles respiratoires.

## RÉFÉRENCES:

- 1) Berry MA, Hargadon B, Shelley M et al. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor • in Refractory Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
- 2) Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011 ;41 :256—64.
- 3) Bennett AN, Wong M, Zain A, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab-induced asthma. *Rheumatology* 2005 ; 44 :1199-1200.
- 4) Reid JD, Bressler B, English J. A case of adalimumab-induced pneumonitis in a 45-year-old man with Crohn's disease. *Can Respir J* 2011 ; 18 :262—64
- 5) Sandra Guillemot, Alexandre Salé, Elisabeth Polard, Mallorie K e j o u a n , Chantal Belleguic, Benoît Desrues, Stéphane Jouneau. Absence de récurrence sous adalimumab, chez une patiente ayant présenté un asthme induit par l'infliximab. *Revue des maladies respiratoires*. 2016
- 6) Fatma. Tritar, Inès. Zendah, Sonia. Ben M'rad, Hafaoua.

## SYNDROME DE PLUMMER VINSON RÉVÉLANT UNE MALADIE DE CROHN GRÉLIQUE : A PROPOS D'UN CAS.

W. Smaili, Pr Oubaha, Pr Samlani, Pr Krati

Service de gastroentérologie et hépatologie CHU Mohamed VI Marrakech

### Résumé

*Le syndrome de plummer-vinson, bien qu'étant une pathologie rare, reste une manifestation capricieuse de l'anémie ferriprive, pouvant engendrer de sérieuses complications aux patients. Cette relation cause à effet à été étudiée dans plusieurs écrits de la littérature. Bien qu'elle ne soit pas systématique et obligatoire, d'autres associations avec des maladies auto immunes ont été rapportées. Aussi, la maladie de crohn grélique, est responsable d'une atrophie villositaire, entraînant un syndrome de malabsorption avec anémie ferriprive. Nous rapportons ici un cas rare d'une association complexe entre un syndrome de plummer - vinson et une maladie de crohn grélique.*

### ABSTRACT

*Plummer-vinson syndrome, although a rare disease, remains a capricious manifestation of iron deficiency anemia, which can lead to serious complications for patients. This relationship causes effect has been studied in several writings of literature. Although not systematic and mandatory, other associations with autoimmune diseases have been reported. Also, Crohn disease is responsible for villous atrophy, leading to malabsorption syndrome with iron deficiency anemia. Here we report a rare case of a complex association between plummer - vinson syndrome and Crohn disease.*

### INTRODUCTION :

Le syndrome de Plummer Vinson ou kelly patterson, est une entité rare, caractérisé par la présence d'une sténose œsophagienne cervicale membraneuse et d'une anémie Ferriprive. Il est cependant caractérisé par la triade classique : anémie ferriprive, dysphagie haute et diaphragme œsophagien supérieur. La dysphagie constitue le maître symptôme. Il est dans certains cas associé à d'autres pathologies auto immunes comme la maladie cœliaque ou la thyroïdite auto immune. La maladie de crohn grélique est souvent associée à une malnutrition et à une anémie ferriprive. L'association Plummer vinson et maladie de crohn grélique été rarement décrite auparavant. Nous rapportons un cas d'une patiente suivie pour un Plummer Vinson avec anémie ferriprive, dont la démarche étiologique à révélée l'association avec une maladie de crohn grélique.

**Mots clés :** *plummer Vinson, dysphagie, anémie, crohn grélique.*

### OBSERVATION:

Il s'agit de la patiente S.F âgée de 40 ans, Ayant comme ATCD une anémie ferriprive. Admise initialement pour une dysphagie haute aux solides dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen général et physi

que était sans particularité, en dehors d'une glossite. Une Endoscopie digestive haute réalisée à objectivée : la présence d'un anneau fibreux au niveau de la bouche de Killian en faveur d'un Plummer Vinson, le reste de l'œsophage, de l'estomac et duodénum étaient sans anomalie. L'étude anatomo - pathologique des biopsies duodénales était normal, ne révélant ni atrophie villositaire ni lymphocytose. La patiente à été alors programmée par la suite pour des séances de dilatations comme traitement de sa dysphagie. Elle à reçue « 3 séances de dilatations endoscopiques par bougies », avec des résultats satisfaisants. L'évolution à court terme était marquée par la disparition de la dysphagie et une nette amélioration de la qualité de vie de la patiente.

La patiente à été perdue de vue par la suite, pendant une année. Puis revenue en consultation avec une persistance de son anémie qui devient de plus en plus mal tolérée, malgré la disparition de la dysphagie, et d'une alimentation correcte. Aussi, elle présentait une asthénie intense et une diarrhée liquidienne évoluant depuis environ 6 mois. La démarche étiologique comprenait un bilan biologique complet et une exploration endoscopique : une endoscopie digestive haute et basse ont été réalisées.

La biologie était en faveur d'un syndrome de malabsorption :

	Valeurs	
Le taux d'HG	9,7 g /dl	
VGM	70	
TCMH/CCMH	24/ 25%	
Ferritine	10	
Glycémie	0.9	
Cholestérol total	1,2	
Albuminémie	27	
Calcémie	92	
Natrémie	140	
Fonction rénale	Urée à 0,3	Créat à 6

La biologie de la patiente montrait une anémie ferriprive, avec des signes de malabsorption, un bilan thyroïdien ainsi qu'une sérologie cœliaque réalisées étaient négatifs. L'examen copro parasitologique des selles était normal. Le bilan inflammatoire était légèrement perturbé avec un taux de CRP à 18g/l. La coloscopie montrait une muqueuse colique d'aspect normal, sans ulcération ni érythème ni polypes, le cathétérisme de la dernière anse iléale a permis de voir une muqueuse iléale inflammatoire, granité, avec quelques ulcérations superficielles, la Valvule Iléo Caecale était d'aspect macroscopiquement normal.



L'étude anatomopathologique des biopsies coliques et iléales a mis en évidence : la présence d'infiltrats inflammatoires à polynucléaires neutrophiles non spécifiques au niveau colique, avec présence d'une atrophie grade II, de lésions épithélioïdes, de cellules géantes et d'une hyperplasie lymphoïde diffuse au niveau des biopsies iléales en faveur d'une maladie de crohn iléale.

Un complément par imagerie, notamment un ENTERO SCANNER a été réalisé afin d'explorer le reste du grêle, qui a démontré un épaississement diffus au niveau jéjunal et au niveau de l'iléon terminal, sans sténose. Le Score CDAI calculé chez la patiente était de « 170 » en faveur d'une activité minime de sa maladie. L'ensemble des arguments cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques nous ont permis de retenir une maladie de crohn grélique chez cette patiente, elle a été mise sous azathioprine avec un traitement martial par voie IV. L'évolution 5 mois plus tard était très favorable avec une disparition de la diarrhée, l'amélioration du bilan inflammatoire et de l'anémie.

## DISCUSSION :

L'incidence du syndrome de Plummer-Vinson est en nette diminution dans les pays développés, probablement en raison de l'amélioration de l'état nutritionnel et de la disponibilité des systèmes de santé [ 1]. Cependant, sa prévalence précise reste encore indéterminée, Ceci, s'explique par la rareté des publications mondiales sur le sujet [ 1]. Seulement trois cas d'association entre un plummer-Vinson et une maladie de crohn ont été décrits précédemment dans le monde [ 2 ] . La Malabsorption causée par la MC grélique chez notre patiente a sans aucun doute causé l'aggravation de l'anémie ferriprive, qui pourrait avoir été la cause de l'anneau œsophagien.

L'anémie ferriprive, est à l'heure actuelle l'association causative la plus largement étudiée et, la plus largement acceptée [3]. Il a été postulé que la carence en fer induit un dysfonctionnement enzymatique, fer dépendant, entraînant un stress oxydatif et des altérations des séquences d'ADN dans l'épithélium de la muqueuse œsophagienne. Des lésions répétées de cet épithélium dues à cette carence en fer, va entraîner une atrophie muqueuse et une

dégradation des muscles pharyngés, conduisant au développement du diaphragme œsophagien [ 4 ] . D'autres carences en vitamines tels que la vitamine B, la riboflavine, la thiamine et la pyridoxine, ont été suggérés comme cause de ce syndrome. Il a également été proposé que la réponse immunitaire de l'hôte contre un auto-antigène, joue un rôle très important dans la formation du diaphragme œsophagien [5]. Ceci peut notamment expliquer l'association de ce syndrome avec plusieurs maladies auto immunes : essentiellement la maladie cœliaque, la thyroïdite auto immune et plus rarement la maladie de crohn, comme décrite dans notre cas clinique [ 8 ] .

Il a été suggéré que la supplémentation en fer améliorerait la dysphagie associée au plummer-vinson, tandis que dans plusieurs écrits, la dysphagie n'avait pas répondu à un traitement martial et avait finalement nécessité un geste endoscopique [9] . Lors de cas réfractaires, une association avec une autre pathologie auto immune à été souvent découverte [10] . Dans notre cas, la découverte et la prise en charge tardive de la maladie de crohn grélique, ainsi que le traitement endoscopique de l'anneau œsophagien ont permis d'améliorer la qualité de vie de la patiente.

## CONCLUSION :

La recherche d'une pathologie auto immune devant tout syndrome de plummer-vinson n'est pas systématique. Cependant, dans des cas réfractaires ou devant l'apparition d'autres signes cliniques orientateurs, il est judicieux de faire une enquête étiologique à la recherche d'autres associations qui pourraient changer la prise en charge. L'association syndrome de plummer-vinson et maladie de crohn grélique est très rare. En outre l'état nutritionnel du patient pourrait avoir un impact péjoratif sur la maladie de crohn elle-même ainsi que sur le syndrome de plummer-vinson [11] . Il est impératif de faire une recherche

approfondie biologique, radiologique, endoscopique et histologique, devant toute anémie inexplicée, et ce de façon précoce sans attendre l'apparition d'autres symptômes [12].

## Bibliographie :

- 1- Unusual presentations of Plummer –Vinson syndrome in black Africans: Report of two cases. Pan afric Med J 2014.
- 2- A Case of Plummer-Vinson Syndrome Associated with Crohn's Disease: Korean journal gastroenterol 2014.
- 3- Novacek G. Plummer-vinson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006
- 4- Iron deficiency anemia and Plummer–Vinson syndrome: current insights: J blood Med 2017.
- 5- Bakshi SS. Plummer-vinson syndrome. Mayo Clin Proc. 2016.
- 6- Plummer Vinson Syndrome : Sandeep Verma, feb 2019.
- 7- Goel A, Lakshmi CP, Bakshi SS, Soni N, Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. Dis. Esophagus. 2016
- 8- Hefaidh R, Boutreaa Y, Ouakaa-Kchaou A, Kochlef A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J, Ghorbel A. Plummer Vinson syndrome association with coeliac disease. Arab J Gastroenterol. 2013
- 9- JONES RF. The Paterson-Brown Kelly syndrome. Its relationship to iron deficiency and postcricoid carcinoma. II. J Laryngol Otol. 1961
- 10- A Case of Plummer-Vinson Syndrome Showing Rapid Improvement of Dysphagia and Esophageal Web after Two Weeks of Iron Therapy: case report in gastroenterology 2014.
- 11- Hoffman RM, Jaffe PE. Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. Arch. Intern. Med.2017.
- 12- Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2015.



# Dispainol®

Phloroglucinol dihydraté

*No pain at all!*



**NOM DE LA SPECIALITE :** DISPAINOL® 80 mg. **COMPOSITION :** Principe actif : Phloroglucinol dihydraté 80,00 mg (Soit en phloroglucinol anhydre 62,25 mg), Excipients : Aspartam, Lactose monohydraté, Povidone (PVP K90), Crospovidone (Polyplasdone XL 10), Cellulose microcristalline (type PH 102), Stéarate de magnésium. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. • Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques. • Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie. • Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à l'un des composants. • En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **POSOLOGIE USUELLE, VOIES ET MODES D'ADMINISTRATION :** *Adulte :* La posologie usuelle est de 2 comprimés orodispersibles, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants. Les comprimés orodispersibles sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide. *Enfant :* 1 comprimé orodispersible 2 fois par 24 heures à dissoudre dans un verre d'eau. **EFFETS SECONDAIRES :** Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement urticaire, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION :** Médicament non soumis à prescription médicale. **DATE DE REVISION :** ML\_05.2015. Pour l'information relative aux phénomènes toxiques ou d'intolérance possibles et éventuels, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacologiques, veuillez vous référer aux mentions légales de « Phloroglucinol dihydraté » sur le site de l'ANSM : « <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ». Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diouri, Casablanca. Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : + 212 (522) 30 48 53.



## ELASTOMÉTRIE IMPULSIONNELLE (FIBROSCAN)

Haraki I. Krati K.

Service d'hépatologie et gastroentérologie, CHU Med VI, Marrakech

L'examen Fibroscan® est une technique simple, rapide (<5min), indolore, non invasive et reproductible avec des résultats immédiats. Il renseigne quantitativement sur deux paramètres physiques importants en hépatologie de routine :

- La dureté du foie ou l'élasticité hépatique (exprimée en kPa) : corrélée directement à la fibrose hépatique et indirectement à l'hypertension portale.

- Et l'atténuation ultra sonore ou le CAP (Paramètre d'Atténuation Contrôlée) (exprimée en dB/m) témoignant de la présence d'une surcharge en graisse et son importance.

Selon les dernières recommandations de EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), cet examen doit être réalisé par une personne ayant une formation et une connaissance en élastométrie, et interprété par une hépatologue expert.

### Principes physiques pour l'évaluation de l'élasticité hépatique

L'élasticité correspond à la capacité d'un milieu à ne pas se déformer lorsqu'on lui applique une contrainte mécanique. Plus un milieu est dur, plus son élasticité augmente. Cette technique est nommée VCTE (Elastographie Impulsionnelle à Vibration Contrôlée).

1<sup>ère</sup> étape : le transducteur placé en contact avec la peau du patient va transmettre une impulsion à l'origine d'une onde de cisaillement à basse fréquence (50Hz) (figure 1)

2<sup>ème</sup> étape : l'onde de cisaillement produite se propage

dans les tissus sous cutanés puis le parenchyme hépatique. La sonde émet en parallèle des ultrasons dont le rôle est de suivre la propagation de cette onde de cisaillement dans le parenchyme hépatique. (figure 2)

3<sup>ème</sup> étape : les signaux ultrasonores permettent de suivre la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement au fur et à mesure. Un algorithme transforme les signaux ultrasonores en vitesse. (figure 3)

4<sup>ème</sup> étape : à partir de la vitesse calculée on déduit l'élasticité (plus le tissu est dur = fibreux, plus l'onde se propage rapidement)



Figure 1



Figure 2



Figure 3

### LE CAP

Cette mesure (dB/m) permet indirectement d'apprécier la présence d'une stéatose hépatique et sa quantification, simultanément à l'évaluation de la fibrose sans rallonger le temps d'examen. Les ondes ultrasonores qui traversent le foie afin d'évaluer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement sont sujettes à une atténuation en présence de stéatose hépatique.

La quantité de dépôts lipidiques est proportionnelle à l'importance de l'atténuation de ces ondes permettant ainsi une évaluation quantitative de la surcharge lipidique, jusque-là possible uniquement avec la biopsie hépatique. Ce test n'est toujours pas validé par l'EASL ni l'AASLD, avec un regain d'intérêt récent.

## LES INDICATIONS

Les principales limites de cet examen sont :

- le surpoids (IMC > 30kg/m<sup>2</sup> avec un périmètre abdominal >102 cm)
- l'ascite
- un espace intercostal restreint
- et les fibroses débutantes.

A noter qu'il existe d'autres causes d'augmentation de l'élasticité du foie en dehors de toute fibrose hépatique :

- Inflammation hépatique sans fibrose (hypertransaminasémie >5 fois la limite supérieure de la normale)
  - Cholestase obstructive
  - Congestion hépatique
  - Hépatite aigue
  - Infiltration hépatique (amylose, hémopathie maligne)
  - Maladie alcoolique aigue du foie

## TECHNIQUE D'EXAMEN

### Préalable

- Patient à jeûne toute la nuit idéalement (à défaut au moins 2 à 3 heures pour éviter de fausser les résultats), sans café ni cigarettes la veille.
- idéalement deux mesures sur deux jours
- après 10 à 20 min de repos (l'activité physique augmente l'élasticité)

### Position du patient :

- en décubitus dorsal
- bras droit en extension maximale, placé derrière la tête

### Positionnement :

- Repérage du lobe hépatique droit par percussion / échographie et délimitation de la matité hépatique
- Application d'un gel à base d'eau (gel d'échographie de routine)
- Positionnement de la sonde en perpendiculaire à la surface de la peau, à l'intersection de la ligne axillaire médiane et du 1er espace intercostale délimitant la matité hépatique.

### La mesure :

- demander au patient de tenir sa respiration en évitant les inspirations profondes et appuyer sur le bouton pour envoyer l'onde
- Perception de vibrations indolores par le patient à chaque mesure (durée de 4 à 5 secondes)



## Choix de la sonde

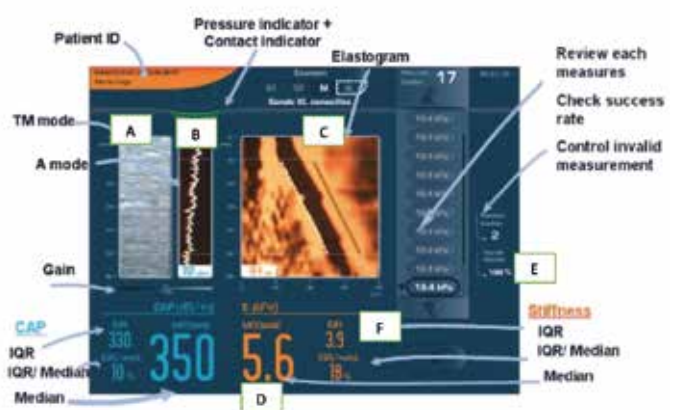
La sonde S = en pédiatrie ou périmètre thoracique <= 75 cm.

La sonde M = majorité des patients (morphologies standards), répond aux pathologies chroniques du foie chez l'adulte.

La sonde XL = patients en surpoids ou avec obésité abdominale.



## ANALYSE DES DONNÉES DE L'ÉCRAN :



## L'ÉCRAN SE COMPOSE DE

- *A = une interface d'échographie en mode TM en noir et blanc* = visualise le parenchyme hépatique avec un aspect typique en "millefeuille". Elle permet de délimiter une tranche hépatique d'au moins 6 cm dépourvue de larges vaisseaux, de vésicule biliaire ou de ligaments.

- *B = un indicateur de contact* : La pression exercée par l'opérateur est contrôlée via une jauge de Pression permet de visualiser en vert la bonne pression que l'on applique sur la peau avec la sonde.

- *C = un élastogramme* : indiquant le positionnement de l'onde au sein du parenchyme hépatique

L'élasticité est donnée en kPA (D), avec le nombre de mesures valides et non valides et le taux de réussite (E).

L'interquantile (IQR) également exprimé en kPA (F), est la différence entre le 75<sup>ème</sup> et 25<sup>ème</sup> percentile témoignant de la cohérence des données obtenues

## LES CRITÈRES DE QUALITÉ

Il n'existe pas de réels consensus concernant les critères de qualité. L'objectif est d'avoir 10 mesures valides. Après ces 10 mesures, la médiane est affichée sur l'écran. Le rapport IQR/ médiane doit être  $\leq 30\%$  avec un taux de réussite  $\geq 60\%$  pour assurer la validité du test (sans véritable validation externe de ces données); le rapport IQR/ médiane étant le critère de qualité le plus important à remplir. En présence d'un rapport IQR/médiane  $\leq 30\%$ , 5 mesures valides peuvent être prises en considération.

## RÉFÉRENCES =

<http://hepatoweb.com/fibroscan.php>

<http://www.fibroscan.com/fr/>

Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2017 Aug;38(4):377-394. doi: 10.1055/s-0043-103955. Epub 2017 Apr 13.

# INTÉRÊT ET MOYENS DE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Pr Krati, Dr Lairani

Service d'hépatologie et gastro-entérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

## INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est une pathologie grave et fréquente avec une mortalité globale très importante (2ème cause de mortalité par cancer en 2018) [1]. Il constitue le 3ème cancer le plus diagnostiqué dans le monde, et occupe; en terme de prévalence ; le deuxième rang chez l'homme après le cancer de la prostate, et chez la femme après le cancer du sein [1].

Détecté précocement, il est habituellement guéri par l'exérèse chirurgicale [2]. Mais malgré les progrès importants dans sa prise en charge, la survie à 5 ans tous stades confondus n'est que de l'ordre de 60% [3]. Pendant longtemps, l'objectif a été un diagnostic précoce dès l'apparition des premiers symptômes, mais les données récentes suggèrent que seule une stratégie de dépistage peut pallier à la grave problématique que pose le CCR [4]. Le but de notre revue est ainsi de mettre le point sur l'intérêt du dépistage du CCR, de définir les populations cibles, de comprendre les grandes options disponibles pour le dépistage ainsi que leurs performances diagnostiques.

## POURQUOI DÉPISTER LE CANCER COLORECTAL ?

Toutes les conditions définies par l'OMS [5] pour justifier une politique de dépistage et de prévention sont remplies par le CCR puisqu'il s'agit d'un cancer :

- représentant un problème de santé publique compte tenu de sa fréquence et de sa gravité
- dont l'histoire naturelle est connue : Dans la grande majorité des cas (60-80 % des cas), le cancer colorectal se développe à partir d'un polype adénomateux ou adénome

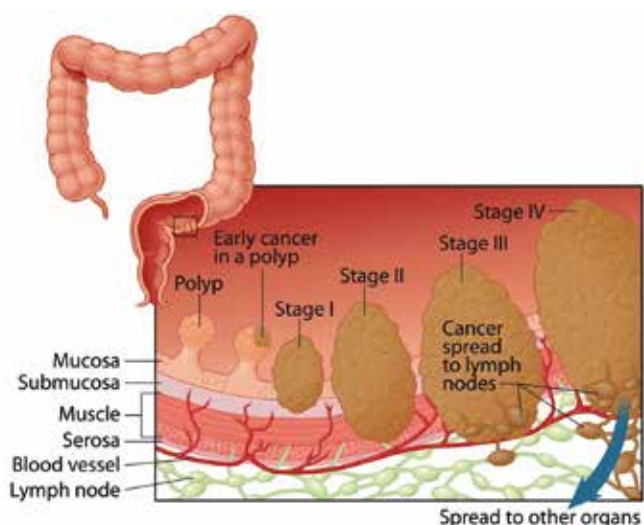
(Figure 1). On estime que sur 1 000 adénomes, 100 atteindront la taille de 10 mm de diamètre et 25 évolueront en cancer dans un délai de 10 à 20 ans.

- Potentiellement fatal si détecté tardivement
- dont il existe des tests de dépistage adaptés, performants, fiables, reproductibles, valides et acceptables par la population
- dont il existe des moyens diagnostiques et des traitements disponibles
- dont la balance bénéfique/risque du dépistage est favorable
- dont le dépistage par recherche d'un saignement occulte avec un test standardisé dans la population à risque modéré a montré une réduction de la mortalité.

En 1996, l'efficacité du programme de dépistage du CCR par recherche de sang occulte dans les selles a été démontrée au Royaume-Uni [6] : après 10 ans de suivi, une réduction de 15% du taux de mortalité par CCR avait été observée dans la population dépistée par Hemocult tous les 2 ans entre 45 et 74 ans.

En 2004, des résultats similaires ont été retrouvés en France [7]. Après 11 ans de suivi, une réduction significative de la mortalité par CCR avait été observée dans la population dépistée par Hemocult tous les 2 ans.

Enfin une méta-analyse publiée en 2007 [8] sur les données de quatre essais contrôlés randomisés (Royaume-Uni, Danemark, États-Unis, Suède) a montré que le dépistage du cancer colorectal par un test de recherche de sang occulte dans les selles réduisait la mortalité par cancer colorectal de 16 %.



**Séquence polype-cancer 8-12 ans (~70%)**

Figure 1 : séquence polype cancer [9]

## COMMENT DÉPISTER ?

Le dépistage du cancer colorectal peut reposer soit sur une exploration endoscopique du colon, qu'elle soit complète (coloscopie totale), partielle (rectosigmoïdoscopie) ou virtuelle (coloscopie virtuelle), soit sur un test indirect ; qui lorsqu'il est positif ; implique la réalisation d'une coloscopie totale du fait de la forte probabilité de lésions cancéreuses ou précancéreuses coliques.

Qu'il s'agisse d'une exploration morphologique partielle ou virtuelle du colon, ou d'un test indirect, le but de ces méthodes est de limiter l'accès à la coloscopie totale et de ne la réserver qu'aux patients les plus à risque d'avoir des lésions significatives du colon. Aussi, la sensibilité, la spécificité et le rapport coût-efficacité des diverses méthodes sont-ils des paramètres importants à considérer [10].

### 1. Tests fécaux à la recherche de saignement occulte : Fecal occult blood test FOBT :

Il existe plusieurs méthodes disponibles pour le dépistage du cancer colorectal. La recherche d'un saignement occulte dans les selles est la méthode qui répond le mieux aux critères d'un test de dépistage de masse qui doit être simple, bien accepté, sans danger et peu coûteux [11]. Pour la commission européenne, le FOBT reste la méthode de référence [12]. Il existe plusieurs types de tests de recherche d'un saignement occulte, ceux-ci incluent le test au Gaïac (Hemoccult) et le test immunologique fécal (FIT)

qui est plus sensible.

### Hemoccult :

Le test Hemoccult® permet de détecter l'activité peroxydase de l'hémoglobine. Il est constitué d'un papier réactif imprégné de gaïac situé dans une petite plaquette en carton. Au moyen d'une spatule fournie avec la plaquette, le sujet prélève et applique lui-même sur le disque de papier deux petits fragments de selles fraîchement émises (de la taille d'une lentille) collectés sur trois selles consécutives. La révélation se fait par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. Une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant en moins de 60 secondes. L'étape de révélation du test au gaïac repose sur une lecture visuelle non automatisable. [12-13].

Le test est doté d'une spécificité de 98 à 99 % et une valeur prédictive positive voisine de 10 % pour un cancer et 30 % pour un adénome [6,14]. Les 3 études qui ont été faites suggèrent que la sensibilité du test Hemoccult® se situe entre 50 et 60 % [15, 16, 17]. Les données sur la sensibilité du test pour les adénomes sont peu nombreuses : elle se situe entre 19 et 23 % pour les adénomes de 1 à 2 centimètres, et entre 33 et 75 % pour les adénomes de plus de 2 centimètres [18,19]

Si le test est négatif, (dans 97 à 98 % des cas), cela signifie qu'aucun saignement n'a été détecté, mais cela ne peut éliminer formellement la présence d'une lésion cancéreuse ou précancéreuse, car celle-ci ne saigne pas en continu. À cette fin, et pour optimiser le dépistage, le test de recherche de sang occulte dans les selles doit être répété tous les deux ans [12].

Si le test est positif, une coloscopie est alors indiquée pour connaître la cause du saignement.

Test immunologique fécal : FIT (Fecal immunological test)  
 Les tests immunologiques reposent sur la détection de l'hémoglobine humaine et non de l'hème grâce à l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux spécifiques de la globine. L'alimentation (notamment les globines animales contenues dans la viande), ainsi que l'hémoglobine digérée provenant de saignement oesogastrique, n'interagissent pas avec le test [20]. Le test se présente sous la forme d'un petit tube à essai. L'utilisateur prélève un petit fragment de

selle à l'aide d'un petit bâtonnet strié et l'introduit dans un tube contenant un tampon stabilisateur. Le test se fait sur un prélèvement de selles unique au lieu de 6 prélèvements sur 3 jours avec le test Hemoccult. La lecture est automatisée et le résultat est quantitatif (concentration d'hémoglobine par millilitre de tampon). La détermination du seuil de positivité du test permet donc de faire varier ses caractéristiques (sensibilité, spécificité, VPN, VPP) [21]. Une valeur seuil optimale n'a pas été établie; par conséquent, le choix devrait être basé sur la disponibilité des ressources endoscopiques, l'épidémiologie du cancer colorectal dans la population à l'étude et la participation attendue au programme de dépistage [22]. Au taux de positivité choisi dans le cadre du programme français de dépistage organisé du CCR (150ng/mL), le test reviendra positif chez 4% des personnes de la population cible [21]. Les tests immunologiques ont montré leur supériorité vis-à-vis de l'Hemoccult en termes de sensibilité, qui serait située entre 61 et 89%. En revanche, ils ont une spécificité légèrement moins bonne située entre 91 et 97% [23]. Dans une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés, le FIT a permis de détecter deux fois plus de cancers et deux fois plus d'adénomes que le test au gaïac [24]. D'autre part, il semble que même les patients préfèrent le FIT au gFOBT, ce qui constitue un avantage indéniable, car l'adhérence au test est l'un des plus grands défis du dépistage du CCR [24]. Au Pays Bas, une étude de 2010 a montré un taux de participation de 61.5% pour le test immunologique contre 49.5% pour le test au Gaïac [25]. Sur la base de ces données, le FIT est recommandé comme première option pour la détection du sang occulte dans les selles lors du dépistage du CCR. La plupart des pays européens dotés d'un programme de dépistage organisé utilisent actuellement le FIT. Ce test a remplacé le test au gaïac dans les programmes de dépistage au Royaume-Uni depuis 2014 et en France depuis 2015 [24].

**2. Tests à visualisation directe :**

Rectosigmoïdoscopie flexible :

Plusieurs arguments plaident pour la rectosigmoïdoscopie flexible comme examen de dépistage du CCR : nette prédominance des lésions sur le colon gauche, préparation colique plus facile, absence d'anesthésie, relative meilleure acceptabilité [26]. Le dépistage par rectosigmoïdoscopie s'est avéré efficace à travers les études pour réduire les taux d'incidence et de mortalité du CCR [27, 28]. Il faut tenir

compte du fait que, lorsqu'un polype adénomateux distal est détecté lors d'une sigmoïdoscopie, une coloscopie totale est nécessaire vu la probabilité de présenter un CCR proximal [29].

Coloscopie totale :

Les données provenant d'essais cliniques randomisés ayant démontré l'efficacité de la coloscopie totale dans le cadre du dépistage du CCR sont rares. Cependant, plusieurs études observationnelles ont montré que le dépistage par coloscopie réduirait la mortalité et l'incidence du CCR. Dans une étude cas-témoins, la réalisation d'une coloscopie, quelle que soit son indication, était associée à une réduction importante du risque de CCR au cours des 10 années suivant le test [30]. Plusieurs études de cohorte ont confirmé ce résultat. Une étude a montré que, dans une population à risque moyen, la réalisation d'une coloscopie était associée à une réduction de 67% de l'incidence du CCR après un suivi de 8 ans [31].

La coloscopie étant l'examen diagnostique final de toute stratégie de dépistage, sa qualité doit être parfaite. Plusieurs critères de qualité de la coloscopie ont été décrits. Actuellement, le principal indicateur de qualité est le taux de détection des adénomes (TDA). Le TDA est défini comme la proportion de coloscopies de dépistage réalisées par un médecin ayant détecté au moins un adénome colorectal ou un adénocarcinome confirmé histologiquement. Le TDA recommandé est  $\geq 25\%$  [29]. Le TDA, reflet d'une exploration attentive, serait en effet un facteur prédictif de cancer d'intervalle dont la fréquence est estimée entre 1 et 7 % selon les séries [26].

Bien que la coloscopie soit plus efficace que les FOBT pour la détection des néoplasies et des adénomes, les FOBT sont plus facilement acceptés par la population. Ainsi, les taux de participation plus élevés aux FOBT pourraient compenser leur faible capacité de détection [29]. L'étude COLONPREV a pu confirmer un taux de détection du CCR similaire avec les deux méthodes mais un potentiel plus élevé de la coloscopie à réduire l'incidence du CCR. Néanmoins, le taux de participation plus élevé dans le groupe FIT (34,2% contre 24,6%) et la périodicité biennale de ce test peuvent réduire l'avantage apparent de la coloscopie à long terme [32]. Les résultats finaux de cette étude sont attendus dans les prochaines années.

*Coloscopie virtuelle ou coloscanner :*

La coloscopie virtuelle consiste à acquérir à l'aide d'un scanner multidétecteurs des coupes abdominales fines avec un colon distendu par de l'air ou du CO2. La préparation du colon est semblable à celle utilisée pour la coloscopie. Les logiciels de lecture permettent une navigation bidirectionnelle et une lecture automatisée qui oriente le lecteur vers des zones suspectes. [10]

Les arguments en sa faveur pour le dépistage du CRC sont indirects, reposant principalement sur l'aptitude à la détection de lésions. Plusieurs études comparatives montrent que le coloscanner détecte plus de 90 % des patients avec polypes supra-centimétriques et 96 % des cancers [33]. Par rapport à la coloscopie, le coloscanner a des avantages [26] : c'est un examen peu invasif, ne nécessitant pas d'anesthésie, sûr avec un faible risque de perforation, d'acceptabilité probablement meilleure : 34 vs 22 % dans une étude néerlandaise [34] ; il a aussi quelques inconvénients, notamment la nécessité de coloscopie avec nouvelle préparation en cas d'examen positif et le risque théorique d'irradiation.

**3. Tests utilisant la biologie moléculaire :**

Les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale ont permis l'identification de marqueurs moléculaires prometteurs pour le dépistage précoce et non invasif des CCR. Les anomalies des gènes impliqués dans la cancérogénèse peuvent être détectées au sein de l'ADN des cellules exfoliées dans les selles [26]. En l'absence d'altération génétique spécifique des cancers colorectaux, les tests moléculaires portant sur l'altération d'un seul gène ont une sensibilité trop faible. Il faut donc rechercher de manière concomitante plusieurs altérations de l'ADN pour améliorer la sensibilité du test [4]. Le test développé par Exact Sciences et commercialisé par PreGen- Plus (Lab Corp, Burlington, NC) permet d'identifier 21 des anomalies actuellement répertoriées sur l'ADN des tumeurs colorectales. Après l'optimisme des premières publications rapportant des taux de sensibilité allant de 62 à 91 %, les résultats d'un grand essai ayant inclus 4 404 sujets de plus de 50 ans à risque moyen et comparant le test PreGen-Plus™ au test Hémocult II™, sont moins enthousiasmants [35].

Les anomalies de méthylation sont à la base du développement de tests sériques, notamment le test Sept9™ qui a fait l'objet d'une large étude prospective montrant une spécificité de 88 % et une sensibilité de 67 % pour le test de première génération [36]. Les résultats semblent encore plus prometteurs avec le test de seconde génération avec notamment une spécificité et une valeur prédictive négative de plus de 99 % [26].

La recherche d'anomalies de l'ADN par les techniques de biologie moléculaire est une technologie nouvelle qui n'a pas encore sa place dans le dépistage. Il y a encore des problèmes importants à résoudre : le panel des anomalies moléculaires à rechercher doit être amélioré pour augmenter la sensibilité, le rythme sur lequel le test doit être répété n'est pas connu, et son coût actuel est prohibitif [4]. À ce jour, ces méthodes sont toujours en cours de développement et des études cliniques sont encore nécessaires.

**Qui dépister?**

Les pratiques de dépistage du CCR ainsi que la population cible sont très variables à travers le monde. La cible « minimale » est la population entre 60 et 64 ans, chaque pays étant libre de l'étendre à des tranches d'âges plus jeunes ou plus âgées en fonction de ses ressources.

En France, le dépistage par recherche de sang occulte dans les selles est proposé pour toutes les femmes et les hommes asymptomatiques âgés entre 50 et 74 ans considérés à risque modéré de cancer colorectal [12]. Les hommes et femmes âgés de moins de 50 ans sont exclus car l'incidence du cancer colorectal est très basse avant 50 ans, ainsi que ceux âgés de plus de 75 ans puisque pour ces classes d'âge, les causes de décès autres que le CCR présentent des taux relativement élevés, si bien que le bénéfice/risque du dépistage est défavorable. Chez les personnes à risque élevé de CCR, la coloscopie de dépistage sera préconisée d'emblée [12]. Alors que chez les personnes à risque très élevé (Syndrome de Lynch et polypose adénomateuse familiale), le dépistage relève d'une prise en charge spécialisée : consultation d'oncogénétique et dépistage endoscopique par chromoendoscopie [12]. Les malades âgés entre 50 et 74 ans restent également la population cible des différents programmes de dépistage à travers les autres pays d'Europe, d'Asie, les Etats Unis et le Canada. Tandis que la majorité préconise

les tests basés sur la recherche de sang occulte dans les selles, certains proposent la rectosigmoïdoscopie flexible ou même la coloscopie comme une alternative afin d'améliorer les taux d'adhérence [29].

## CONCLUSION :

Malgré la diminution spectaculaire de l'incidence et de la mortalité par CCR dans son ensemble, des progrès restent toujours à faire en garantissant l'accès de tous les patients à des soins de santé de haute qualité et en incitant à des modes de vie plus sains afin de prévenir l'apparition du cancer. En l'occurrence, un plus grand nombre de cas de CCR et de décès pourraient être évités grâce à un dépistage accru. La coloscopie, la sigmoïdoscopie flexible, le coloscanner et les divers tests de recherche de sang occulte dans les selles présentent différents niveaux de preuve appuyant leur utilisation dans le dépistage du CCR et la détection des lésions pré-cancéreuses. Néanmoins, des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour peser les avantages et les inconvénients de chaque test dans le cadre d'un programme de dépistage.

## RÉFÉRENCES :

1. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. (2018). Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005;41:2297–303
3. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. [rapport et synthèse]
4. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage Colorectal cancer: From diagnosis to screening J. Faivre, C. Lepagea, J. Viguier b,c
5. Wilson J, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. World Health Organization. 1968
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occultblood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7
7. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*

- 2004;126:1674-80
8. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007
9. 2011 Digestive Health Summit for Health Care Professionals
10. Dépistage de masse du cancer colorectal : présent et avenir Jean-François Bretagne, Sylvain Manfredi, Denis Heresbach 2007
11. Eddy DM. Secondary prevention of cancer : an overview. *Bull World Health Organ* 1986;64:421-9.
12. HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal, [en ligne] article de juin 2013. <http://www.has-sante.fr>
13. Le dépistage du cancer colorectal Certitudes et questions Jean Faivre [1], Vincent Dancourt Registre des Cancers Digestifs, Faculté de Médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex.
14. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
15. Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening : estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer* 1997;73:220-4.
16. Jouve JL, Remontet L, V. Dancourt, Lejeune C, Benhamiche AM, Faivre J, et al. Estimation of screening test (Hemoccult®) sensitivity in colorectal cancer mass screening. *Br J Cancer* 2001;84:1477-81.
17. Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data : colorectal cancer. *Int J Epidemiol* 1997;26:1172-81.
18. Bertario L, Spinelli P, Gennari L, Sala P, Pizzetti P, Severini A et al. Sensitivity of Hemoccult test for large bowel cancer in high-risk subjects. *Dig Dis Sci* 1988;33:609-13.
19. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982;82:891-8.
20. Prescrire rédaction. Cancer colorectal : test immunologique disponible en France. *Prescrire* 2015 ; 35(383) : 661
21. Benoît Hartog. Passage au test immunologique dans le dépistage organisé du cancer colorectal : étude en Gironde parmi les personnes ayant refusé de participer au test



Hemoccult. Médecine humaine et pathologie. 2016. ffdumas-01272151

22. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, Bortoli A, Castiglione G, Cazzola L, Confortini M, Mantellini P, Rubeca T, Zappa M. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009; 100: 259-265

23. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105(9) : 2017-25

24. Weinberg DS, Barkun A, Turner BJ. Colorectal cancer screening in the United States: what is the best FIT?. *Annals of internal medicine.* 2017 Feb 21;166(4):297-8.

25. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijet M, et al. Screening for colorectal cancer : randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010 ; 59 : 62-8

26. Patrice Pienkowski Actualités et nouveaux outils dans le dépistage du cancer colorectal Post'U 2013

27. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J. Once only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624-1633

28. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467

29. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World journal of gastroenterology.* 2017 May 28;23(20):3632.

30. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014; 146: 709-717

31. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 770-775;

32. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine.* 2012 Feb 23;366(8):697-706.

33. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal Cancer: CT colonography and colonoscopy for detection -Systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:343-405

34. S toop EM, De Haan MC, De Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:55-64

35. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2704-14.

36. Weiss G, Rösch T. Potential of a new blood test for colorectal cancer screening. *European Oncology* 2009; 6:51-4

## LA TUMEUR DE BUSHKE LOWENSTEIN

Pr Krati, Dr Lairani

Service d'hépatologie et gastro-entérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

La tumeur de Buschke-Löwenstein ou le condylome acuminé géant est une entité nosologique rare, sexuellement transmissible, dont l'agent causal est le papillomavirus humain (HPV) [1].

Elle se localise le plus souvent au niveau des organes génitaux externes. La localisation anorectale reste moins fréquente mais elle n'est pas rare. [2].

Elle se distingue des condylomes acuminés par sa prolifération plus marquée et sa pénétration profonde dans les tissus sous-jacents, et du carcinome épidermoïde par l'absence d'invasion histologique et de métastases [2].

Elle se caractérise essentiellement par son extension en profondeur, son potentiel dégénératif et son caractère récidivant après traitement [3].

Le diagnostic est avant tout clinique, dans un contexte parfois asymptomatique et souvent peu spécifique [4].

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur de grande taille, papillomateuse, irrégulière, à surface hérissée de végétations kératosiques, bourgeonnante, en chou-fleur, de couleur souvent blanchâtre ou jaunâtre. Sa consistance est ferme, dure, voire cartonnée [5].

L'aspect histologique est en fait bénin, quoique son aspect clinique évoque plutôt le contraire. Il s'agit d'une tumeur malpighienne parfaitement limitée, caractérisée par une hyperplasie épithéliale, une hyperacanthose, une hyperpapillomatose et des koïlocytes. La membrane basale reste intacte ce qui prouve la bénignité de la tumeur malgré son comportement malin. [5].

La chirurgie reste le traitement de choix. Elle doit être suffisamment large voire mutilante pour écarter le spectre de récurrence et espérer une guérison définitive [6].

Sa prévention est impérative, basée sur le traitement des condylomes acuminés et la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles [6].

## RÉFÉRENCES :

1. A.R. Pinto, L. Guedes-Martins, C. Marques, J.M. Cabral Buschke-Lowenstein Tumor Acta Med Port, 25 (5) (2012 Oct), pp. 345-347
2. Lévy A, Lebbe C Buschke-Löwenstein tumour: diagnosis and treatment Ann Urol 2006 Jun; 40(3):175-8.
3. Kasmaoui E, Lezrak M, Ameer A, Jira H, Beddouch A, Abbar M Genital Buschke Loewenstein tumors. Report of 4 cases Ann Urol (Paris). 2002 May; 36(3):211-6.
4. A. D'Ambrogio R. Sahli T. McKee J.-C. Givel Le condylome acuminé anal, une entité à prendre au sérieux ! Rev Med Suisse 2002; volume -2. 22278
5. A. El Mejjad, M.Dakir, M. Tahiri, H. Attar, A. Cherkaoui, A. Araki , R. Aboutaieb , F. Meziane, Le condylome acuminé géant - tumeur de Buschke Lowenstein (à propos de 3 cas).
6. Njomi, Noureddine, et al. "The Buschke-Lowenstein tumor anorectal: to about 16 cases and review of the literature." The Pan African medical journal 16 (2013): 131-131.



## - National

*01-02 Novembre 2019 : 2èmes journées de formation en endoscopie digestive*

*21-23 Novembre 2019 : 43ème Congrès de la SMMAD 2019*

## - International :

*6 Novembre 2019 : International Hepatitis B cure meeting (Toronto, Canada)*

*8-12 Novembre 2019 : AASLD : The Liver Meeting 2019 (Boston, USA)*

*14-16 Novembre 2019 : Vidéo-Digest/Cours intensif 2019 (Strasbourg, France)*

*28-30 Novembre 2019 : XXIèmes Journées de Gastro-entérologie d'Afrique Francophone / 11èmes Journées de la SOSEGH (Dakar, Sénégal)*

*01-05 Décembre 2019 : European Colorectal Congress (St. Gallen, Suisse)*

*02-03 Décembre 2019 : 10th International Conference on Liver Diseases & Hepatology (Tokyo, Japan)*

*05-09 Décembre 2019 : Egypt Gastrohep 2019 : 12th Hepatology and Gastroenterology Post Graduate Course and 10th Pan Arab Congress of Gastroenterology (Caire, Egypte)*

*12-14 Décembre 2019 : Advances in inflammatory Bowel diseases (Florida, USA)*

*13-14 Janvier 2020 : Paris hepatology meeting (Paris, France)*

*04-08 Mars 2020 : APASL 2020 (Bali, Indonésie)*

*07-10 Mars 2020 : Endo 2020 - 2nd World Congress of Endoscopy (Rio de Janeiro, Brésil)*

*26-29 Mars 2020 : Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (Paris, France)*

## - Maghrébin :

*28-30 novembre 2019 : XXXIèmes Journées Nationales SAHGEED (Alger, Algérie)*

Le journal publie des articles originaux, des éditoriaux, des revues générales et des mises au point, des conduites à tenir, des faits cliniques, des lettres à la rédaction, les comptes rendus des réunions scientifiques de la SMMAD des commentaires de la littérature, des échos des congrès et des informations médicales.

### Conditions de publication

En soumettant l'article pour publication, le ou les autres garantissent que l'article est original et n'a pas été soumis pour publication à un autre journal et n'a pas été publié auparavant. Le manuscrit sera accompagné d'une lettre cosignée par l'ensemble des auteurs attestant leur accord à la publication.

### Soumission des manuscrits :

Les manuscrits soumis pour publication doivent être envoyés en trois exemplaires (un original et deux photocopies). Le manuscrit est accompagné d'une lettre comportant le prénom, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'adresse e-mail de l'auteur avec la rédaction communiquera et doit mentionner la rubrique dans laquelle, il souhaite voir son article publié. Les manuscrits sont adressés au rédacteur en chef du journal ou au directeur.

### Modalité de présentation des articles :

Le manuscrit doit être dactylographié en double interligne, police Times tailles, avec une marge de 3 cm à gauche, au recto seul de feuille de format A4, 25 lignes par page. Tout ceci inclut la page de titre, le résumé, les remerciements, les références, les tableaux et les légendes des figures.

Le texte comporte, dans l'ordre : la page de titre ; le résumé avec les mots clés en ordre alphabétique (en français et en anglais) ; le texte proprement dit ; les références ; les tableaux avec titre et légendes ; les figures ; les légendes des figures. Chaque partie commençant sur une nouvelle feuille.

Les pages sont numérotées consécutivement en commençant par la page du titre.

### Page du titre :

La page du titre inclut :

-Titre (en français et anglais) qui doit être concis mais

informatif. Il indique de manière précise le sujet du travail ; la rédaction se réserve le droit de le modifier dans le sens de la concision.

### Tableau :

Chaque tableau sera présenté sur une feuille à part, à la fin du manuscrit. Il comporte en haut, le numéro l'appel (en chiffres romains), le titre, et en bas, les notes explicatives éventuelles (abréviation, sigles).

### Figures :

Les auteurs doivent fournir un original et une photocopie des figures d'excellente qualité. Chaque illustration (pièces anatomiques, imagerie, endoscopies...) doit être fournie sur tirage photographique, diapositive ou format numérique, le format des photos est fixé à 13 x8cm. Au verso, les figures doivent comporter le nom du premier auteur et l'orientation (haut-bas). Les figures sont numérotées en chiffres arabes. Les légendes des figures sont regroupées sur une feuille à part. Si les illustrations intéressent des patients, ces derniers ne doivent pas être reconnus.

### Rubriques :

#### \* Article original :

Il apporte des informations obtenues à partir d'une étude clinique. Il ne dépasse pas huit pages dactylographiées et 15 références. Il est accompagné d'un résumé structuré en français et en anglais. Il comporte les parties suivantes :

-Introduction : justifiant le travail en rappelant brièvement les données de la littérature, avec les références essentielles. Elle précise très clairement les objectifs des auteurs.

- Patients (ou matériel) et méthode : précise les critères de sélection des patients, définit les groupes, décrit les techniques utilisées, et les variables retenues pour apprécier les résultats.

- Résultats : donnés sous forme de tableau (x) ou figure (s) ne sont pas répétés dans le texte.

-Discussion : elle souligne l'importance éventuelle des résultats de l'étude et sa pertinence clinique. Critique, elle met aussi en évidence les limites de l'étude en fonction des hypothèses retenues et des méthodes utilisées.

-Conclusion doit ouvrir des perspectives en termes à la fois, d'applications pratiques et recherche.

**\* Mise au point et revue générale :**

Elles sont une synthèse clinique et travaux publiés sur un thème donné et débouchant sur des propositions utiles et constructives. Elle traitent en profondeur les développements récents du sujet choisi : A part quelques références essentielles, la littérature analysée est celle des cinq dernières années.

- L'initiale du prénom (prénom en entier) de chaque auteur et le nom du ou des auteurs en lettres minuscules avec une majuscule à l'initiale.

Quand les auteurs appartiennent à des services différents, leurs noms sont suivis de chiffres en exposant qui renvoient aux services ou adresse correspondantes.

- Le nom et l'adresse de l'auteur responsable de la correspondance pour le manuscrit, ses numéros de téléphone et de fax, ainsi que sont e-mail.

**Résumé et mot clés**

Chaque article comporte un résumé en français et en anglais, sans abréviation, ni référence, de 250 mots, au maximum pour les articles originaux et de 150 mots pour les autres formes éditoriales, avec au plus cinq mots clés. Pour les articles originaux, il est demandé un résumé structuré de la façon suivante : objectifs ; méthodes ; résultats ; conclusions. Pour les faits cliniques – les références sont interdite et les abréviations déconseillées.

**Rédaction :**

Le texte est rédigé dans un style clair. Il doit être compréhensible pour un lecteur qui n'est pas hépatogastroentérologue

- les événements passés sont rapportés à l'imparfait, ou plus souvent, au passé composé.

En cas de mention de nom d'auteurs dans le texte, s'ils ne sont que deux, les deux sont cités, s'ils sont plus de deux le nom du premier auteur est suivi de la mention 'et al'.

**Abréviation :** seules les abréviations courantes sont acceptées en nombre réduit.

Le terme en entier doit précéder l'abréviation entre parenthèses, lors de sa première apparition dans le texte et dans le résumé, sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale. L'emploi des abréviations est prescrit dans le titre, et si possible, écrite dans les résumés.

**Nomenclatures , chiffres et symboles :** La nomenclature doit être cohérente et invariable. Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.

Dans une phase, les chiffres de zéro à dix s'écrivent en toutes lettres sauf s'ils sont suivis d'une unité de mesures. En début de phase, tous les chiffres s'écrivent en toutes lettres. Une virgule précède les décimales dans les textes en français.

**Médicaments et appareils :** Les médicaments sont identifiés par leurs nom générique (dénomination commune internationale), sans majuscule à l'initiale. Le nom de la spécialité peut éventuellement être mentionné entre parenthèses avec majuscule à l'initiale, suivi du sigle et du nom de la firme pharmaceutique.

**Remerciements :**

Ils figurent à une place appropriée de l'article (note de bas de page ou fin d'article) et précisent les contributions qui appellent un remerciement mais ne justifient pas une place parmi les auteurs, et les remerciements pour les aides techniques, soutien matériel ou financier.

**Références :**

Les référence figurent sur une (des) page (s) séparée (s) et numérotées dans l'ordre dans lequel elles sont mentionnées pour la première fois dans le texte (chiffres arabes) et entre crochets (exp : [1] ).les références citées uniquement dans les légendes, les tableaux ou les figures sont numérotées de telle façon qu'elles succèdent à la dernière référence citée dans le texte avant l'appel du tableau. Les numéros sont par séparés par des virgules quand il s'agit de deux chiffres consécutifs ou non et par un trait d'union quand il y a des plus de deux chiffres consécutifs. Seuls les chiffres extrêmes sont alors cités [9-11]

Toutes les références citées dans le texte figurent dans la liste des références et vice versa – jusqu'à six auteurs, ceux-ci doivent être nommément indiqués ; à partir de sept, seuls les six premiers seront cités, suivis d'une virgule et de la mention 'et al'.

Les communications personnelles, les données non publiées ou les thèses ne figurent pas dans la liste des références.

Les titres des journaux sont abrégés selon les usages de la national Library of Medecine. La liste des journaux et de leurs abréviations peut être consultée en ligne sur le serveur Pub Med, à l'adresse suivante :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowsen.cgi>.

\*Articles de périodique classique :

1. Geng E, Kreisavirth B, Driver c, Lij, Dellalatta P, Capa ZA, Schluger NW.

Charges in the transmissions of tuberculosis in New York city from 1990 to 1999.

N.Engl J Med 2002; 19: 1453-1458.

\* Supplément d'un périodique.

2. Payne DK, Sullivan MD, Masie MJ, Womens's psychological reactions to breast cancer. *Senin Gucol* 1996;23 (1 supp.2) :89-97.

Livre.

Riugsven MK, Bond D. *geroontology and leadership skills for nurses*.

2and ed. Albany, NY : Delmar Publishers, 1996.

Chapitre d'un ouvrage.

3. Grosset J, Biovert H, Truffot-Pernot C, *Mycobacterium Leprae*. in : le Mirior L, Vétron M. éd. *Bactériologie médicale*.

PARIS / Flammarion. 1989.p.999-1017 Référence d'un article de l'EMC.

4. Dureuil B. *Mécanique respiratoire*. *Encycl Med chir* (El Sevier, Paris)

*Anesthésie-Réanimation*,36-030-A10,1990 :14p.

#### **Fait clinique :**

Permet de publier une ou plusieurs observations originales ou particulièrement bien documentées, à valeur didactique. Il comporte l'introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, un commentaire, une conclusion, un résumé. Il ne dépasse pas cinq pages et cinq références.

#### **Note technique :**

Elle étudie un appareillage ou décrit un geste diagnostique. Elle comporte une description claire complète et didactique elle est signée par trois auteurs au plus.

#### **Lu pour vous (Lettre à la rédaction) :**

Permet soit de donner un avis sur un article déjà publié soit d'ouvrir un débat soit de livrer une expérience personnelle. Sa parution après l'accord de comité de rédaction a lieu dans les plus brefs délais. Elle n'excède pas deux pages dactylographiées et cinq références. Elle est signée par trois auteurs au plus. Dès acceptation définitive du manuscrit, l'auteur est prié d'accompagne manuscrit du fichier correspondant sur CD : étiqueter le CD indiquant le nom du fichier, le système d'exploration, et le logiciel utilisé.

Le comité de rédaction encourage la soumission électronique des manuscrites par Email aux adresses indiquées ci-dessous : [contact.rmmad@gmail.com](mailto:contact.rmmad@gmail.com)

#### **Atlas d'endoscopie :**

Permet à travers une image endoscopique assez particulière et rare de transmettre des messages clés et des réflexes aidant à un diagnostic précoce précis et une meilleure prise en charge. Il comporte une courte observation, une image commentée, une petite conclusion, et des messages clés concernant la prise en charge globale.

#### **Conduite à tenir :**

Elle traite de la démarche diagnostique thérapeutique face à un syndrome ou une maladie. Elle doit être complète concise et didactique. Elle n'excède pas cinq pages dactylographiées et cinq références.

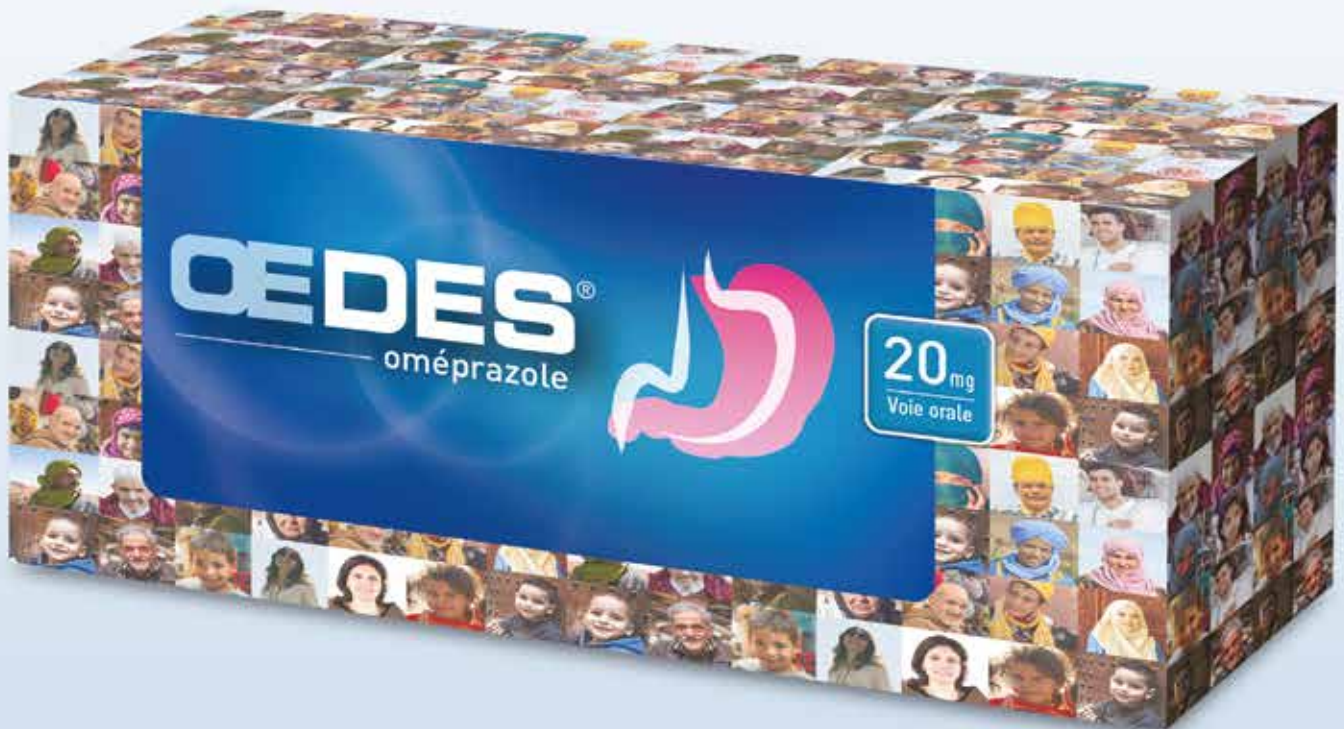
#### **Editorial :**

Il traite d'un sujet précis et d'actualité concernant la santé et la médecine en rapport direct ou indirect avec elles. Il exprime les options de l'auteur, contenir les données classiques du diagnostic et du traitement. Il concerne un sujet souvent traité dans le même numéro et n'excède pas deux pages dactylographiées ne comporte pas plus de 5 références.

Puis : L'initiale du prénom (prénom en entier) de chaque auteur...



# DANS CHAQUE BOÎTE DE OEDES



## RETROUVEZ LES HISTOIRES DE VOS PATIENTS!

**OEDES 20 mg Microgranules gastro-résistants en gélules, sous forme de 7, 14, 28 et 56.** Composition: Principe actif: Oméprazole; 20,00 mg. Excipient à effet notoire: Saccharose. **Indications thérapeutiques:** Adultes: Traitement des ulcères duodonaux, Prévention des récurrences d'ulcères duodonaux, Traitement des ulcères gastriques, Prévention des récurrences d'ulcères gastriques, En association à des antibiotiques appropriés, indication de *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Traitement des ulcères gastriques et duodonaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Prévention des ulcères gastriques et duodonaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque. Traitement de l'oesophagite par reflux. Traitement d'entérocolite des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux et Traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. **Utilisation pédiatrique:** Enfants à partir d'un an et > 40 kg: Traitement de l'oesophagite par reflux et Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien. Enfants de plus de 3 ans et adolescents: En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Adultes: Traitement des ulcères duodonaux: La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation associée après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients traités récidivants, la dose de 40 mg d'OEDES une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines. Prévention des récurrences des ulcères duodonaux: Avant la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'indication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg. Traitement des ulcères gastriques: La dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg d'OEDES une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. Prévention des récurrences des ulcères gastriques: Avant la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg d'OEDES une fois par jour. Eradication de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale: Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la résistance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur. OEDES 20 mg + claritroxime 500 mg ou amoxicilline 1000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine; ou OEDES 20 mg + claritroxime 250 mg (ou 500 mg) + amoxicilline 400 mg (ou 500 mg) pendant une semaine. Si le patient présente encore *H. pylori* après cette antibiothérapie, le traitement peut être répété. Traitement des ulcères gastriques et duodonaux associés à la prise d'AINS: Avant le traitement des ulcères gastriques et duodonaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Prévention des ulcères gastriques et duodonaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque: Avant la prévention des ulcères gastriques et duodonaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodonaux, antécédents d'hémorragie digestive liée) la dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Traitement de l'oesophagite par reflux: La dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 8 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une oesophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg d'OEDES une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. Traitement d'entérocolite des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux: La dose recommandée est 20 mg d'OEDES par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg d'OEDES par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison: Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement posé ainsi qu'il convient, en fonction des besoins. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'OEDES. Tous les patients ayant une maladie sévère ou une réponse inadéquate aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 50 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg d'OEDES par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Population pédiatrique:** Chez l'enfant à partir d'un an et > 40 kg: Traitement de l'oesophagite par reflux: Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien: Les posologies recommandées sont les suivantes: Age: < 1 an, Poids: 103-20 kg, Posologie: 10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire. Age: 1-5 ans, Poids: < 20 kg, Posologie: 20 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire. OEDES 20 mg par jour: Le délai d'administration est de 1 à 2 semaines. Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien: La durée de traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées. **Indications et emplois de plus de 3 ans:** Traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*: L'un des choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (la plus courte est la plus sûre), ainsi que du profil d'efficacité (14 jours) et l'indication adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. Les posologies recommandées sont les suivantes: Poids: 15-30 kg, Posologie: Association avec deux antibiotiques: OEDES 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et claritroxime 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. Poids: 31-40 kg, Posologie: Association avec deux antibiotiques: OEDES 20 mg, amoxicilline 1 g et claritroxime 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. Poids: > 40 kg, Posologie: Association avec deux antibiotiques: OEDES 20 mg, amoxicilline 1 g et claritroxime 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Populations particulières:** Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Insuffisance hépatique: Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg/20 mg peut suffire (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Suppléments:** Avant l'ajout de suppléments, il est nécessaire de vérifier que le supplément ne contient pas de substances qui pourraient interférer avec l'absorption de l'oméprazole. **Mode d'administration:** Il est recommandé de prendre les gélules d'OEDES le matin, de préférence à jeun, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées. Chez les patients ayant des difficultés de déglutition ou chez les enfants capotés de bove ou d'ovide des aliments semi-liquides. Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou un aliment légèrement acide comme par exemple: jus de fruit, compote de pomme ou sucré sans gras. On doit continuer aux patients de prendre le médicament immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours éviter le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granules avec un demi-verre d'eau. Les granules gastro-résistants ne doivent pas être mâchés. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés dans la composition. L'oméprazole, comme les autres substitués de la pyrazole (proton pompes), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le riluzole (cf. Interactions). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. **Tableau des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspects au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise en circulation. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la corrélation suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée en fonction des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Rare: Anémie, thrombocytose. Très rare: Agénésie, leucocytose, pancytopenie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réactions croisées anaphylactiques. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Rare: Hyponatémie, hydatidémie; Hypomagnésémie (une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie). Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypocalcémie. **Affections psychiatriques:** Peu fréquent: Insomnie, Rave, Anxiété, confusion, dépression. Très rare: Aggravation, hallucinations. **Affections du système nerveux:** Fréquent, Céphalées. Peu fréquent: Étourdissements, paresthésies, vertiges, ataxie. Très rare: Troubles du goût. **Affections oculaires:** Rare: Vision trouble. **Affections de l'oreille et du larynx:** Peu fréquent: Vertiges. **Affections respiratoires, ORL et infectieuses:** Rare: Mycoses orales. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, pyrosis, éructations, brûlures (burns). Rare: Sécheresse buccale, anorexie, caries, gastro-intestinal, indigestion, Colite microscopique. **Affections hépatobiliaires:** Peu fréquent: Augmentation des enzymes hépatiques. Rare: Hépatite avec ou sans icterus, ictère, insuffisance hépatique, ictère hépatolite, ictère des primaires, ictère une insuffisance hépatique post-cirrhosique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Dermite, prurit, rash, urticaire. Rare: Allergie photosensibilisante, ictère de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, lichen plan. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres. Rare: Arthralgies, arthrites. Très rare: Tendinite musculaire. **Affections du rein et des voies urinaires:** Rare: Néphrite aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Très rare: Gynécomastie, Troubles gynécologiques et anomalies au site d'administration. Peu fréquent: Mésaise, système pérorbitaire. Rare: Aménorrhée de la lactation. **Population pédiatrique:** La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 300 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et l'existence de 15 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'oesophagite chronique peuvent être cités sans risque à 399 jours. Le profil des événements indésirables varie généralement identique à celui observé chez les adultes, ainsi que des effets de traitement à court et long terme. En ce qui concerne les données à long terme évaluant les effets d'un traitement par oméprazole sur la prévalence et la croissance. **Tableau d' (liste II) MIA, Janvier 2019.** Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, Rue Mohamed Diouri, 20110, Casablanca Maroc. Tél: +212 (522) 45 32 00. Fax: +212 (522) 30 48 53. **Plus d'informations relatives aux médicaments européens et de l'Union européenne et aux autres pays de l'Union européenne, consultez le site internet de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de la France (ANSM): <http://agence.sph.fr/medicaments/proprietes-pharmacocinologiques> ou le site de l'ANSM: <http://agence.sph.fr/medicaments/proprietes-pharmacocinologiques>**